Sistema de Controle de Interação Medicamentosa

Márcio Ulliana Lopes

Dissertação de Mestrado

Instituto de Computação
Universidade Estadual de Campinas

Sistema de Controle de Interação Medicamentosa

Márcio Ulliana Lopes[1]

Novembro de 2003

Banca Examinadora:

- Jacques Wainer
  Instituto de Computação, Unicamp (Ph.D.)
- Ariadne Maria Brito Rizzoni Carvalho
- Renato Marcos Endrizzi Sabbatini

[1]**Auxílio financeiro do CNPq processo 131520/261-6**

Sistema de Controle de Interação Medicamentosa

Este exemplar corresponde à redação final da Dissertação devidamente corrigida e defendida por Márcio Ulliana Lopes e aprovada pela Banca Examinadora.

Campinas, 18 de fevereiro de 2004.

Jacques Wainer
Instituto de Computação, Unicamp (Ph.D.)

Dissertação apresentada ao Instituto de Computação, UNICAMP, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência da Computação.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus por estar sempre comigo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jacques Wainer, pela competente orientação, dedicação e paciência durante esses anos de trabalho.

À toda minha família, pelo amor, carinho, incentivo e compreensão pelo tempo em que estive ausente.

Ao meus amigos que me acompanharam durantes esses anos de trabalho. Em especial ao Wanderley, Rogério, Marcelo, Ana e à Priscila, minha namorada.

E finalmente a todos os demais que de alguma forma tornaram este trabalho possível.

Resumo

Esse trabalho se enquadra na área de informática médica, mais especificamente tem enfoque no estudo sobre interações medicamentosas e interações entre droga e doença.

A importância do conhecimento sobre tais interações no processo da prescrição de receitas médicas foi exposta neste trabalho e uma ferramenta de auxilio para esta tarefa foi desenvolvida com o objetivo de proporcionar alternativas para minimizar, ou até mesmo anular, possíveis interações (droga/droga, droga/doença) de um tratamento.

A ferramenta de auxílio foi desenvolvida na forma de um servidor que tem como objetivo prover informações a respeito de interação entre um conjunto de drogas e doenças mediante requisições feitas segundo um protocolo de comunicação baseado em consultas XML.

Para expor um trabalho de aplicação viável a um consultório médico foi desenvolvido o protótipo de um sistema que possui um módulo de consulta ao serviço, junto a um módulo de atualização da base de dados que armazena a informação sobre as drogas e possíveis interações. Duas doenças de importância significativa no Brasil foram escolhidas para fazer parte do trabalho: diabetes e hipertensão. Assim, a base de dados que faz parte do protótipo desenvolvido está fundamentada em drogas utilizadas no tratamento dessas duas doenças.

Abstract

This work is inserted into the Medical Computer Science area, more specifically it is focused on the study of drug interaction and drug-disease interaction.

Given the importance of a proper management of drug treatment, the objective of this work was the development of a system prototype that helps with the prevention of drug interaction (drug-drug, drug-disease) in drug orders.

This dissertation presents a system that provides information regarding interaction between a group of drugs and diseases. The system was developed as a server that responds to XML queries.

In order to illustrate the system in real clinical environment we developed a component that consults the service, and a component for updating the drugs and drugs interaction data bases. Two significant diseases in Brazil were considered in this work: diabetes and high blood pressure. So, the database that is part of the developed prototype is based on drugs used in the treatment of those diseases.

Sumário

Agradecimentos **vi**

Resumo **vii**

Abstract **viii**

1 Introdução **1**

2 Fundamentos **3**

2.1 Fatores que alteram os efeitos de medicamentos 3

2.1.1 Interação droga/doença 4

2.1.2 Interação droga/droga 4

2.2 Doenças 6

2.2.1 Diabetes Mellitus 6

2.2.2 Hipertensão Arterial 8

2.3 Algorítmos para detecção de interações droga/droga e droga/doença 10

2.4 Sistemas relacionados 12

2.4.1 Drug Guide 12

2.4.2 MyDrugReax 13

2.4.3 Drug Interaction Checker 15

2.4.4 Micromedex 16
2.5 XML 19
2.5.1 XSLT 20
2.6 Web Services 23

3 Modelagem **26**
3.1 Base de Dados 27
3.2 Servidor 32
3.2.1 Consulta1 36
3.2.2 Consulta2 39
3.2.3 Consulta3 41
3.2.4 Consulta4 44

4 Aplicação Web **47**
4.1 Cliente *Web* 47
4.2 Módulo de atualização 57

5 Trabalhos Relacionados e Conclusão **60**
5.1 Comparação entre modelos de busca por interação medicamentosa 60
5.2 Comparação entre Sistemas 61
5.3 Conclusão 63
5.3.1 Trabalhos Futuros 64

Referências Bibliográficas **65**

A DTD **68**

B Folha de Estilo **73**

C Servidor **84**

D Base de Fatos **90**

Lista de Figuras

2.1 Filtro para busca de interações medicamentosas 17
2.2 Resultado da consulta 18
2.3 Exemplo de documento XML 21
2.4 Exemplo de árvore de um documento XML 22
2.5 Arquitetura de Web services 24

3.1 Arquitetura do Sistema 27
3.2 Hierarquia de drogas 28
3.3 Modelo de interação 29
3.4 Fluxo interno do servidor 33
3.5 Exemplo de consulta tipo 1 37
3.6 Exemplo de resposta para consulta tipo 1 38
3.7 Exemplo de consulta tipo 2 40
3.8 Exemplo de resposta para consulta tipo 2 41
3.9 Exemplo de consulta tipo 3 42
3.10 Exemplo de resposta para consulta tipo 3 43
3.11 Exemplo de consulta tipo 4 45
3.12 Exemplo de resposta para consulta tipo 4 46

4.1 Fluxo de execução de um *servlet* 48
4.2 Página principal do Cliente Web 49

4.3 Página intermediária do Cliente Web 50
4.4 Página resposta do Cliente Web 52
4.5 Página de procura por drogas substitutas do Cliente Web 53
4.6 Página resposta de procura por drogas substitutas do Cliente Web 54
4.7 Página de procura por interações (droga/droga, droga/doença) do Cliente Web 55
4.8 Página de procura por interações (droga/droga, droga/doença) do Cliente Web 56
4.9 Página principal do módulo de atualização 58
4.10 Exemplo de inclusão de interação droga/droga 59

Capítulo 1

Introdução

Interações medicamentosas possuem um papel relevante no processo de escolha do tratamento a ser indicado pelo médico a um paciente, pois tais interações podem ter efeitos benéficos ou maléficos (OGA, 1994). O estudo sobre interações medicamentosas, impulsionado pelo aumento da utilização de mais de uma droga em conjunto nas terapêuticas, vem ganhando maior importância e atenção na área médica. Segundo Hansten (1989), as manifestações adversas de interação medicamentosa são quase sempre previsíveis, daí a importância cada vez maior de identificar pacientes "em risco" tão cedo quanto possível. A prevenção, entretanto, não é fácil, quando se considera o grande número de interações publicadas e o número de possíveis combinações de medicamentos em doentes recebendo terapêutica com múltiplas drogas. As interações medicamentosas, segundo Kalva, Stasiu e Dias (2002), figuram entre as principais causas de eventos adversos causados por drogas (EADs) e estes são conhecidos como o principal problema de saúde mundial (FIOL; ROCHA; NOHAMA, 2000). Temos, como exemplo de tal situação, os EUA, onde pesquisas mostram que EADs são a quarta causa de morte no país, com um custo anual estimado de 136 bilhões de dólares (FIOL; ROCHA; NOHAMA, 2000). No Brasil, segundo Sabbatini (2001), estima-se que os EADs causam cerca de 40 mil mortes por ano, e do total de efeitos adversos evitáveis reportados, cerca de 30% são devidos às interações medicamentosas. Tal quadro apresentado é ainda agravado pelo risco do automedicamento que é especialmente preocupante no Brasil, onde, de acordo com a Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas (ABIFARMA), cerca de 80 milhões de pessoas são adeptas da automedicação (ARRAIS, 1997).

Com isso, desenvolvemos o protótipo de um sistema que tem por objetivo auxiliar o médico na prescrição de receitas a um paciente. O sistema visa proporcionar alternativas para minimizar, ou até mesmo anular, possíveis efeitos colaterais de um tratamento. No protótipo que desenvolvemos, trabalhamos com drogas que são utilizadas no tratamento de diabetes e hipertensão e demais drogas que interagem com as utilizadas no tratamento de ambas as doenças. Procurando uma medida para combater os casos de automedicação, o protótipo tem uma de suas funcionalidades relacionada à inclusão de busca por interações entre um conjunto de drogas consideradas de uso comum pelos pacientes, como aspirina, anticoncepcionais orais, álcool, etc. A escolha das doenças foi feita devido à relevância individual de cada uma delas com respeito à saúde pública nacional, e também pelo fato de elas apresentarem altos índices de ocorrência em conjunto em pessoas idosas. Um outro ponto relevante relacionado a tais síndromes é que ambas fazem parte do fator de risco para doenças do aparelho circulatório, que são a principal causa de mortalidade entre todas as idades no país (FATORES..., 2001).

Este trabalho esta dividido em cinco capítulos sendo este o primeiro deles. Os demais capítulos são organizados como segue. O Capítulo 2 apresenta um efoque sobre os tipos de interação abordadas pelo nosso trabalho (droga/droga e droga/doença), descreve as duas doenças (hipertensão e diabetes) escolhidas como foco do nosso trabalho e apresenta as tecnologias envolvidas no trabalho, como XML e XSL. O Capítulo 3 apresenta a modelagem do protótipo, sua arquitetura e detalhes sobre os seus dois principais componentes: servidor e base de dados. O Capítulo 4 apresenta os outros dois componentes que formam a arquitetura do protótipo: o cliente *Web* de consulta e o cliente *Web* de atualização. O Capítulo 5 apresenta uma comparação entre o nosso protótipo e os sistemas descritos nas seções 2.3 e 2.4, a conclusão e trabalhos futuros.

Capítulo 2

Fundamentos

Este capítulo tem por objetivo apresentar um enfoque sobre interação droga/droga e interação droga/doença e abordar as duas doenças que escolhemos para fazer parte do desenvolvimento do protótipo.

Também neste capítulo relatamos algoritmos e *softwares* existentes para detecção de tais interações, e apresentamos uma breve introdução sobre XML, que utilizamos em nosso trabalho, e sobre *Web Services*, que referenciamos posteriormente como trabalho futuro.

2.1 Fatores que alteram os efeitos de medicamentos

Os remédios (drogas), até mesmo quando utilizados isoladamente, podem ter seus efeitos alterados no organismo do ser humano, devido principalmente a fatores genéticos que variam de indivíduo para indivíduo. Assim, respostas diferentes podem ser observadas para uma mesma droga quando aplicada em indivíduos distintos (OGA, 1994). Podemos tomar como exemplo casos em que certos indivíduos, mesmo utilizando a mesma dosagem de certa droga, apresentam maior sensibilidade que outros. Outros fatores que também podem influenciar alterações no efeito das drogas são: idade, peso e composição corpórea, estados patológicos especiais e até mesmo o estado psicológico do indivíduo (OGA, 1994).

Um risco ainda maior pode surgir quando um tratamento envolve a utilização de mais de um medicamento, o que atualmente tornou-se mais freqüente na medicina, ou quando o quadro clínico do paciente apresenta mais de uma doença (HANSTEN, 1989).

A alteração do efeito da droga pode ser de dois tipos: quantitativa e qualitativa. A alteração quantitativa é aquela em que somente a intensidade do efeito da droga é modificada, havendo aumento ou diminuição; na alteração qualitativa, são observadas modificações na natureza da resposta (efeito) da droga.

O nosso estudo se concentrou em dois fatores que podem alterar os efeitos de medicamentos: interação droga/doença e interação medicamentosa (droga/droga).

2.1.1 Interação droga/doença

Segundo Oga (1994), estados patológicos ou fisiológicos especiais do paciente podem alterar o efeito do seu medicamento. Isto ocorre porque o paciente tem seus mecanismos de absorção, distribuição e eliminação da droga alterados pela doença.

Temos como exemplo a insuficiência hepática ou renal, que são casos de doenças que afetam os órgãos de biotransformação e excreção, podendo haver uma suscetibilidade anormal para os medicamentos, pela falta de sua eliminação, ocorrendo toxicidade com doses habituais. Por outro lado, em casos de diarréia, pode haver perda total do medicamento, que não será absorvido por causa de seu rápido trânsito pelo intestino.

2.1.2 Interação droga/droga

Quando os médicos adotam, após o diagnóstico, uma terapêutica para seu paciente, eles devem estar cientes da interação que as drogas adotadas para o tratamento podem apresentar, uma vez que esta interação pode levar a efeitos benéficos, causando uma melhoria na eficácia do tratamento (interação medicamentosa benéfica), ou pode levar a efeitos não desejados, e até mesmo inesperados, em seu paciente, comprometendo o tratamento, ou até mesmo causando danos ao paciente (interação medicamentosa adversa).

As interações medicamentosas (droga/droga) se dividem em farmacocinéticas, farmacodinâmicas e químicas (reações entre os constituintes dos medicamentos) (OGA, 1994).

Nas interações farmacocinéticas, temos:

- Alteração da absorção: derivados não absorvíveis pelo trato digestivo podem ser formados pela administração de dois ou mais fármacos, causando prejuízo à terapêutica. Também existe o caso em que medicamentos que modificam a motilidade

gástrica ou intestinal podem inibir ou incrementar a taxa ou a extensão da absorção de um outro medicamento que seja ministrado simultaneamente.

- Alteração da distribuição: as drogas, após atingirem a circulação geral, são distribuídas para os órgãos e tecidos. Porém, apenas os medicamentos não ligados a elementos constituintes do sangue são capazes de deixar o compartimento vascular e exercer seu efeito farmacológico. Assim, o uso de drogas que competem altamente pela ligação aos mesmos elementos do sangue pode resultar no aparecimento de maior quantidade de medicamentos livres no sangue, acarretando um maior efeito e até mesmo efeitos adversos acentuados.

- Alteração da eliminação: as drogas são excretadas pelas vias renal ou biliar, na sua forma intacta ou após a biotransformação. Portanto, qualquer substância que altere a intensidade de biotransformação ou excreção de uma droga tende a modificar o seu efeito farmacológico.

Nas interações farmacodinâmicas, temos duas variações descritas a seguir: na adoção de uma terapia que utiliza duas drogas conjuntas pode ocorrer o sinergismo - quando a ação das duas drogas se processa no mesmo sentido. Um efeito contrário ao citado acima também pode ocorrer, quando a interação entre as drogas leva a uma diminuição dos seus efeitos, o que é conhecido como antagonismo (OGA, 1994) (antagonista é a droga que diminui o efeito de uma outra).

O médico deve estar ciente dos casos de sinergismo, pois ele pode estar buscando uma maior eficácia no tratamento do paciente, tendo em vista que, neste caso, as duas drogas irão trabalhar em conjunto, aumentando o seu poder de ação no combate à doença ou, ainda, deve estar ciente do fato que as duas drogas podem interagir de tal forma que o seu efeito passe a se elevar demasiadamente (potenciação), atingindo graus de toxicidade medicamentosa, e conseqüentemente causando danos ao paciente. No sinergismo, geralmente as duas drogas não agem pelo mesmo mecanismo, e isto pode ser utilizado para se obter uma diminuição dos efeitos colaterais das drogas, pois uma menor dose de cada uma das drogas é necessária para se obter o mesmo resultado, se comparado à utilização de somente uma das drogas no tratamento, que neste caso seria utilizada em doses maiores, causando assim maiores efeitos colaterais (HANSTEN, 1989).

O antagonismo pode também ser desejado pelo médico quando ele, por exemplo, busca

combater uma toxicidade causada por uma certa droga em um paciente, utilizando assim uma antagonista para a droga causadora da toxicidade.

Vimos, com isso, a importância do conhecimento sobre interações medicamentosas, pois tal conhecimento permite, por exemplo, que o médico minimize ou evite toxicidade medicamentosa, por meio de ajuste da dosagem ou esquema de administração do medicamento, ou pela escolha de um agente alternativo, buscando sempre um correto e melhor atendimento ao paciente.

2.2 Doenças

Esta seção tem por objetivo abordar as duas doenças que foram escolhidas para fazerem parte do nosso trabalho. Sendo que a escolha foi feita devido a relevância no contexto de saúde pública do país de ambas as síndromes. Temos que o índice de mortalidade referente à diabetes mellitus é um dos mais altos no Brasil, (INDICADORES..., 2001), e estima-se em 20 milhões o número de brasileiros considerados hipertensos (DIEFENTHAELER, 2001).

2.2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, segundo Junqueira (2002), é uma desordem metabólica, determinada geneticamente, associada à deficiência absoluta ou relativa de insulina. Ela é caracterizada por alterações metabólicas e complicações vasculares e neuropáticas.O componente metabólico é caracterizado não só pela hiperglicemia, como também por alterações no metabolismo das proteínas e lipídios. O componente vascular é constituído por macroangiopatia inespecífica – aterosclerose e suas diferentes manifestações clínicas – e pela microangiopatia diabética, que afeta particularmente a retina e o rim.

Os dois principais tipos de diabetes, segundo Junqueira (2002), são: diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 .

O diabetes tipo 1 é uma doença hereditária, e a sua ocorrência é geralmente observada na juventude ou adolescência. A pessoa que possui esta doença torna-se dependente do uso da insulina, pois o pâncreas, que é o órgão responsável pela produção de tal hormônio (insulina), tem as suas células beta-pancreáticas comprometidas. A insulina tem como função transportar a glicose (fonte de energia) da corrente sanguínea para dentro das

células. Tal indivíduo apresenta, assim, uma alta quantidade de glicose em seu sangue (hiperglicemia).

O diabetes tipo 2 não é uma doença hereditária, e o portador da doença não necessariamente é dependente do uso da insulina, podendo haver outros medicamentos e até outras alternativas não farmacológicas de tratamento. Neste caso, o indivíduo pode apresentar resistência à insulina, juntamente com a insuficiente produção da mesma. A resistência à insulina se caracteriza pela impossibilidade de as células, mesmo com a utilização da insulina, conseguirem realizar o transporte da glicose para as células. Esta doença geralmente está associada à obesidade, mas não se pode dizer que a obesidade é um determinante da diabete tipo 2.

No Brasil, segundo Lotufo (2001), a prevalência do diabetes de tipo 1 varia de 7 a 12 por 100.000 habitantes entre 0 a 14 anos e a do tipo 2 é de 7,8% da população entre 30 e 69 anos, mostrando que a freqüência do tipo 2 é muito maior do que a do tipo 1. Segundo Junqueira (2002) o diabetes tipo 2 compreende cerca de 90% de todos os casos de diabetes.

Diagnóstico

O diabetes é diagnosticado por uma glicose sanguínea em jejum maior ou igual a 7,8 mmol/l (o jejum é definido por um período de 8 a 12 horas desde a última ingestão calórica), ou uma glicose plasmática maior ou igual a 10mmol/l após uma refeição (HALPERN; MANCINI; MANCINI, 2000).

Segundo Halpern, Mancini e Mancini (2000), os diabéticos tipo 1 geralmente apresentam quadro súbito de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso devido à hiperglicemia. Como há uma deficiência absoluta de insulina, ocorre produção de corpos cetônicos, com desidratação progressiva e cetoacidose diabética. Crianças podem ter enurese noturna. Já os pacientes do tipo 2 têm uma história mais lenta, são muitas vezes assintomáticos ou diagnosticados quando da presença de complicações como insuficiência coronariana, neuropatia periférica, retinopatia, nefropatia e infecções ginecológicas.

Tratamento

O diabetes não é uma doença curável, porém é controlável (HALPERN; MANCINI; MANCINI, 2000). Segundo Junqueira (2002), o controle medicamentoso do diabetes tipo 2 deve ser considerado quando há falha na adoção de medidas como redução de peso, atividade física e alterações dietéticas. Para o tratamento medicamentoso de diabetes tipo 2 geralmente são utilizados agentes hipoglicemiantes orais que podem ser classificados em sulfoniluréias (SU), biguanidas, tiazolidinedionas, inibidores de glicosidases intestinais e meglitinas (HALPERN; MANCINI; MANCINI, 2000).

O uso de insulina está indicado em pacientes com diabetes tipo 1, nos pacientes do tipo 2 com falência secundária aos hipoglicemiantes orais ou em situações que necessitem controle rígido durante períodos de internação hospitalar, nos pacientes com insuficiência hepática ou renal que contra-indique o uso dos hipoglicemiantes orais e nas gestantes diabéticas tipo 2, que não conseguem controle adequado com dieta (HALPERN; MANCINI; MANCINI, 2000).

2.2.2 Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial (HA), uma entidade clínica multifatorial, é conceituada como síndrome caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados, associados a alterações metabólicas e hormonais e a fenômenos tróficos (hipertrofias cardíaca e vascular) (CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 3, 1998).

Um nível adequado de pressão arterial (PA) é necessário para que haja uma boa circulação sanguínea, assim garantindo que os tecidos do corpo humano recebam oxigênio, nutrientes, e outros componentes químicos necessários ao seu correto funcionamento, também garantindo a eliminação do gás carbônico, secreções, e outras substâncias maléficas ao organismo.

Os principais órgãos atingidos pela HA são: coração, rins, cérebro e vasos sanguíneos. Estudos e pesquisas indicam que quanto maior a PA de um indivíduo, maior será o risco de ele apresentar doenças cardiovasculares (fatais ou não fatais) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

A prevalência da hipertensão arterial é elevada, estimando-se que cerca de 15% a 20%

da população brasileira adulta possa ser rotulada como hipertensa. Considerada um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares, seu alto custo social é responsável por cerca de 40% dos casos de aposentadoria precoce e de absenteísmo no trabalho em nosso meio (CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 3, 1998).

Diagnóstico

Segundo o Ministério da Saúde (1993), é considerado hipertenso todo indivíduo adulto (maior de 18 anos) com valores de pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 160 mmHg, ou com pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 95 mmHg, com pelo menos duas medidas realizadas em ocasiões diferentes. São "normotensos"aqueles com pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg e pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg. Os valores intermediários aos acima mencionados são considerados "limítofres". Um ponto agravante para portadores de HA é seu difícil diagnóstico, pois seus sintomas somente são observados a longo prazo. Além disso, a maioria dos pacientes hipertensos (95%) não apresenta uma doença que justifique a elevação de sua PA. Nos paciente hipertensos em que se pode associar uma doença que leva à HA, temos a doença renal como a principal. Dentre as outras possíveis doenças, temos o diabetes. Fatores que também podem influenciar o surgimento da HA são:

Idade: quanto maior a idade, maior a propensão para um aumento da PA.

Peso: indivíduos obesos apresentam maior prevalência de HA que os não obesos.

Ingestão de sal: o excesso de ingestão de sal favorece a HA.

Tratamento

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso, aumentadas em decorrência dos altos níveis tensionais, sendo utilizadas tanto medidas não-medicamentosas isoladas como associadas a medicamentos anti-hipertensivos (CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 3, 1998).

Os principais medicamentos anti-hipertensivos utilizados podem ser divididos em 6 classes: diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, inibidores da enzima

conversora de angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio e antagonistas do receptor da angiotensina II.

Segundo o Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, 3 (1998), dependendo do grau de hipertensão do paciente, da ausência de resposta a um determinado tratamento ou do surgimento de efeitos colaterais, diferentes medidas podem ser tomadas para se obter a melhor reposta ao tratamento. Inicialmente os medicamentos preferenciais para o controle da pressão arterial em monoterapia (utilização de uma droga para o tratamento) são: diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina II. Para a escolha do medicamento devem ser levados em consideração vários fatores como: mecanismo fisiopatogênico predominante, características individuais do paciente, doenças associadas, etc.

Se o objetivo terapêutico não for conseguido com a monoterapia inicial, são possíveis três condutas:

1. Se o efeito for parcial ou nulo e sem reação adversa, recomenda-se o aumento da dose do medicamento escolhido para monoterapia inicial ou a associação com medicamento de outra classe terapêutica.

2. Quando não ocorrer efeito na dose máxima preconizada, ou se surgirem efeitos indesejáveis, recomenda-se a substituição da droga em monoterapia.

3. Se, ainda assim, a resposta for inadequada, devem-se associar duas ou mais drogas.

2.3 Algorítmos para detecção de interações droga/droga e droga/doença

Existem dois tipos de algorítmos para detecção de interação medicamentosa, segundo Wongpoowarak e Wongpoowarak (2002). O primeiro, *"Algoritmo de Busca"*, realiza buscas num conjunto de dados que representam interações de drogas documentadas. O segundo, *"Algoritmo de Predição"*, faz uma predição a partir de outros dados disponíveis, como, por exemplo, dados de laboratório ou dados de *in vitro*. O segundo tipo de algorítmo requer profundo conhecimento de aspectos biofísicos e bioquímicos do fenômeno

clínico envolvido com paciente/droga/doença.

Wongpoowarak e Wongpoowarak (2002) e Fiol, Rocha e Nohama (2000) desenvolveram trabalhos para detecção de interação medicamentosa, baseados em *"Algoritmo de Busca"*.

Wongpoowarak e Wongpoowarak (2002) propuseram um algorítmo que compreende dois estágios: "Expandir" e "Extrair". O primeiro estágio tem o objetivo de construir o conjunto de elementos utilizados na busca por interações. Tais elementos podem ser de vários tipos: drogas, doenças, exames, etc. A partir de uma lista inicial, a prescrição médica, busca-se uma lista expandida de seus elementos. Tal expansão é obtida através de acréscimos de sinônimos, grupos (a informação é um subconjunto daquele grupo) ou componentes (o componente é um subconjunto da informação) à formação dos elementos da lista inicial. Exemplo: se um sinônimo de A é B, A é um subconjunto de C e D, A compõe E e F, então o original conjunto A seria expandido para A,B,C,D,E,F. O segundo estágio é extrair, da base de conhecimento, informações sobre a lista obtida no primeiro estágio. A base de conhecimento sobre a qual buscas por interações serão realizadas deve possuir o serguinte formato: Item1 interage com Item2, e tem como características da interação um conjunto de elementos (detalhes da interação). O estágio de extração compreende a busca por interações na base de conhecimento. Duas cópias da lista expandida são utilizadas neste estágio, uma lista para cada item que constitui uma unidade (Item1,Item2,característica) de informação da base de conhecimento. Através de comparação, verifica-se se ambos os itens (Item1 e Item2) de uma unidade de informação estão presentes em cada uma das listas, uma constatando uma interação. O resultado obtido desta primeira análise deve ser verificado, isto é, falsas deteções ou redundâncias devem ser checadas e filtradas, como, por exemplo, auto-interação. Um exemplo de falsa deteção pode ocorrer se A é um subconjunto independente de B e C, e B interage com C.

Fiol, Rocha e Nohama (2000) desenvolveram um sistema com três módulos principais: módulo de conhecimento, módulo de inferência e módulo de integração. A estrutura do módulo de conhecimento inclui um vocabulário de drogas, uma árvore de categorias de drogas e um conjunto de regras. O conjunto de regras representa as interações medicamentosas, e a árvore de categorias é utilizada para agrupar as drogas, de acordo com características em comum, e para estabelecer uma regra de herança de características, onde descendentes herdam as características dos pais. O módulo de inferência é utilizado para realizar a busca na base de conhecimento por uma regra que represente uma

interação entre as drogas que são obtidas através do módulo de integração. Também é função do módulo de integração, além de alimentar a entrada do módulo de inferência, enviar a resposta obtida do módulo de inferência para outro sistema ou para o usuário final.

2.4 Sistemas relacionados

Nesta seção iremos apresentar quatro *softwares* (aplicações *Web*) que trabalham com algumas das seguintes interações: droga/droga, droga/alimento, droga/doença e droga/exame.

2.4.1 Drug Guide

Software acessado na *Web*, através da url `http://www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/drugdb/drugGuideHome.jsp`, em Março de 2003.

Drug Guide é um *software* interativo, onde o usuário segue três passos para obter informações sobre possíveis interações droga/droga e droga/alimento. No primeiro passo, devemos informar nomes completos ou parciais de drogas num campo texto – caso se queira inserir mais de uma droga, deve-se utilizar vírgula entre os nomes. Em seguida executamos, através de um botão, uma busca que confirma a presença de tal droga na base de dados do software – lista as possíveis alternativas para nomes parciais e acusa se o nome procurado não consta na base. Para o segundo passo, devemos selecionar cada uma das drogas que constam na base de dados através de uma lista e adicioná-las a uma tabela para busca de interações. Este processo é feito marcando-se a droga através de uma lista de seleção (*checklist*), e em seguida acionando um botão para adicioná-la. Este passo é repetido até se completar a lista desejável para a busca. Dentro deste passo não existe mecanismo para limpar a lista. Já no terceiro passo, obtemos uma tabela para busca de possíveis interações; nesta tabela é possível tanto inserir como remover elementos, lembrando que, para inserir novos elementos, estes devem estar disponíveis dentro da lista formada pelo segundo passo da interação. Executa-se, então, a busca, e uma página HTML com as possíveis interações é retornada. Como exemplo de resposta obtida na busca envolvendo a droga captopril e alimentos e uma segunda busca envolvendo as drogas sotalol e insulina, temos as seguintes interações:

```
Food Interaction for captopril GENERALLY AVOID: Moderate-to-high
dietary intake of potassium can cause hyperkalemia in some
patients who are using angiotensin converting enzyme (ACE)
inhibitors. In some cases, affected patients were using a
potassium-rich salt substitute. ACE inhibitors can promote
hyperkalemia through inhibition of the
renin-aldosterone-angiotensin (RAA) system.

MANAGEMENT: It is recommended that patients who are taking ACE
inhibitors be advised to avoid moderately high or high potassium
dietary intake. Particular attention should be paid to the
potassium content of salt substitutes.

The Interaction between insulin - sotalol

MONITOR: Some beta-blockers may decrease the normal physiological
response to hypoglycemia. Sweating, tachycardia, and other signs
and symptoms of hypoglycemia may be absent. Data are available for
propranolol and timolol only.

MANAGEMENT: The patient should be instructed about the need for
regular monitoring of blood glucose levels. Instruction is
particularly recommended for brittle diabetics who must take a
nonselective beta-blocker.
```

Dentro deste último passo também é possível acessar informações a respeito das drogas que compõem a lista através de *hiperlinks*.

2.4.2 MyDrugReax

Software acessado na *Web*, através da url `http://www.intelihealth.com/cgi-bin/drugreax.pl`, em Março de 2003.

Também é um software interativo, onde o usuário busca por interações do tipo droga/droga

e droga/alimento.

Para escolha das drogas são disponibilizados dois mecanismos. Um, no qual a droga é selecionada através de uma lista predeterminada de drogas oferecidas; após selecionarmos uma droga, esta deve ser adicionada a um conjunto sobre o qual será realizada a busca por interações. Este processo é realizado através do uso de um botão. No outro mecanismo, devemos utilizar uma busca pelo nome (parcial ou não) da droga no banco de dados do *software*, e uma lista de drogas é retornada, caso existam ocorrências para a busca. Através da lista, o usuário pode selecionar e adicionar, passo a passo, cada uma das drogas existentes ao conjunto de drogas já mencionado anteriormente.

Após completarmos o conjunto de drogas desejado, pode-se executar a busca por interações medicamentosas. Como exemplo de resposta obtida na busca envolvendo as drogas sotalol e insulina e na busca entre a droga captopril e alimentos, temos as seguintes interações:

```
INSULIN (INSULIN, PORK injection) and SOTALOL HYDROCHLORIDE
(SOTALOL HCL tablet)

Treatment with both BETA-ADRENERGIC BLOCKERS (or beta blockers)
and ANTIDIABETIC AGENTS may result in lower than normal amounts of
sugar in your blood.

A group of medications called beta blockers may interact with a
group of medications called antidiabetic agents. Beta blockers
include but are not limited to propranolol, Lopressor(R),
Corgard(R), and atenolol (Tenormin(R)). Antidiabetic agents are
medications that lower your blood sugar and include but are not
limited to insulin, chlorpropamide, glyburide, and metformin
(Glucophage(R)). If you are not sure if your medication is a beta
blocker or an antidiabetic agent, contact your pharmacist or
physician. Being treated with both beta blockers and antidiabetic
agents may result in an increased risk of certain side effects,
but may also be beneficial for you at the same time. Your
physician may decide that treating you with both a beta blocker
```

```
and an antidiabetic agent is the best option. Your physician may
decide to treat you with a different beta blocker that may have
less of an interaction. You may need to have blood tests done to
measure the amount of sugar in your blood. If you monitor your own
blood sugar at home and see changes in your usual blood sugar,
contact your physician. If you are experiencing symptoms of low
blood sugar such as blurred vision, sweaty palms, intense
sweating, muscle tremor, confusion, or slurred speech, contact
your physician immediately.

CAPTOPRIL (CAPTOPRIL tablet) and FOOD

Taking CAPTOPRIL with FOOD may result in a decreased amount of
captopril in your blood.

Taking captopril with food may change how well captopril works for
you. It is recommended to take captopril on an empty stomach at
least 1 hour before or 2 hours after a meal.

Please note: The preceding information is an educational aid only.
It is not intended as medical advice for individual conditions or
treatments. Talk to your doctor, nurse or pharmacist before
following any medical regimen to see if it is safe and effective
for you.
```

Este *software* apresenta um meio para medir a importância clínica da interação através da figura de um termômetro, que pode marcar variações entre baixa, média e alta.

2.4.3 Drug Interaction Checker

Software acessado na *Web*, através da url `http://helth.dicovery.com/encyclopedias/checker.jsp`, em Março de 2003.

O *Drug Interaction Checker* também é um *software* interativo, no qual realizamos três

passos para obtermos informações sobre interação medicamentosa. Para construirmos uma lista de drogas sobre a qual seja submetida uma busca por interação medicamentosa devemos escolher, dentro do primeiro passo, uma letra do alfabeto que gera uma lista de nome de drogas que possuem a inicial da letra escolhida. No segundo passo, selecionamos a droga desejada a partir da lista obtida no primeiro passo, e com isso acrescentamos esta à lista final. Esses dois passos devem ser repetidos até obtermos a lista desejada, e dentro do terceiro passo executamos nossa pesquisa sobre a lista formada, e obtemos a resposta.

Como exemplo de resposta obtida na busca envolvendo as drogas sotalol e insulina, temos as seguintes interações:

```
interactive effects of - insulin and sotalol are as follows:

Moderate Interaction -- Drug-Drug

MONITOR: Some beta-blockers may decrease the normal physiological
response to hypoglycemia. Sweating, tachycardia, and other signs
and symptoms of hypoglycemia may be absent. Data are available for
propranolol and timolol only.

MANAGEMENT: The patient should be instructed about the need for
regular monitoring of blood glucose levels. Instruction is
particularly recommended for brittle diabetics who must take a
nonselective beta-blocker.
```

2.4.4 Micromedex

Software acessado na *Web*, através da url `http://www.unifesp.br`, em Março de 2003.

O último *software* também analisado não é um software livre. O *Micromedex* é um software interativo que possui três passos principais (obtenção do conjunto de drogas a ser analisado, escolha de filtros para a busca por interação e disposição do resultado). Ele trabalha com o conceito de perfil do paciente. O perfil representa um conjunto de drogas e/ou alergias que o paciente tenha. Temos, então, um mecanismo de busca por drogas e alergias para inclusão no perfil do paciente.

A busca por uma droga ou alergia retorna uma lista de palavras relacionadas, e podemos obter maiores informações sobre o conjunto apresentado. Temos, com isso, uma melhor descrição sobre a droga e/ou alergia.

No passo intermediário, quando dispomos da lista que representa o perfil do paciente, podemos incluir/remover itens do seu perfil, e podemos efetuar a busca por interação medicamentosa. Este passo disponibiliza um sistema de filtro para ser aplicado ao processo de busca por interações. O filtro é ilustrado pela figura 2.1.

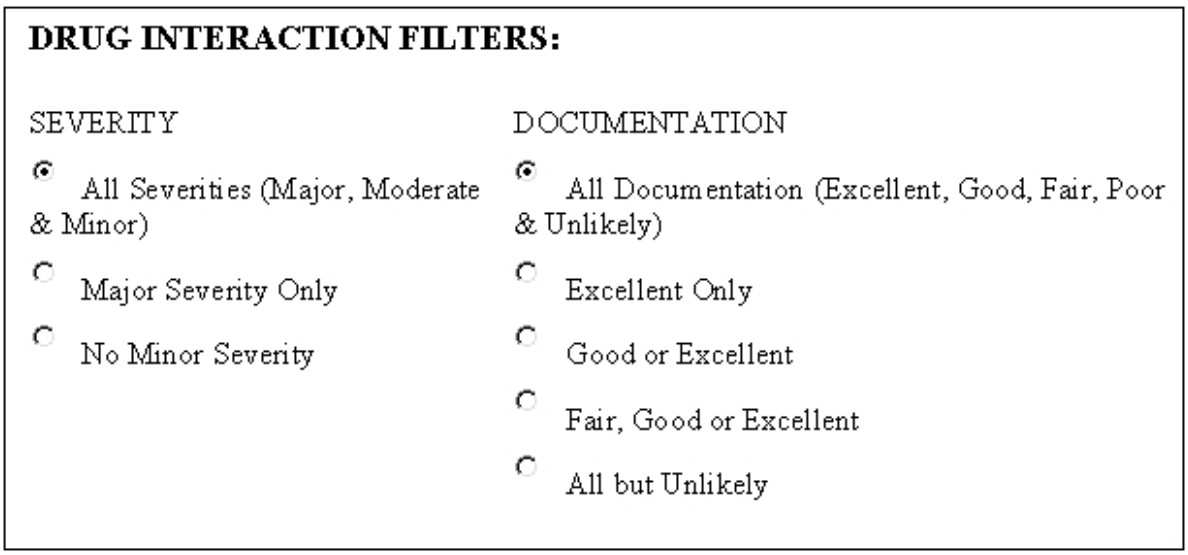


Figura 2.1: Filtro para busca de interações medicamentosas

No último passo, obtemos a lista de interação medicamentosa. A lista é dividida em grupos de interações que representam os tipos de interações que o sistema trabalha: interação droga/droga, droga/exames, droga/alimento, droga/doença.

A partir da lista utilizando *hiperlinks*, podemos obter maiores detalhes sobre as interações relatadas. A princípio, a lista relata três características da interação (severidade, velocidade, documentação), mais um texto descritivo dela.

A figura 2.2 ilustra um trecho da lista de reposta para a consulta descrita a seguir:

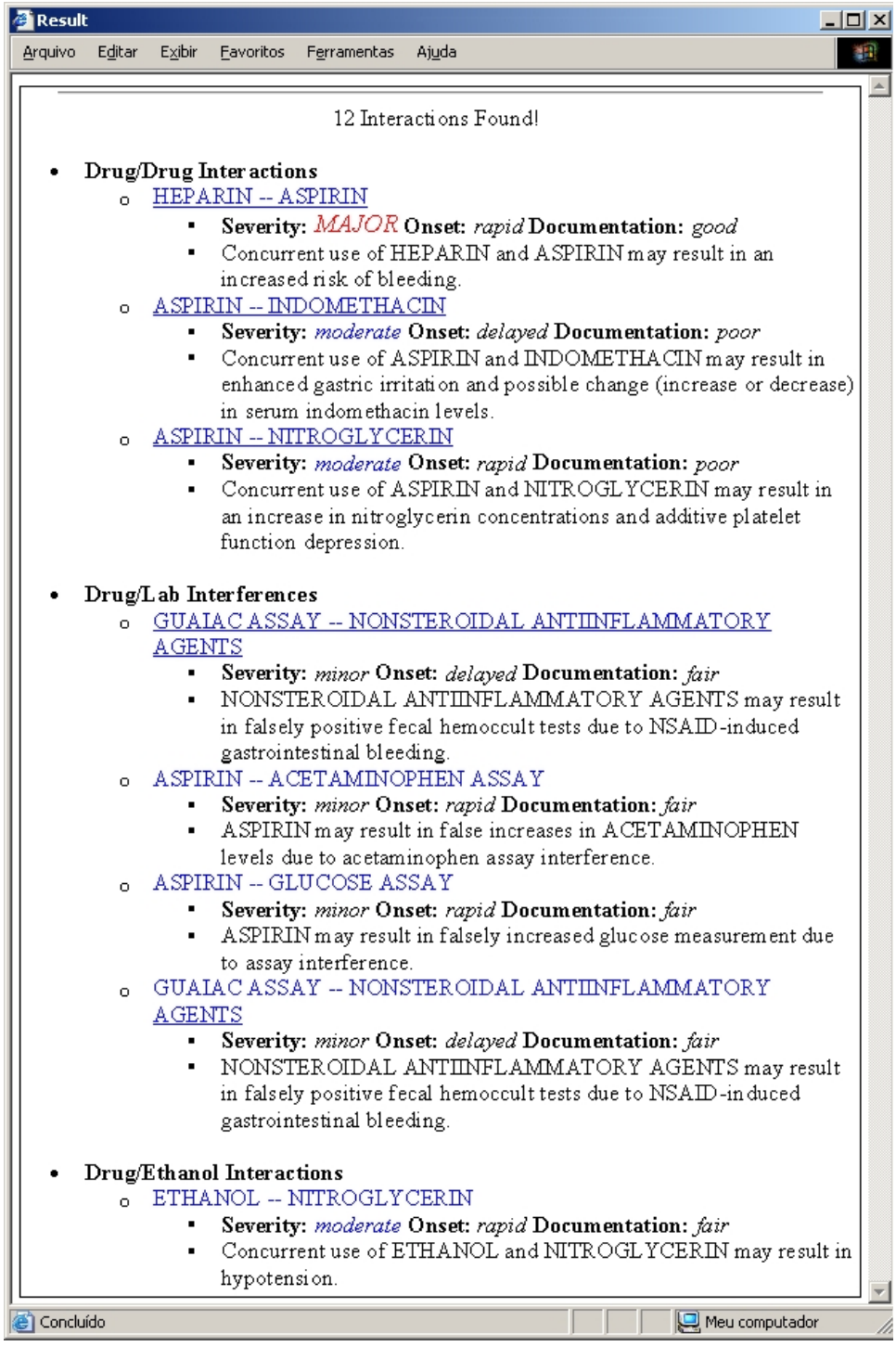


Figura 2.2: Resultado da consulta

Perfil de droga do paciente:

- INDOMETHACIN - Oral (systemic) capsule
- HEPARIN CALCIUM - Injection (systemic) solution
- NITROGLIN (FM) (GE) - Transdermal patch
- ASPIRIN FOR ARTHRITIS - Oral (systemic) enteric-coated tablet

Filtro para a consulta:

- SEVERITY - all Severities (Major, Moderate, Minor)
- DOCUMENTATION - all Documentation (Excellent, Good, Fair, Poor, Unlikely)

2.5 XML

XML - *Extensible Markup Language* é uma linguagem de marcação (*markup*) apropriada à representação de dados, documentos e demais entidades, cuja essência fundamenta-se na capacidade de agregar informações (PIMENTEL; TEIXEIRA; SANTANCHE, 2000). Esta linguagem facilita a troca de documentos estruturados na Internet, e foi esta característica que buscamos ao agregar tal tecnologia ao nosso sistema. Buscamos, assim, uma padronização para troca de informações com o nosso servidor.

Documentos XML, segundo Pimentel, Teixeira e Santanche (2000), são textos formados por caracteres do conjunto *Unicode*, contendo caracteres de dados e informações de marcação explicitamente separados. Informações de marcação incluem comentários, referências a caracteres e entidades, delimitadores de seção CDATA, elementos, instruções de processamento e DTDs. Todo o resto constitui caracteres de dados.

Os elementos constituintes de um documento XML são:

- Comentário: começam com `<!-- e terminam com -->`.
- Referência a entidades: marcações que são substituídas por caracteres de dados após o *parser* do documento. Exemplos de entidades predefinidas por XML são: `(\<)=(<),(\&gt)=(>))`.

- CDATA: uma seção CDATA define um escopo em que todo o seu conteúdo é considerado caracter de dado. Os delimitadores de abertura e fechamento da seção são, respectivamente, `<![CDATA[ e ]]>` . Ela é utilizada quando se deseja que todos os caracteres de um texto sejam interpretados como caracteres e não como elementos de marcação.

- Elemento: qualquer cadeia de caracteres que aparece entre os caracteres delimitadores `< e >` , desde que não esteja contida em um comentário ou uma seção CDATA. Os elementos podem opcionalmente conter um ou mais atributos, que são pares "nome-valor" separados pelo caracter `=`. Os valores dos atributos devem ser delimitados por aspas.

- Instrução de processamento: mecanismo de inserção de informações explícitas em um documento destinadas a alguma aplicação. Os *parses* XML não interpretam tais informações; eles simplesmente as repassam para a aplicação. Ela é formada por uma cadeia de caracteres que começa com a configuração `<?` e termina com `?>`. São utilizadas para dizer a uma particular aplicação como ela deveria manipular um documento XML depois que o documento tivesse sido processado pelo *parser*.

- DTD - (*Document Type Definition*): permite que um documento XML transfira meta-informação para o *parser* sobre o seu conteúdo. O DTD especifica a sintaxe da linguagem definida por um documento XML. As meta-informações incluem a restrição de elementos e atributos que podem ser utilizados na caracterização de um documento, a ordem, encadeamento e aninhamento de elementos, os valores de atributos e seus tipos e valores *defaults*.

A seguir, temos a figura 2.3, que ilustra os principais elementos de um documento XML.

2.5.1 XSLT

XSLT (*Extensible Style Language Transformation*) define uma linguagem de programação baseada em XML para transformação de documentos XML em outros formatos de texto (SKONNARD; GUDGIN, 2001). Um dos usos mais comuns de XSLT é transformar um tipo de documento XML em outro tipo de documento XML. Isto é feito em aplicações como

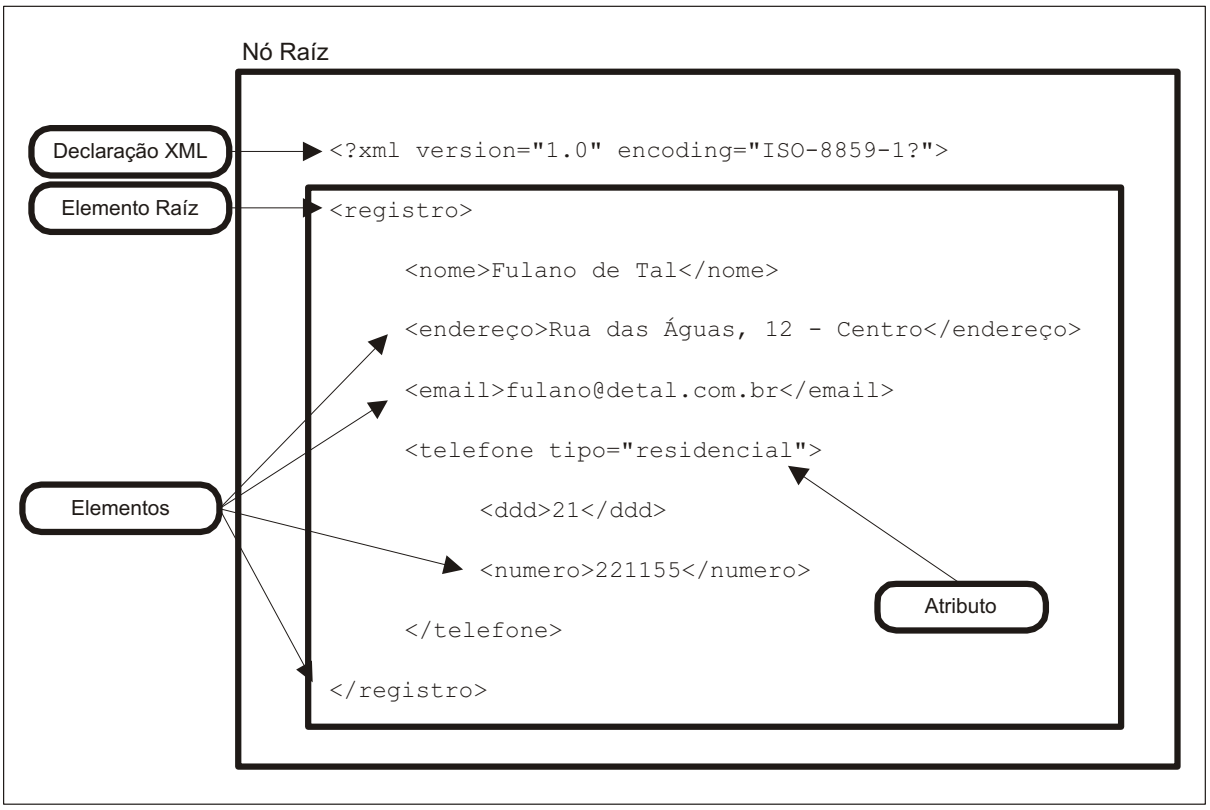


Figura 2.3: Exemplo de documento XML

comércio eletrônico e intercâmbio eletrônico de dados, em que é comum a necessidade de troca de informações envolvendo banco de dados distintos e plataformas heterogêneas. Assim, a essência da informação trocada entre os sistemas é representada por um documento XML que pode sofrer alterações em ambas as pontas de comunicação para melhor se adequar à arquitetura do sistema.

Segundo Pimentel, Teixeira e Santanche (2000), XSLT trata um documento XML como uma árvore. A figura 2.4 ilustra um exemplo de uma árvore para o documento apresentado na figura 2.3.

Os nós das árvores são os elementos, seus conteúdos, atributos, *namespaces*, instrução de processamento e comentários. A raiz da árvore do documento deve ser distinta do elemento raiz do documento, já que instruções de processamento, por exemplo, estariam no mesmo nível que o elemento raiz. Assim, XSLT permite, por exemplo, transformar uma árvore em outra.

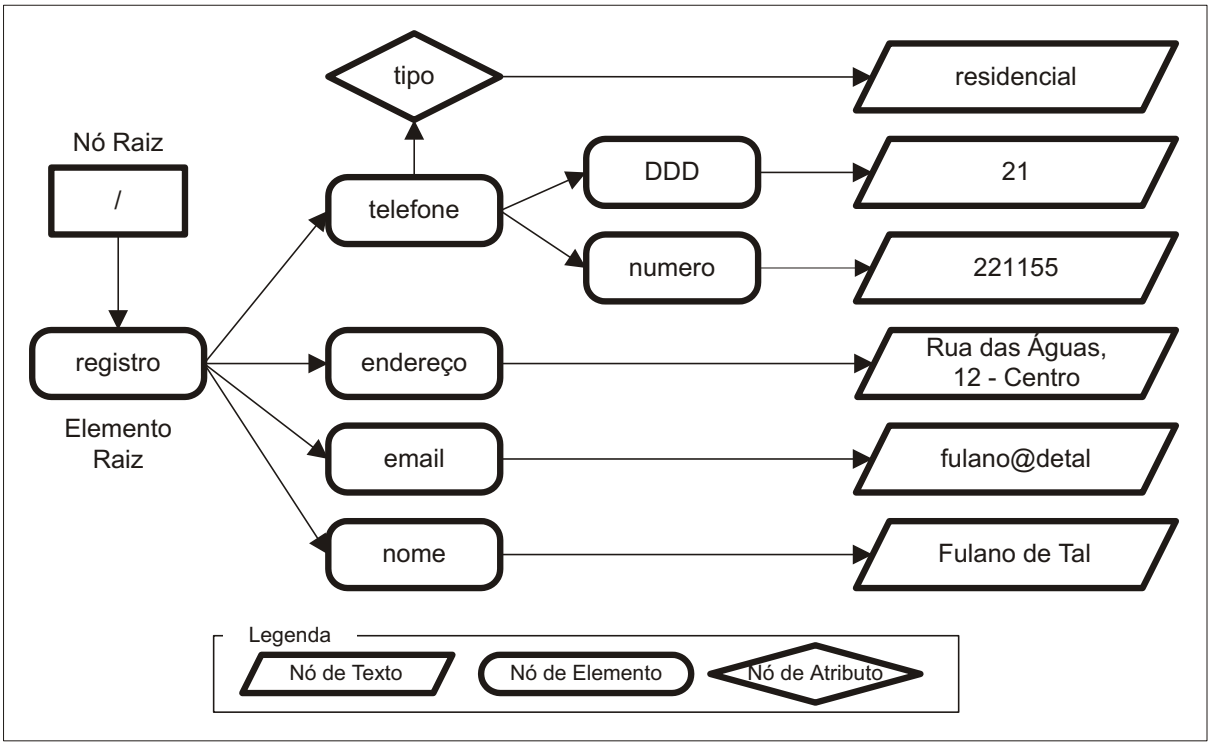


Figura 2.4: Exemplo de árvore de um documento XML

Um documento XSLT, denominado folha de estilo, contém: uma lista de regras, expressões XPath e texto ou XML. Uma regra de *template* (molde) define um padrão, que especifica as árvores a que se aplica o que deve ser produzido como resultado para quando o padrão for encontrado. Expressões XPath são utilizadas para localizar os nós da árvore fonte. O resultado geralmente inclui uma marcação, dado novo ou dado copiado da árvore original. Elementos de XSLT possuem o prefixo XSL:. Elementos sem tal prefixo fazem parte da árvore resultado que são o texto ou XML.

Assim, esta tecnologia pode ser utilizada para tratar a forma de apresentação da informação contida em um documento XML para o usuário final, podendo ser transformado em PDF, HTML, texto simples, ou ser modificado para realimentar um outro programa/processo que necessite da informação contida no documento XML.

2.6 Web Services

Um *Web Service*(WS) é uma aplicação que é acessível utilizando protocolos de Internet padrão, tendo uma coleção de funções que são agrupadas como uma única entidade e publicada na rede para uso de outras aplicações. *Web services* podem ser acessados por qualquer linguagem, utilizando qualquer modelo de componente, rodando em qualquer sistema operacional (CHAUDHARY; SALEEM; BUKHARI, 2001). Exemplos típicos incluem:

- Obter relatório sobre o tempo.
- Fazer reservas de passagens.
- Obter informações sobre preços de mercadorias.

Eles estão essencialmente fundamentados em três principais tecnologias (ROY; RAMANUJAN, 2001): *Web Services Description Language* (WSDL); *Universal Description, Discovery and Integration* (UDDI); e *Simple Object Access Protocol* (SOAP).

- WSDL é uma linguagem XML para descrever serviços *Web*. Conceitualmente similar a linguagem de definição de interface (IDL) utilizada por *Common Object Request Broker Architecture* (CORBA), WSDL descreve a interface programável de um *Web service*. A descrição inclui detalhes como definição de tipos de dados, as operações suportadas pelo serviço, formatos de mensagens de entrada/saída, endereços de rede, protocolos de *binding*, etc. Seu objetivo é possibilitar que aplicações se comuniquem entre si de uma maneira automatizada.
- UDDI permite um mecanismo de registrar e localizar *Web services*. Ele é utilizado para armazenar e categorizar informações de negócios e para recuperar referências para interfaces de *Web services*.
- SOAP provê um simples e leve protocolo para a troca de dados XML através da *Web*. Sua especificação define um envelope para transmissão de mensagens e provê regras para representar *remote procedure calls* (RPC). Ao invés dele definir um novo protocolo de transporte ele utiliza protocolos já existentes como HTTP (*hypertext transport protocol*) e SMTP (*simple mail transport protocol*). SOAP, por exemplo, permite que um programa trabalhando em um sistema operacional se comunique

com um programa trabalhando em outro sistema operacional pelo uso de HTTP e XML como mecanismo de troca de informação. SOAP especifica como codificar um *header* HTTP e um arquivo XML para alcançar interoperabilidade. Assim, um sistema operacional ou *browser* irá precisar apenas de compatibilidade SOP para trabalhar com qualquer *Web Service*.

Segundo Vaughan-Nichols (2002) XML é o mais importante padrão de WS e é a base para outros padrões WS (SOAP, WSDL). Como uma meta-linguagem, XML permite que um conjunto de usuários definam suas próprias *tags* de marcação, que provêem informações sobre o dado em um documento para usuários na maioria das plataformas. Isto permite comunicação através de plataformas e também permite que organizações integrem diferentes tipos de dados em seus sistemas.

Uma típica arquitetura de WS consiste em três entidades (ilustrado pela figura 2.5):

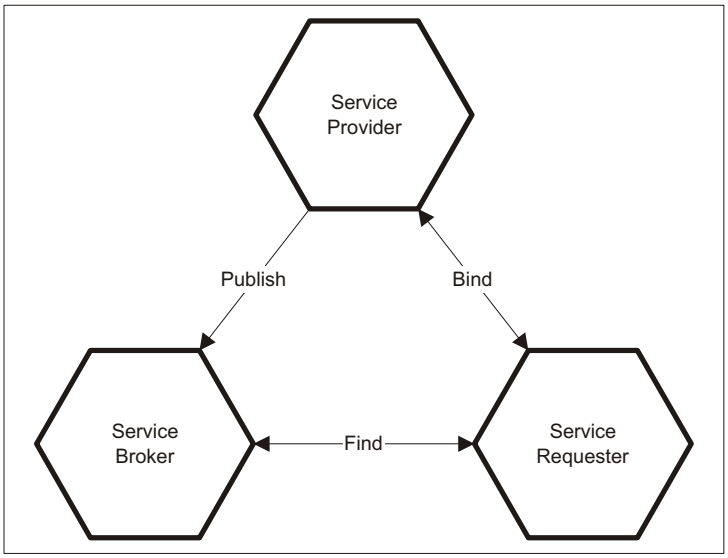


Figura 2.5: Arquitetura de Web services

- *service providers* que criam WS e os publicam para o mundo externo através do registro de seus serviços oferecidos pelo *service broker*;
- *service brokers* que mantém um registro de serviços publicados;
- *service requesters* que encontram os serviços desejados procurando no registro do

service broker. Os requisitores então "ligam" suas aplicações ao *service provider* para utilizar determinados serviços.

Buscamos com esta seção apresentar uma breve intrudução sobre *Web services* e apontar uma de suas principais vantagens que é permitir que programas escritos em diferentes linguagens e em diferentes plataformas se comuniquem uns com os outro de uma forma baseada em padrões.

Capítulo 3

Modelagem

Para o problema de interação medicamentosa e interação droga/doença apresentado, nós elaboramos um protótipo de um servidor que atende a requisições sobre informação de interação droga/droga e droga/doença que pode auxiliar profissionais da área médica no controle de prevenção de interação medicamentosa. O servidor atende às seguintes funcionalidades para auxiliar o médico na escolha da terapêutica a ser adotada após o diagnóstico:

- Alerta para combinações de drogas com doença e drogas com drogas: após o diagnóstico, consultas podem ser feitas ao sistema, buscando avaliar a escolha das drogas adotadas pelo médico, através de análises referentes à classe de drogas e suas possíveis interações, juntamente com análises referentes ao estado patológico do paciente e possíveis alterações no seu metabolismo que possam interferir e até alterar o efeito de determinadas drogas.

- Alerta referente a possíveis condutas do paciente (utilização de drogas no seu cotidiano como, por exemplo, anticoncepcionais, antibióticos, aspirinas, consumo de álcool e tóxicos), que possam levar a interações medicamentosas adversas, devido à adoção do tratamento que envolve a utilização de drogas.

- Propor alternativas para a escolha de drogas, buscando evitar possíveis interações medicamentosas, analisando interações que ocorrem entre classes de drogas, e interações que ocorrem entre uma droga pertencente a uma classe com uma outra classe de drogas.

O servidor apresenta uma arquitetura aberta. Assim, outras aplicações podem consultá-lo, via protocolo de comunicação adotado para seu desenvolvimento.

A arquitetura apresentada na figura 3.1 foi aplicada ao nosso servidor para expor um trabalho de aplicação viável a um consultório médico. Assim, um módulo de consulta ao serviço, junto a um módulo de atualização da base de fatos, foram agregados a este.

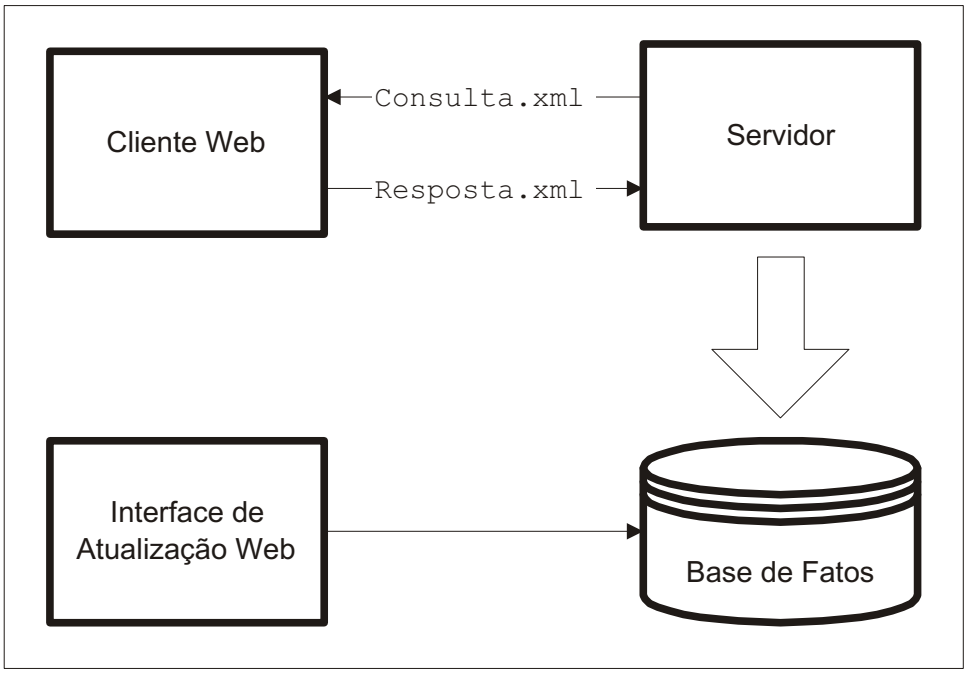


Figura 3.1: Arquitetura do Sistema

Os componentas de tal arquitetura serão detalhados nas próximas seções.

3.1 Base de Dados

Para o projeto da base de dados utilizamos os seguintes conceitos: adotamos o termo família de droga para um conjunto de drogas que são utilizadas para o tratamento de certa síndrome, observando que, dentro de uma família, podem existir subclasses de vários níveis hierárquicos. Como exemplo, podemos observar a família dos anti-hipertensivos (F), cujas subclasses são: diuréticos (C1), vasodilatadores diretos (C2), bloqueadores beta-adrenérgicos (C3), etc. Em cada uma dessas classes pode haver subdivisões da classe ou das drogas que a compõem. Como exemplo, temos os bloqueadores do canal de cálcio (S1),

que é uma subdivisão dos vasodilatadores diretos e, como exemplo de drogas bloqueadoras do canal de cálcio, temos: nifedipina (D1), felodipina (D2), nisoldipina (D3). A figura 3.2 permite uma melhor visualização do exemplo mencionado:

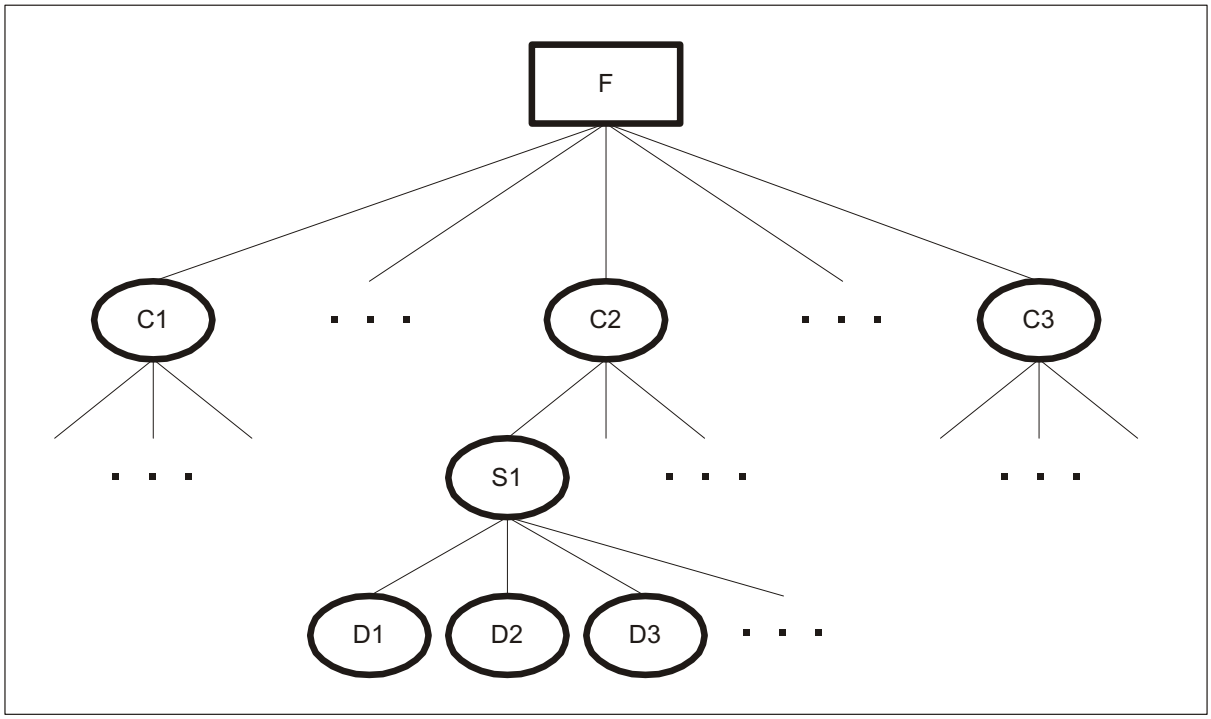


Figura 3.2: Hierarquia de drogas

Tendo em vista a estrutura hierárquica das drogas, podemos ter interações:

- entre famílias de drogas (que atuam em doenças distintas). Exemplo: os anti-hipertensivos interagem com os antidepressivos tricíclicos, ocorrendo antagonismo entre as drogas (HANSTEN, 1989).

- entre classes de uma mesma família de drogas. Exemplo: dentro da família dos anti-hipertensivos, temos os diuréticos e os inibidores da enzima conversora da angiotensina que, se utilizados em conjunto, interagem causando hiperpotassemia perigosa e, se utilizados em gestantes que estejam no segundo ou terceiro mês de gravidez, podem ocasionar a morte do feto (HOMEDES, 2001).

- entre uma droga específica e uma classe de droga. Exemplo: quando utilizamos bloqueadores beta-adrenérgicos (classe pertencente à família de anti-hipertensivos)

com insulina (droga antidiabética), esta tem seu efeito hipoglicemiante aumentado causando danos ao paciente, podendo até levá-lo à morte. Tal combinação também tem como efeito a redução dos sintomas relativos a hipoglicemia, o que dificulta seu diagnóstico, agravando ainda mais o problema da interação medicamentosa (HANSTEN, 1989).

- entre doença e uma classe de drogas. Exemplo: pacientes com insuficiência renal, ao utilizarem diuréticos que reabsorvem o potássio, podem sofrer hiperpotassemia, o que não ocorre com os diuréticos glomerulares (HOMEDES, 2001).

Com respeito à organização das drogas, foi feito um estudo sobre as classes de drogas que são utilizadas no tratamento das duas doenças adotadas (hipertensão e diabetes), e sobre a existência de possíveis interações medicamentosas entre esta hierarquia, obtida junto à análise de possível interação com doenças, e condições especiais do paciente, por exemplo a realização de exames laboratoriais. Assim, um modelo (figura 3.3) foi criado para representação deste conhecimento com respeito à interação:

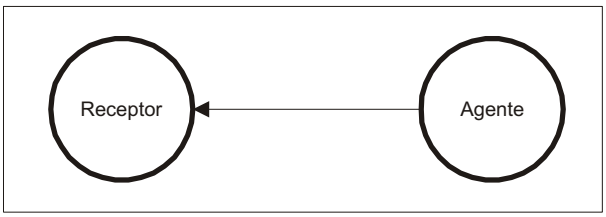


Figura 3.3: Modelo de interação

O **receptor** é quem tem sua atividade normal alterada pela ação do **agente**, e ele pode ser tanto uma droga quanto uma classe de droga ou uma condição especial. Já o agente pode ser dos três tipos (droga, classe ou condição especial), e ainda pode ser uma doença. Junto a este modelo, parâmetros foram adicionados para caracterizar a interação obtida. Os parâmetros são:

característica: aumenta, diminui, inibe, toxicidade, adverso (este caso engloba todo o efeito que não pode ser traduzido pelos valores adotados). Tem por objetivo explicitar, sem maiores detalhes, o efeito da interação medicamentosa, que segue a sintaxe descrita acima pelo modelo (receptor, agente). Assim, quem sofre os efeitos (aumenta, diminui, etc.) é o receptor.

importância clínica: é utilizado para obter informações a respeito de interações medicamentosas. Seus possíveis valores são: maior (abrange as interações relativamente bem documentadas e potencialmente nocivas), moderada (inclui as interações que exigem maior documentação e/ou são menos nocivas) e menor (inclui as interações de possível ocorrência, mas de mínima importância devido aos seguintes fatores: documentação escassa, baixo potencial de agressividade, incidência muito baixa). Tal classificação foi adotada de Hansten (1989).

lista de efeitos: aqui são expressos os efeitos que a interação pode causar na forma de uma lista.

mecanismo: relata o mecanismo em que se dá a interação medicamentosa.

A partir disto, buscamos representar este conhecimento utilizando a linguagem *Prolog* (implementação *SWI-Prolog 5.10*; disponível em `<http://www.swi-prolog.org>`, acesso em jun. 2001), através da criação de uma base de fatos que contém predicados representando a relação hierárquica das drogas, junto aos predicados que representam o modelo de interação já descrito.

Para padronizar e internacionalizar os nomes de drogas e doenças ao construir a base de conhecimento, utilizamos o sistema DeCS/BIREME (disponível em: `<http://decs.bireme.br/homepage.htm>`, acesso em fev. 2002). A internacionalização da base abrange três idiomas: português, inglês e espanhol. Para tal, uma tabela foi construída, a qual associa cada droga/classe e doença a um respectivo código interno da base, e tal código é utilizado pelos demais predicados que verificam as possíveis interações medicamentosas. Sua representação segue o seguinte modelo:

tabela(“nome da droga”, “código”, “idioma da droga”).

Temos como exemplo:

```
tabela('antihypertensive agents', d000959, inglês).
tabela('agentes antihipertensivos', d000959, espanhol).
tabela('anti-hipertensivos', d000959, português).
```

Os seguintes predicados foram criados para estabelecer a hierarquia das drogas:

classe(código) determina a existência de uma classe de drogas.

filho(codigoA, codigoB) determina que codigoA pertence a codigoB; portanto, codigoA é uma classe e codigoB pode ser tanto uma classe (subclasse) como uma droga.

antecessor(codigoA, codigoB) determina que codigoA é antecessor de codigoB; este predicado é utilizado para se navegar na hierarquia de classe/droga, na busca de possíveis interações medicamentosas.

sucessor(codigoA, codigoB) determina que codigoA é sucessor de codigoB; este predicado é utilizado para se navegar na hierarquia de classe/droga, na busca de possíveis elementos (droga/classe) que compõem uma classe.

O modelo "Agente/Receptor", que determina interações medicamentosas, é representado pelos predicados:

inter(codReceptor, codAgente, característica, lista de efeitos, importância clínica, mecanismo).

interD(codReceptor, codDoenca, característica, lista de efeitos, importância clínica, mecanismo).

interC(codReceptor, codAgente, característica, lista de efeitos, importância clínica, mecanismo).

O primeiro representa interações entre droga/classe e droga/classe, o segundo representa interações entre droga/classe e doença e o terceiro representa interações entre droga/classe e condição especial.

Visto o modelo "Agente/Receptor" e o modelo de hierarquia das drogas expressos através de predicados *Prolog* podemos determinar dois tipos de interação entre elementos da base de conhecimento durante o processo de busca por interações: **interação direta** e **interação indireta**. Na interação direta temos os casos que são determinados pelos predicados **inter**, **interD** e **interC** onde explicitamente definimos a ocorrência de interação entre dois elementos A e B [interação – (A;B)] junto com os parâmetros que caracterizam a interação. Já na interação indireta temos casos que não são explicitamente representados pelos predicados citados acima, mas que através da utilização de predicados

auxiliares (**antecessor**, **filho** e **sucessor**) podemos "navegar" pela hierarquia da base de conhecimento e deduzir a ocorrência de interação entre dois elementos A e B, uma vez que A pode pertencer a uma classe (não necessariamente o primeiro nível de classe superior (CS)) que tenha uma interação direta com B [interação – (CS(A);B)], ou uma interação direta com alguma alguma classe superior de B [interação – (CS(A);CS(B))].

Para facilitar a implementação do módulo de atualização da base de conhecimento, ela foi fisicamente dividida em cinco arquivos, cada um deles representando as seguintes informações: interações medicamentosas, doenças, classes de drogas, relacionamento hierárquico entre as drogas e a tabela de tradução de nomes para códigos.

Os dados que compõem a base de fatos foram principalmente extraídos de Hansten (1989), Fonseca (1994) e Oga (1994).

A base de conhecimento é composta por: cinco doenças, cerca de 200 drogas/classes, 38 classes sendo 13 subclasses de primeiro nível, 20 subclasses de segundo nível e 2 subclasses de terceiro nível. Existem cinco associações que descrevem interação droga/doença e cerca de 160 associações que descrevem interação droga/droga. Nem toda droga que faz parte da base de conhecimento está associada a uma classe específica e também nem toda droga presente na base faz parte de uma interação com uma outra droga/classe ou doença. Uma amostra da base de dados se encontra no apêndice D.

3.2 Servidor

O servidor foi desenvolvido em *Prolog*, a partir da implementação *SWI-Prolog 5.10*. As principais bibliotecas utilizadas foram SGML/XML *parser* e *socket*.

A função do servidor é atender, via *sockets*, utilizando protocolo TCP/IP, quatro tipos de consultas (representadas por documentos XML), que expressam as funcionalidades já mencionadas do sistema. Ele atende a uma porta bem definida na porção de usuário (5000). O protocolo de comunicação com o servidor é estabelecido com o envio do número de *bytes* que a consulta representada pelo documento XML possui, seguido do mesmo, e ele responde a essa na forma de um documento XML referente à consulta feita. O servidor aplica um *parser* sobre o documento XML recebido via *sockets* para construir uma estrutura que contenha cada elemento do documento XML e que viabilize o acesso

ao conteúdo de tais elementos. Assim, informações necessárias do documento, tanto para determinar o tipo da consulta quanto para compor internamente os parâmetros da mesma, são obtidas. Tendo a consulta formada, o servidor, através de predicados realiza consultas à base de fatos, que representa as interações medicamentosas, para extrair a resposta apropriada à consulta.

A figura 3.4 demonstra o fluxo interno de execução do servidor:

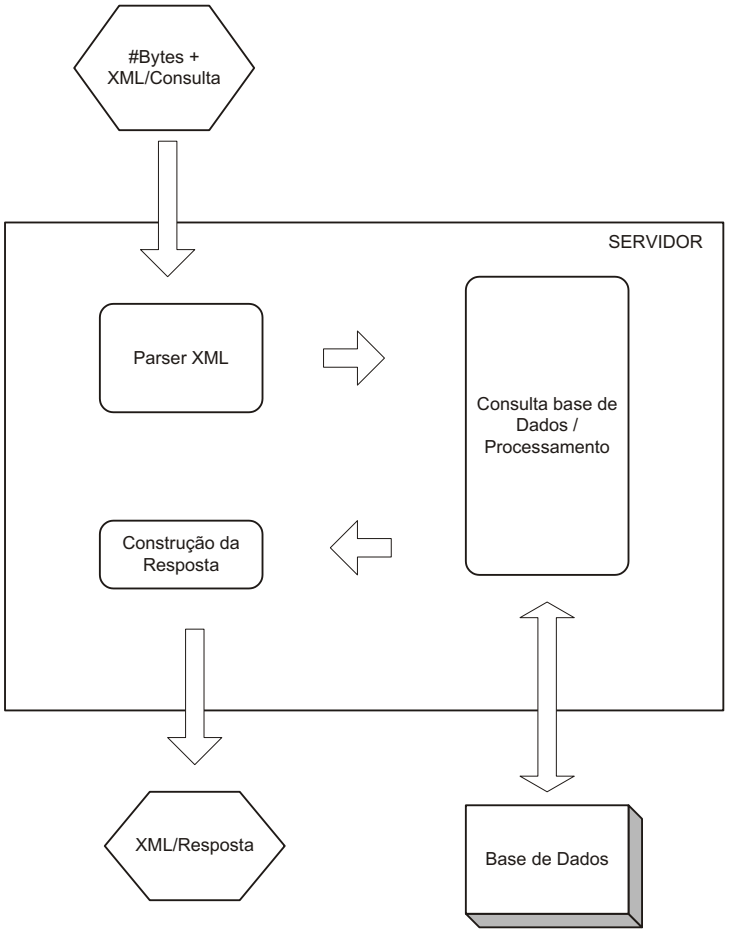


Figura 3.4: Fluxo interno do servidor

As consultas podem ser realizadas segundo três parâmetros: língua da droga/classe ou doença (inglês, português e espanhol), inclusão ou não na busca por interações de um conjunto de drogas consideradas de uso comum de pacientes (álcool, anticoncepcionais, etc.) e característica da interação (definida na seção 3.1). Consultas feitas segundo o parâmetro **característica** seguem o seguinte padrão: o tipo menor engloba buscas que

também incluem interações do tipo maior e moderada; o tipo moderada engloba buscas que também incluem o tipo maior.

O algoritmo de busca por interação segue os seguintes padrões conforme o tipo da consulta realizada, dado que para cada lista incial de droga/classe (L) uma nova lista é construida para ser utilizada na busca por interações, caso a consulta inclua busca por drogas/classes de uso comum gerando uma lista que contém elementos de L, mais elementos da classe que compõe as drogas de uso comum presentes na base de dados:

1. busca por interações entre uma droga/classe (D) e um conjunto de drogas/classes (L): dada uma lista de drogas/classes L={a,b,c} formamos pares de elementos entre D e cada um do elementos constituintes de L, assim obtemos no nosso exemplo LPares={(D;a),(D;b),(D;c)}. Tais pares representam os possíveis casos de interação. Para cada par (X;Y) e seu oposto (Y;X) buscamos detectar interações segundo quatro casos: (i) interação direta entre X e Y [interação – (X;Y)]; (ii) interação indireta entre X e Y, dado que Y interage com um antecessor de X [interação – (CS(X);Y)]; (iii) interação indireta entre X e Y, dado que X interage com um antecessor de Y [interação – (X;CS(Y))] e (iv) interação indireta entre X e Y, dado que um antecessor de Y interage com um antecessor de X [interação – (CS(X);CS(Y)]. Este modelo de busca é aplicado sobre as consultas do tipo Consulta1 (descrita na seção 3.2.1).

2. busca por interações num conjunto de drogas/classes (L): dada uma lista de drogas/classes L={a,b,c} formamos pares de elementos do tipo (X;Y) representando todo tipo de combinação possível entre os elementos da lista, assim obtemos no nosso exemplo LPares={(a;b),(b;a),(a;c),(c;a),(b;c),(c;b)}. Tais pares representam os possíveis casos de interação. Para cada par (X;Y) buscamos detectar interações segundo os quatro casos descritos no item anterior. Este modelo de busca é aplicado sobre as consultas do tipo Consulta3 (descrita na seção 3.2.3).

3. busca por interações entre um conjunto de drogas/classes (L) e um conjunto de doenças: dada uma lista de drogas/classes L = {a,b,c} e uma lista de doenças LDo={Da,Db,Dc} formamos pares de elementos do tipo (L(Y);LDo(X)) representando todo tipo de combinação possível entre os elementos da lista L e da lista LDo respeitando o modelo de interação entre droga e doença, isto é, não formamos pares do tipo (doença;droga), somente (droga;doença). Assim, obtemos no nosso

exemplo LPares={(a;Da), (b;Da), (c;Da), (a;Db), (b;Db), (c;Db), (a;Dc), (b;Dc), (c;Cc)}. Tais pares representam os possíveis casos de interação. Para cada par (L(Y);LDo(X)) buscamos detectar interações segundo dois casos: (i) interação direta entre LDo(X) e L(Y) [interação – (L(Y);LDo(X))] e (ii) interação indireta entre LDo(X) e L(Y), dado que um antecessor de L(Y) interage com LDo(X) [interação – (CS(L(Y));LDo(X))]. Este modelo de busca é aplicado sobre as consultas do tipo Consulta3 (descrita na seção 3.2.3).

4. busca por interações entre um conjunto de drogas/classes (L) e um conjunto de condições especiais: dada uma lista de drogas/classes L = {a,b} e uma lista de condições especiais LCe={Ca,Cb} formamos pares de elementos do tipo (LCe(X);L(Y)) e (L(Y);LCe(X)) representando todo tipo de combinação possível entre os elementos da lista L e da lista LDo, assim obtemos no nosso exemplo LPares={(Ca;a), (Ca;b), (a;Ca), (b;Ca), (Cb;a),(a;Cb), (Cb;b), (b;Cb)}. Tais pares representam os possíveis casos de interação. Para cada par formado buscamos detectar interações segundo dois casos: (i) interação direta entre LCe(X) e L(Y) [interação – (LCe(X);L(Y))] ou [interação – (L(Y);LCe(X))] e (ii) interação indireta entre LCe(X) e L(Y), dado que um antecessor de L(Y) interage com LCe(X) [interação – (LCe(X);CS(L(Y)))] ou [interação – (CS(L(Y));LCe(X))]. Este modelo de busca é aplicado sobre as consultas do tipo Consulta4 (descrita na seção 3.2.4).

5. busca por possíves substitutas de uma droga a fim de evitar uma interação já constatada. Dado uma lista de drogas/classes L={a,b,c} e sendo constatado ocorrência de interação entre a e b [interação – (a;b)] buscamos por uma lista LS de drogas substitutivas que pertençam a mesma classe da droga b e que não ocorra interação entre elementos de LS e L{b}. Uma lista inicial de possiveis substitutas LSi é montada a partir de todas a drogas que pertencem a mesma classe de b, e para cada elemento X de LSi buscamos por interações entre os demais elementos de L - {b}. Todas as drogas que não interagirem neste processo irão fazer parte da lista final LS de possíveis substitutas. Este modelo de busca é aplicado sobre as consultas do tipo Consulta2 (descrita na seção 3.2.2).

Concluida a busca o servidor retorna informações sobre as interação obtidas através de documentos XML, e a aplicação cliente é que deve tomar a decisão de como tratar ou apresentar tal informação. Parte do código do servidor é exemplificado no apêndice C.

Dependendo da necessidade do cliente, este pode utilizar a resposta recebida como entrada para um outro processamento que necessita desta informação para outros fins, utilizando um *parser* para obter acesso ao dados contidos no documento, ou simplesmente tratar a apresentação desta resposta, podendo optar pela sua forma de apresentação como HTML, PDF ou texto simples.

Para o segundo caso de tratamento da reposta pela aplicação cliente, é necessário a utilização de uma folha de estilo que informa ao *browser* ou outra ferramenta como formatar o documento para apresentação.

São quatro os tipos de documentos recebidos (consultas) pelo servidor e quatro retornados (respostas). Tais documentos XML são descritos nas seções seguintes. Os DTD's referentes aos documentos recebidos e enviados pelo servidor estão presentes no apêndice A.

3.2.1 Consulta1

Descrição da consulta: dada uma lista de drogas/classes (`<listaDC>`), busca-se possíveis interações de elementos desta lista com uma droga específica (`<drogaEspc>`). Com isso, podemos fazer uma busca em um conjunto de drogas que sabemos não interagir com uma nova droga, e constatarmos o surgimento de algum tipo de interação droga/droga.

Vemos, a seguir, duas figuras que representam um exemplo de consulta (3.5) e resposta do servidor (3.6), respectivamente:

O elemento raiz que representa tal consulta é `<consulta1>`. O elemento `<listaDC>` é utilizado para representar uma lista de drogas e/ou classes de drogas, e esta pode conter zero ou mais elementos. Cada componente desta lista é especificado pelo elemento `<droga_cla>`. A lista de parâmetros que especifica a característica da consulta é comum para todos os outros tipos de consultas, e é composto pelo elemento `<listaParam>`, cujos componentes são:

`<tipo>`: especifica o tipo da consulta (consulta1, consulta2, consulta3, consulta4).

`<lingua>`: especifica o idioma da `<listaDC>`, podendo assumir os seguintes valores: português, espanhol e inglês.

`<ipcl>`: é utilizado para obter informação a respeito da interação medicamentosa, e seus possíveis valores são: maior (abrange as interações relativamente bem documentadas e potencialmente nocivas), moderada (inclui as interações que exigem maior documentação e/ou são menos nocivas), e menor (inclui as interações de possível ocorrência, mas de mínima importância, devido aos seguintes fatores: documentação escassa, baixo potencial de agressividade, incidência muito baixa).

`<dcomum>`: especifica a inclusão na busca por interações por drogas e/ou classe de drogas de uso corriqueiro dos pacientes, como: aspirina, álcool, anticoncepcionais orais, etc. Pode assumir dois valores: sim e não.

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<consulta1>
  <listaParam>
    <lingua>portugues</lingua>
    <ipcl>menor</ipcl>
    <dcomum>nao</dcomum>
  </listaParam>
  <drogaEspc>captopril</drogaEspc>
  <listaDC>
    <droga_cla>dipirona sodica</droga_cla>
    <droga_cla>indometacina</droga_cla>
    <droga_cla>poupadores de potassio</droga_cla>
    <droga_cla>agentes antipsicoticos</droga_cla>
  </listaDC>
</consulta1>
```

Figura 3.5: Exemplo de consulta tipo 1

A resposta da consulta1 (figura 3.6) tem como elemento raiz `<reconsuta1>`, e retorna a `<listaParam>` da consulta para identificação de suas especificações, e a lista de interações `<listaInter>` encontradas na base de dados do servidor, onde cada interação é representada pelo elemento `<inter>`, que tem como subelementos:

`<receptor>`: droga que recebe o efeito da interação.

`<agente>`: droga que causa o efeito da interação.

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<reconsulta1>
  <listaParam>
    <tipo>consulta1</tipo>
    <lingua>portugues</lingua>
    <ipcl>menor</ipcl>
    <dcomum>nao</dcomum>
  </listaParam>
  <listaDCIne>
    <droga_cla_ine>dipirona sodica</droga_cla_ine>
  </listaDCIne>
  <inter>
    <receptor>captopril</receptor> <agente>indometacina</agente>
    <caracteristica>diminue</caracteristica>
    <ListaEfeito>
      <efeito>inibe efeito anti-hipertensivo</efeito>
    </ListaEfeito>
    <ipcl>moderada</ipcl>  <mc>Dado inexistente.</mc>
  </inter>
  <inter>
    <receptor>captopril</receptor>
    <agente>agentes antipsicoticos</agente>
    <caracteristica>aumenta</caracteristica>
    <ListaEfeito>
      <efeito>risco de hipotensao ortostatica</efeito>
    </ListaEfeito>
    <ipcl>moderada</ipcl>  <mc>Dado inexistente.</mc>
  </inter>
  <inter>
    <receptor>captopril</receptor>
    <agente>poupadores de potassio</agente>
    <caracteristica>adversa</caracteristica>
    <ListaEfeito>
      <efeito>risco de hipercalemia</efeito>
    </ListaEfeito>
    <ipcl>menor</ipcl>
    <mc>O captopril diminui as concentrações de aldosterona. Assim,
pequenos aumentos das concentrações de potassio frequentemente
ocorrem, principalmente com insuficiencia renal.</mc>
  </inter>
</reconsulta1>
```

Figura 3.6: Exemplo de resposta para consulta tipo 1

`<caracteristica>`: tem por objetivo explicitar, sem maiores detalhes, o efeito da interação medicamentosa, que segue a sintaxe descrita acima pelos parâmetros `<receptor>` e `<agente>`. Tem como valores: aumenta, diminui, inibe, toxicidade e adverso (este

caso engloba todo efeito que não pode ser traduzido pelos valores adotados).

`<ListaEfeito>`: lista de possíveis efeitos causados pela interação. Exemplos: hiperpotassemia, risco de hipertensão ortostático, etc. O elemento que expressa tal efeito é `<efeito>`.

`<ipcl>`: é utilizado para obter informações a respeito de interações medicamentosas; seus possíveis valores são: maior (abrange as interações relativamente bem documentadas e potencialmente nocivas), moderada (inclui as interações que exigem maior documentação e/ou são menos nocivas) e menor (inclui as interações de possível ocorrência, mas de mínima importância, devido aos seguintes fatores: documentação escassa, baixo potencial de agressividade, incidência muito baixa). Tal classificação foi adotada de Hansten (1989).

`<mc>`: Relata o mecanismo em que se dá a interação..

Também é retornada nesta consulta a `<listaDCIne>` que tem por objetivo relatar cada uma das drogas/classes (`<droga_cla_ine>`) que fizeram parte da consulta e que não estão cadastradas na base de dados.

3.2.2 Consulta2

Descrição da consulta: dada uma lista de drogas/classes L, e tendo sido determinado um elemento de tal lista X que venha a interagir com algum outro componente desta mesma lista L, busca-se um conjunto de drogas que possam substituir o elemento X, sem que ocorram demais interações com o restante da lista L. O conjunto T de possíveis substitutos é formado pelas drogas que pertencem à mesma classe da droga X, e que não interagem com os demais elementos de L. Com essa consulta, podemos verificar possíveis candidatos substitutos para uma droga que interage com outra.

Vemos, a seguir, duas figuras que representam um exemplo de consulta (3.7) e resposta (3.8) do servidor, respectivamente:

O elemento raiz que representa tal consulta é `<consulta2>`. O elemento `<listaDC>` é utilizado para representar uma lista de drogas e/ou classes de drogas, e esta pode

conter zero ou mais elementos. Cada componente desta lista é especificado pelo elemento `<droga_cla>`. O elemento utilizado para representar a droga para a qual buscamos possíveis alternativas é `<drogaSubst>`. A lista de parâmetros que especifica a característica já foi mencionada na seção referente à Consulta1.

A resposta da consulta 2 pode ser observada na figura 3.8. Ela tem como elemento raiz `<reconsulta2>` e retorna a `<listaParam>` da consulta para identificação de suas especificações, a droga para a qual foram procuradas possíveis substitutas que é representada pelo elemento `<substituida>`, a `<listaDCIne>`, e a lista de possíveis substitutas representada pelo elemento `<listaSubst>` cujos componetes são `<substituta>`.

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<consulta2>
  <listaParam>
    <lingua>portugues</lingua>
    <ipcl>maior</ipcl>
    <dcomum>nao</dcomum>
  </listaParam>
  <drogaSubst>quinidina</drogaSubst>
  <listaDC>
    <droga_cla>sotalol</droga_cla>
    <droga_cla>captopril</droga_cla>
    <droga_cla>imosec</droga_cla>
  </listaDC>
<consulta2>
```

Figura 3.7: Exemplo de consulta tipo 2

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<reconsulta2>
  <listaParam>
    <tipo>consulta2</tipo>  <lingua>portugues</lingua>
    <ipcl>maior</ipcl>  <dcomum>nao</dcomum>
  </listaParam>
  <listaDCIne>
    <droga_cla_ine>imosec</droga_cla_ine>
  </listaDCIne>
  <substituida>quinidina</substituida>
    <listaSubst>
      <substituta>lorcainida</substituta>
      <substituta>tocainida</substituta>
      <substituta>flecainida</substituta>
      <substituta>encainida</substituta>
      <substituta>mexiletina</substituta>
      <substituta>lidocaina</substituta>
      <substituta>fenitoina</substituta>
      <substituta>procainamida</substituta>
  </listaSubst>
</reconsulta2>
```

Figura 3.8: Exemplo de resposta para consulta tipo 2

3.2.3 Consulta3

Descrição da consulta: busca interações entre duas listas (listaDC e listaDoenca), uma de droga e/ou classe de drogas e a outra de doenças. Assim, interações entre elementos da primeira lista, mais possíveis interações entre elementos das primeira e segunda listas, são retornados, tendo em vista que, segundo o modelo especificado de agente/receptor, a doença será o agente e a droga o receptor da interação. Com essa consulta, podemos verificar possíveis interações que ocorram numa lista de drogas e possíveis interações que ocorram entre uma lista de drogas e uma lista de doenças.

Vemos, a seguir, duas figuras que representam um exemplo de consulta (3.9) e resposta (3.10) do servidor, respectivamente:

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<consulta3>
  <listaParam>
    <lingua>portugues</lingua>
    <ipcl>menor</ipcl>
    <dcomum>nao</dcomum>
  </listaParam>
  <listaDC>
    <droga_cla>antiinflamatorios nao esteroides</droga_cla>
    <droga_cla>corticosteroides</droga_cla>
    <droga_cla>floratil</droga_cla>
  </listaDC>
  <listaDo>
    <doenca>diabetes</doenca>
    <doenca>hipertensao</doenca>
    <doenca>depressao</doenca>
    <doenca>gastrite</doenca>
  </listaDo>
</consulta3>
```

Figura 3.9: Exemplo de consulta tipo 3

O elemento raiz que representa tal consulta é `<consulta3>`. O elemento `<listaDC>` é utilizado para representar uma lista de drogas e/ou classes de drogas, e esta pode conter zero ou mais elementos. Cada componente de tal lista é especificado pelo elemento `<droga_cla>`. A lista de doenças é especificada pelo elemento `<ListaDo>`, e esta pode conter zero ou mais elementos. Cada componente de tal lista é especificado pelo elemento `<doenca>`. A lista de parâmetros que especifica a característica já foi mencionada na seção referente a Consulta1.

A resposta da consulta3 tem como elemento raiz `<reconsulta3>`, e retorna para identificação de suas especificações a `<listaParam>` da consulta, a `<listaDCIne>`, a `<listaDoIne>` de papel semelhante a listaDCIne, porém referente a doenças (`<doenca_ine>`) não cadastradas na base de dados, e outras outras duas lista, caso existam: uma lista de interações entre drogas/classes `<listaInter>`, e uma segunda lista de interações entre droga/classe e doença, que tem como elemento `<listaInter_Doenca>`, onde cada interação é representada pelo elemento `<inter_do>`. Cada elemento `<inter_do>` é cons-

tituído de:

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<reconsulta3>
  <listaParam>
    <tipo>consulta3</tipo>  <lingua>portugues</lingua>
    <ipcl>menor</ipcl>  <dcomum>nao</dcomum>
  </listaParam>
  <listaDCIne>
    <droga_cla_ine>floratil</droga_cla_ine>
  </listaDCIne>
  <listaDoIne>
    <doenca_ine>gastrite</doenca_ine>
  </listaDoIne>
  <listaInter></listaInter>
  <listaInter_Doenca>
    <inter_do>
      <doenca>diabetes</doenca>  <droga>corticosteroides</droga>
      <ListaEfeito><efeito>hiperglicemia</efeito></ListaEfeito>
      <ipcl>menor</ipcl>  <mc>Dado inexistente</mc>
    </inter_do>
    <inter_do>
      <doenca>depressao</doenca>
      <droga>corticosteroides</droga>
      <ListaEfeito>
        <efeito>exacerbacao da depressao</efeito>
      </ListaEfeito>
      <ipcl>menor</ipcl>  <mc>Dado inexistente</mc></inter_do>
    <inter_do>
      <doenca>hipertensao</doenca>
      <droga>antiinflamatorios nao esteroides</droga>
      <ListaEfeito>
        <efeito>aumento da pressão sanguinea</efeito>
      </ListaEfeito>
      <ipcl>menor</ipcl>  <mc>Dado inexistente</mc>
    </inter_do>
  </listaInter_Doenca>
</reconsulta3>
```

Figura 3.10: Exemplo de resposta para consulta tipo 3

`<doenca>`: doença que interfere na ação da droga no organismo do paciente.

`<droga>`: droga que recebe o efeito da interação.

`<ListaEfeito>`: lista os possíveis efeitos causados pela interação entre doença e droga. O elemento da lista que expressa tal efeito é `<efeito>`.

`<ipcl>`: descrito em consulta1.

`<mc>`: Relata o mecanismo em que se dá a interação medicamentosa.

3.2.4 Consulta4

Descrição da consulta: busca interações entre duas listas (listaDC e listaCondEsp), uma de droga e/ou classe de drogas e a outra de condições especiais que o paciente possa apresentar, por exemplo, temos o caso de drogas corticosteróides que podem afetar o teste nitroblue tetrazolium para infecção bacteriana e produzir resultados falso-negativos. Assim, interações entre elementos da primeira lista, mais possíveis interações entre elementos da primeira e segunda lista, são retornados, tendo em vista que, neste caso pode ocorrer variações entre agente e receptor da interação. No exemplo anterior a droga é o agente e o teste (exame laboratorial) o receptor da interação.

Vemos, a seguir, duas figuras que representam um exemplo de consulta (3.11) e resposta (3.12) do servidor, respectivamente:

O elemento raiz que representa tal consulta é `<consulta4>`. O elemento `<listaDC>` é utilizado para representar uma lista de drogas e/ou classes de drogas, e esta pode conter zero ou mais elementos. Cada componente da lista é especificado pelo elemento `<droga_cla>`. A lista de condições especiais é especificada pelo elemento `<ListaCondEsp>`, e esta pode conter zero ou mais elementos. Cada componente da lista é especificado pelo elemento `<condEsp>`. A lista de parâmetros que especifica a característica já foi mencionada na seção referente a Consulta1.

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<consulta4>
  <listaParam>
    <lingua>portugues</lingua>
    <ipcl>menor</ipcl>
    <dcomum>nao</dcomum>
  </listaParam>
  <listaDC>
    <droga_cla>corticosteroides</droga_cla>
  </listaDC>
  <listaCondEsp>
    <condEsp>nitroblue tetrazolium</condEsp>
  </listaCondEsp>
</consulta4>
```

Figura 3.11: Exemplo de consulta tipo 4

A resposta da Consulta4 tem, como elemento raiz, `<reconsulta4>` e retorna para identificação de suas especificações a `<listaParam>` da consulta, a `<listaDCIne>`, a `<listaCEIne>` de papel semelhante a listaDCIne, porém referente a condições especiais (`<cond_esp_ine>`) não cadastradas na base de dados, e outras duas listas, caso existam: uma lista de interações entre drogas/classes `<listaInter>`, e uma segunda lista de interações entre droga/classe e condição especial, que tem como elemento `<listaInter_CondEsp>`, onde cada interação é representada pelo elemento `<inter_condEsp>`. Cada elemento `<inter_condEsp>` é constituído de:

`<condEsp>`: condição especial do paciente, por exemplo, um exame laboratorial.

`<droga>`: droga que interage com a condição especial do paciente.

`<ListaEfeito>`: lista os possíveis efeitos causados pela interação. O elemento da lista que expressa tal efeito é `<efeito>`.

`<ipcl>`: descrito em consulta1.

`<mc>`: relata o mecanismo em que se dá a interação.

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<reconsulta4>
  <listaParam>
    <tipo>consulta3</tipo><lingua>portugues</lingua>
    <ipcl>menor</ipcl><dcomum>nao</dcomum>
  </listaParam>
  <listaDCIne></listaCEIne>
  <listaCEIne></listaCEIne>
  <listaInter>
  </listaInter>
  <listaInter_CondEsp>
    <inter_condEsp>
      <condEsp>nitroblue tetrazolium</condEsp>
      <droga>corticosteroides</droga>
      <ListaEfeito>
        <efeito>resultado falso-negativo</efeito>
      </ListaEfeito>
      <ipcl>menor</ipcl>  <mc>Dado inexistente</mc>
    </inter_condEsp>
  </listaInter_CondEsp>
</reconsulta4>
```

Figura 3.12: Exemplo de resposta para consulta tipo 4

Capítulo 4

Aplicação Web

Este capítulo tem por objetivo apresentar o módulo de consulta ao sistema e o de atualização da base de fatos. Ambos os módulos foram desenvolvidos como aplicações *Web* e possuem o intuito de demonstrar a aplicabilidade do sistema de controle de interação medicamentosa proposto.

Uma aplicação *Web* é uma coleção de *servlets*, páginas HTML, classes, e outros recursos que geram uma aplicação completa num servidor *web*. Uma aplicação *web* pode ser instalada e executada em múltiplos *containers* de múltiplos fabricantes (SUN MICROSYSTEMS, 2001).

4.1 Cliente *Web*

O cliente *Web* foi desenvolvido com tecnologia *Servlets Java* e pode executar todos os diferentes tipos de consultas ao servidor.

Servlets são programas que rodam num servidor de aplicação. Servidores de aplicação são um tipo especial de servidores *Web*. Eles estendem as capacidades de um servidor *Web* para manipular requisições para *Servlets* e outras tecnologias como *Enterprise Java Beans* (EJBs). O servidor de aplicações carrega, executa e gerencia os *servlets* através do *servlet container*.

Segundo a Sun Microsystems (2001), o *servlet container* é uma parte do servidor de aplicação que provê serviços de rede sobre o qual *request* e *response* são enviados

(protocolo de interação entre o cliente *web* e o *servlet*), decodifica *requests* baseados em MIME e formata *responses* baseadas em MIME. Um *servlet container* também gerencia o *servlet* durante o seu ciclo de vida, e também pode impor restrições de segurança ao ambiente no qual ele é executado. O fluxo básico de execução de um *servlet* apresentado na figura 4.1, é o seguinte:

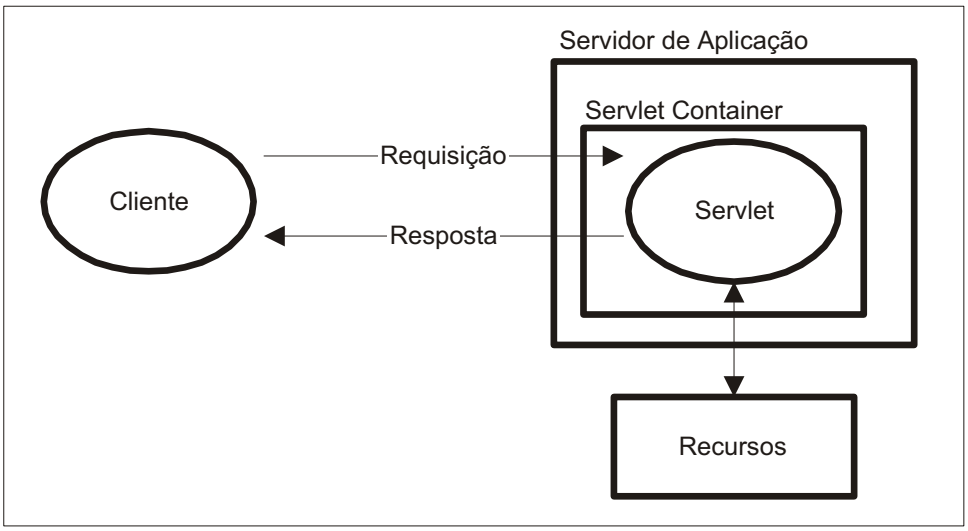


Figura 4.1: Fluxo de execução de um *servlet*

- O cliente envia uma requisição http ao servidor de aplicação.
- O servidor repassa ao *container*, que instancia o *servlet*.
- O *container* envia a informação de requisição ao *servlet*.
- O *servlet* constrói a resposta e repassa ao servidor, que por sua vez reponde ao cliente. No processo de construção da resposta, o *servlet* pode se utilizar de recursos externos, como por exemplo: acesso à base de dados, acesso a uma aplicação remota ou local, etc.

O servidor de aplicação escolhido para executar o módulo de atualização e o módulo de consulta foi o *Tomcat 4.0 Servlet/JSP Container*. Este é um servidor de aplicação de uso livre.

Na página principal do cliente *web*, concentramos informações que são comuns a todas as consultas. Assim, estão presentes nesta página os parâmetros (importância clínica,

língua e drogas de uso comum) que uma consulta possui, mais a descrição de cada consulta. A figura 4.2 ilustra a página.

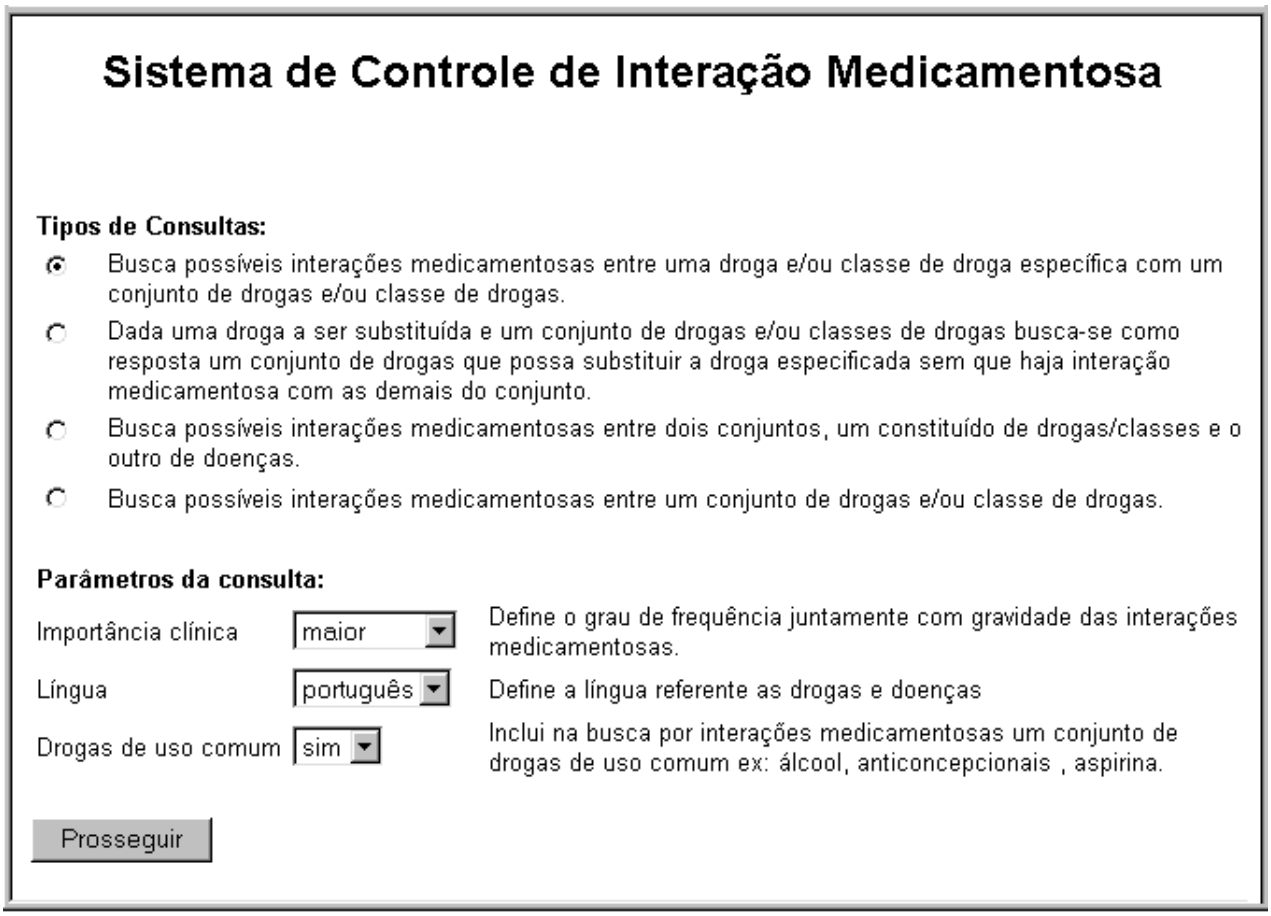


Figura 4.2: Página principal do Cliente Web

Através de uma lista de seleção (*checklist*), escolhemos o tipo de consulta que está associada às seguintes definições:

- Busca possíveis interações medicamentosas entre uma droga e/ou classe de droga específica com um conjunto de drogas e/ou classe de drogas.
- Dados uma droga a ser substituída e um conjunto de drogas e/ou classes de drogas, busca-se como resposta um conjunto de drogas que possa substituir a droga especificada, sem que haja interação medicamentosa com as demais do conjunto.
- Busca possíveis interações medicamentosas entre dois conjuntos, um constituído de drogas/classes e o outro de doenças.

- Busca possíveis interações medicamentosas entre um conjunto de drogas e/ou classe de drogas.

Após definirmos a consulta e seus parâmetros, temos o fluxo direcionado para páginas que coletam as drogas e/ou classes de drogas e/ou doenças que irão compor a consulta. Assim, cada tipo de consulta tem sua página específica para coleta de dados. Um exemplo para a consulta por interação entre uma droga específica e um outro conjunto de drogas pode ser observado na figura 4.3 (esta consulta corresponde ao documento XML representado pela figura 3.5).

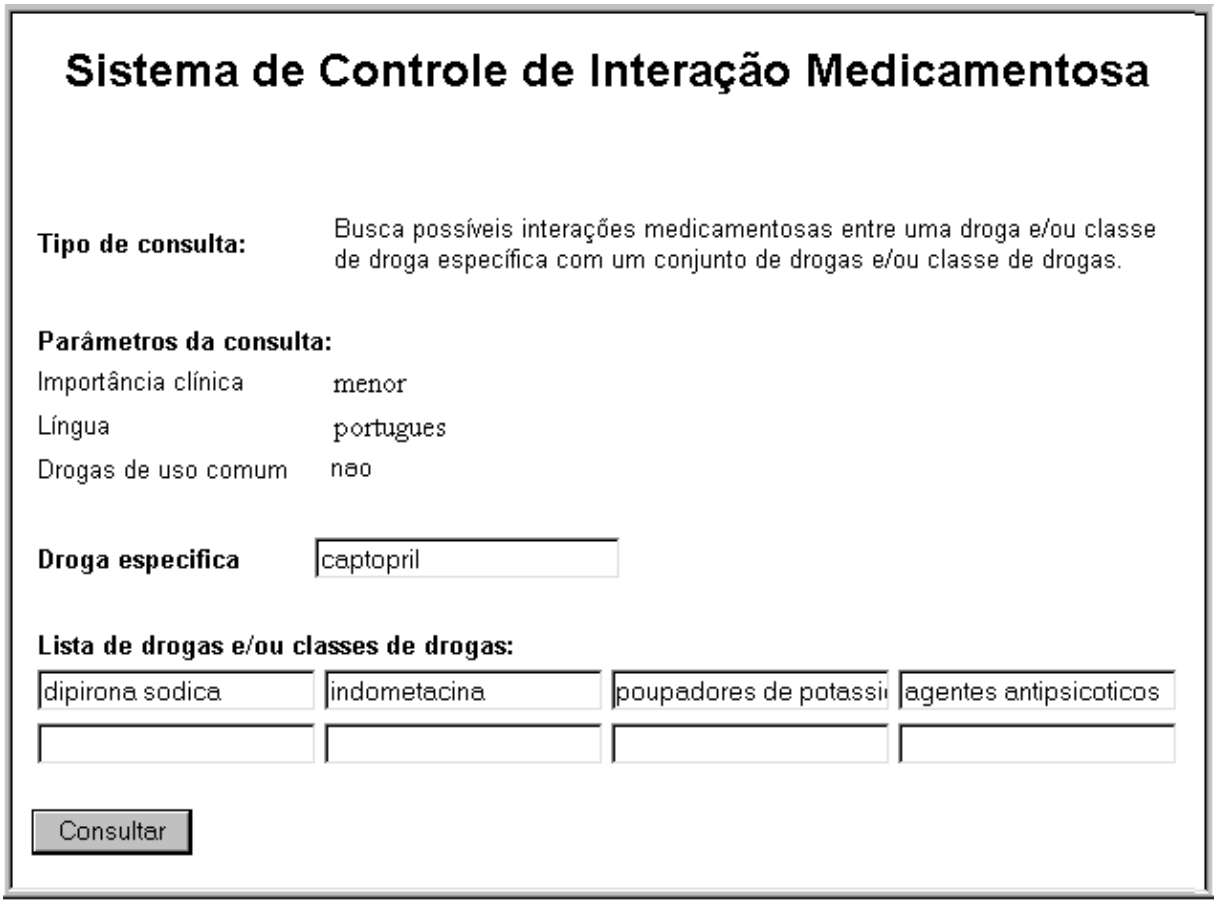
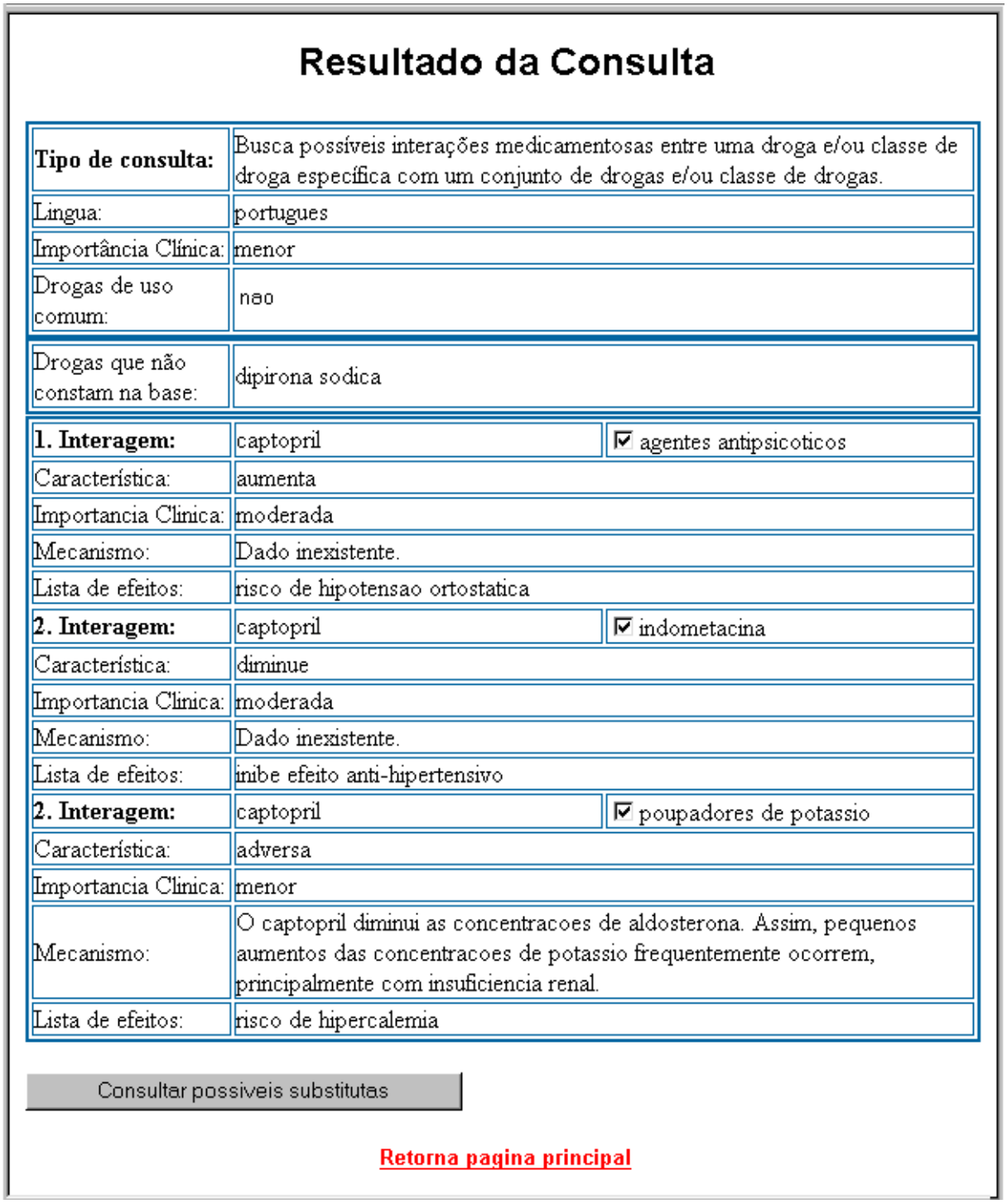


Figura 4.3: Página intermediária do Cliente Web

Após determinarmos sobre quais drogas/classes e/ou doenças serão feitas as buscas, o fluxo é novamente redirecionado para uma página que recebe os dados necessários para montar o documento XML que especifica a consulta. Então uma conexão é aberta com

o servidor, e o documento XML é enviado para ser analisado. Nesta página, também é feito o tratamento de apresentação da resposta enviada pelo servidor. A resposta que o servidor retorna, também um documento XML, é direcionado para um transformador que, a partir de uma folha de estilo junto com o documento XML, gera como saída um documento no formato HTML, que é o resultado da consulta. Para o caso onde se buscam possíveis interações entre uma droga/classe específica e um conjunto de drogas/classes, o retorno do servidor é tratado por uma folha de estilo de forma a permitir uma busca por possíveis alternativas para os casos de interações encontrados.

Temos, como exemplo de resposta do Cliente *Web* para a consulta realizada, a figura 4.4 que corresponde ao documento XML representado pela figura 3.6. E em seguida temos mais quatro figuras (4.5, 4.6, 4.7, 4.8) que representam respectivamente as seguintes figuras de documentos XML (presentes na seção 3.2): 3.7, 3.6, 3.9, 3.10.



Resultado da Consulta

Tipo de consulta:	Busca possíveis interações medicamentosas entre uma droga e/ou classe de droga específica com um conjunto de drogas e/ou classe de drogas.	
Lingua:	portugues	
Importância Clínica:	menor	
Drogas de uso comum:	nao	
Drogas que não constam na base:	dipirona sodica	
1. Interagem:	captopril	☑ agentes antipsicoticos
Característica:	aumenta	
Importancia Clinica:	moderada	
Mecanismo:	Dado inexistente.	
Lista de efeitos:	risco de hipotensao ortostatica	
2. Interagem:	captopril	☑ indometacina
Característica:	diminue	
Importancia Clinica:	moderada	
Mecanismo:	Dado inexistente.	
Lista de efeitos:	inibe efeito anti-hipertensivo	
2. Interagem:	captopril	☑ poupadores de potassio
Característica:	adversa	
Importancia Clinica:	menor	
Mecanismo:	O captopril diminui as concentracoes de aldosterona. Assim, pequenos aumentos das concentracoes de potassio frequentemente ocorrem, principalmente com insuficiencia renal.	
Lista de efeitos:	risco de hipercalemia	

Consultar possiveis substitutas

Retorna pagina principal

Figura 4.4: Página resposta do Cliente Web

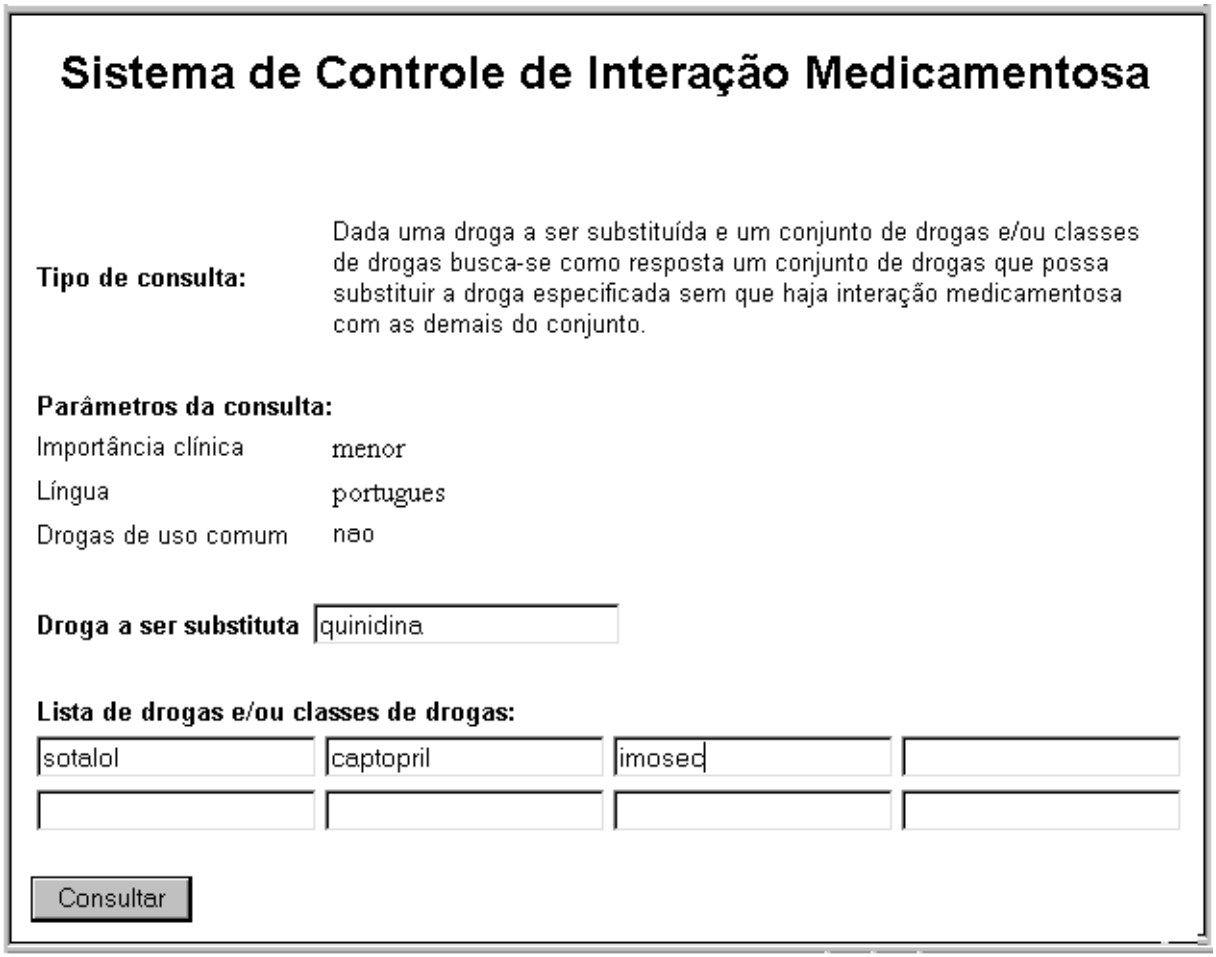
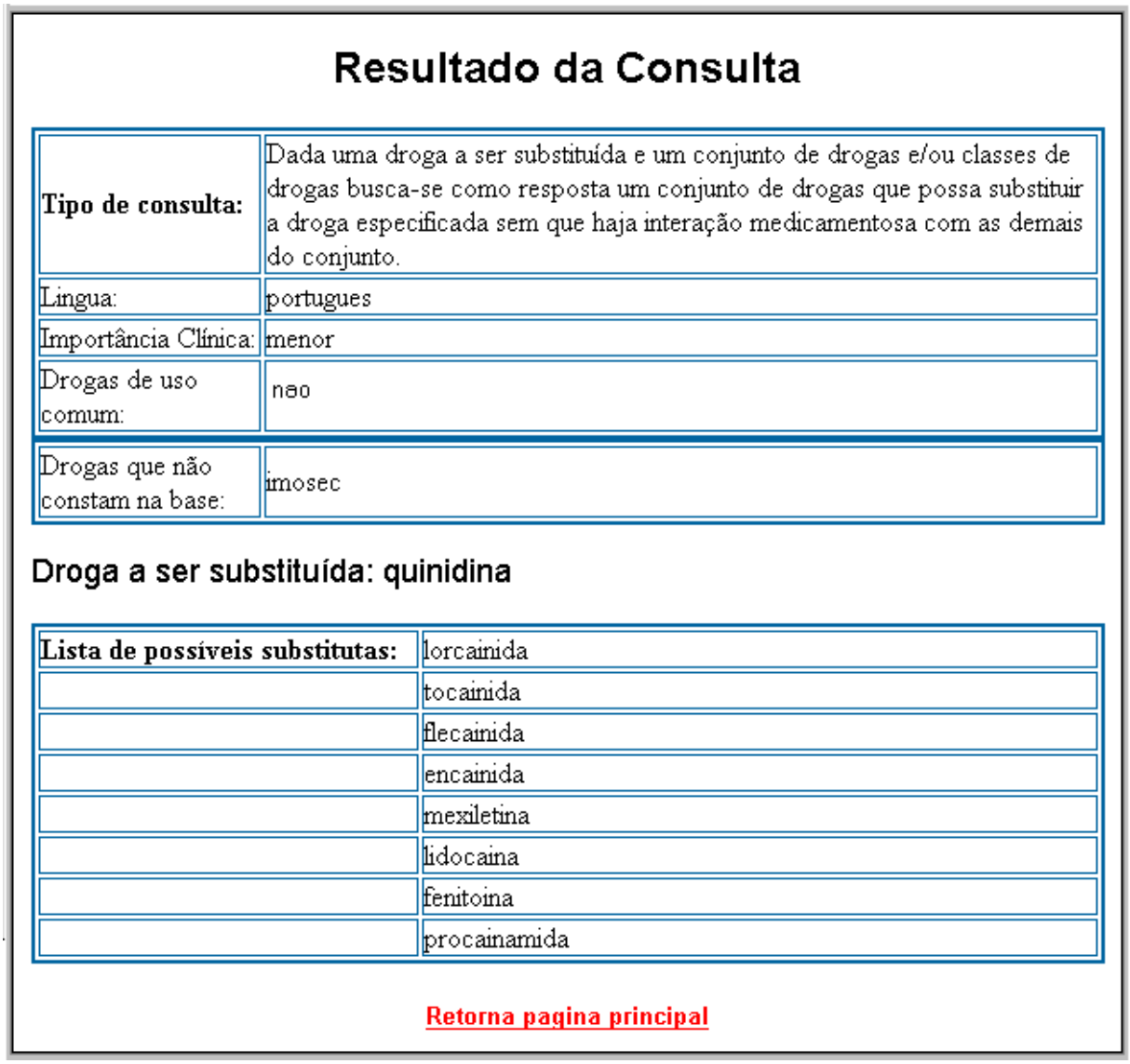


Figura 4.5: Página de procura por drogas substitutas do Cliente Web



Resultado da Consulta

Tipo de consulta:	Dada uma droga a ser substituída e um conjunto de drogas e/ou classes de drogas busca-se como resposta um conjunto de drogas que possa substituir a droga especificada sem que haja interação medicamentosa com as demais do conjunto.
Lingua:	portugues
Importância Clínica:	menor
Drogas de uso comum:	nao
Drogas que não constam na base:	imosec

Droga a ser substituída: quinidina

Lista de possíveis substitutas:	lorcainida
	tocainida
	flecainida
	encainida
	mexiletina
	lidocaina
	fenitoina
	procainamida

Retorna pagina principal

Figura 4.6: Página resposta de procura por drogas substitutas do Cliente Web

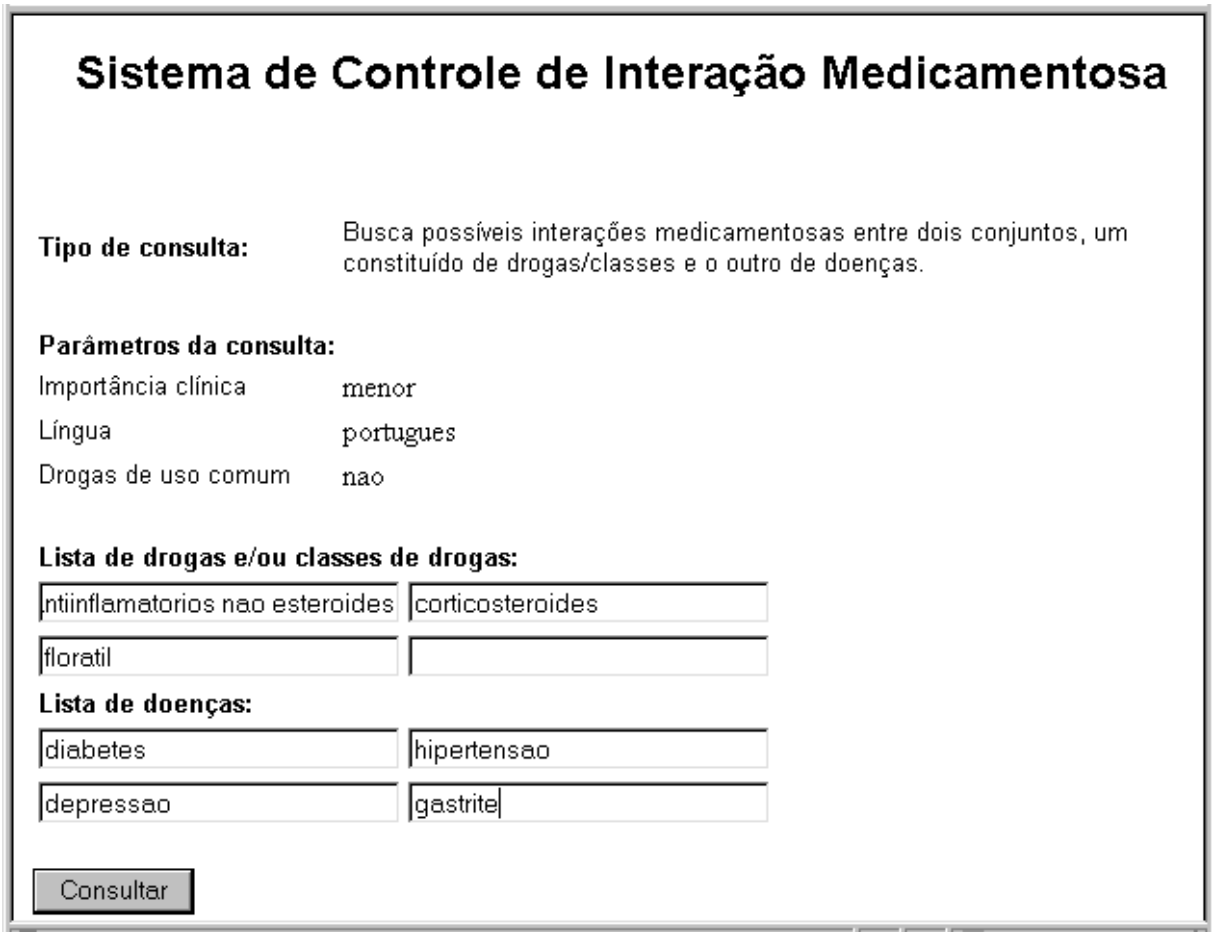
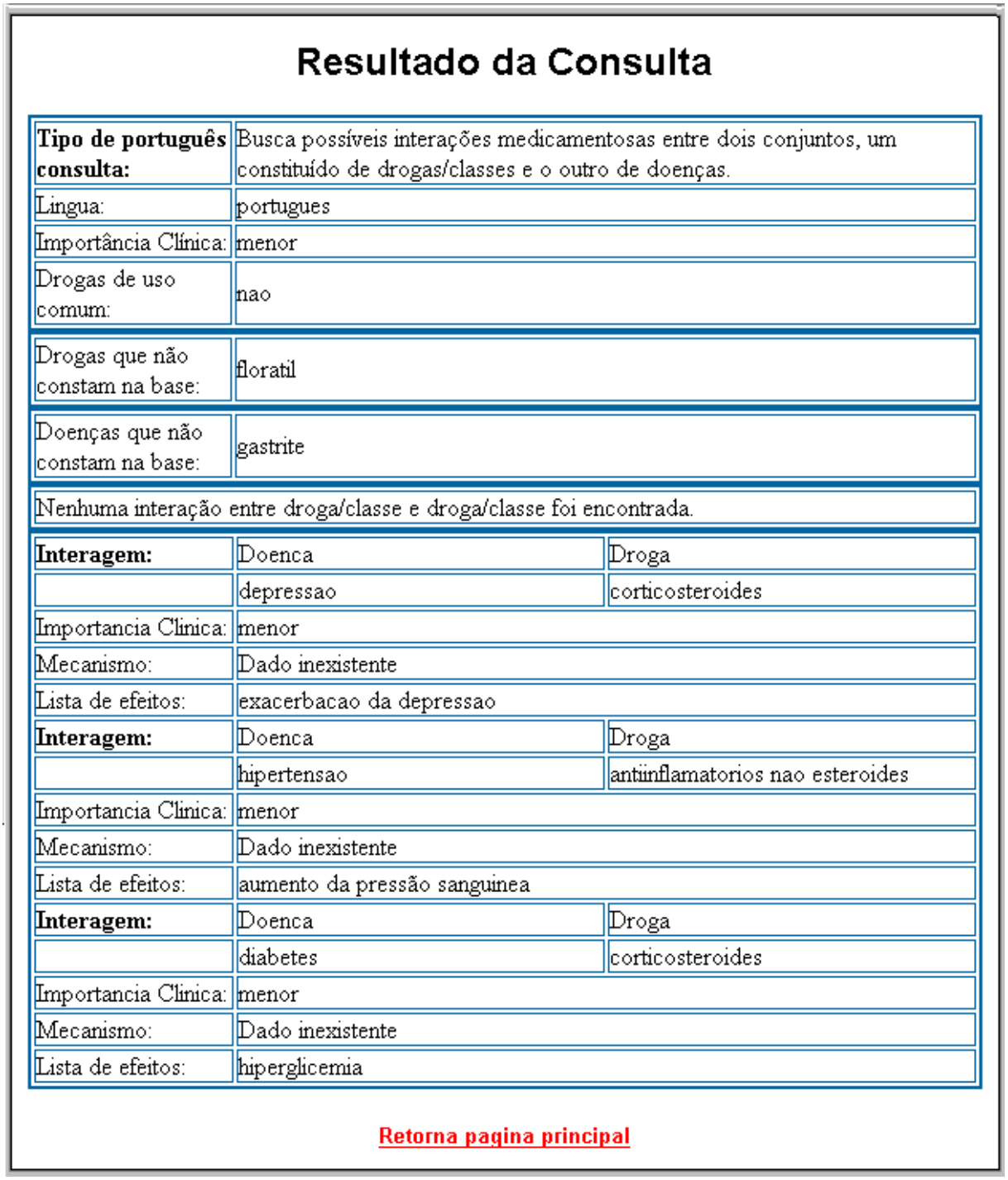


Figura 4.7: Página de procura por interações (droga/droga, droga/doença) do Cliente Web



Resultado da Consulta

Tipo de português consulta:	Busca possíveis interações medicamentosas entre dois conjuntos, um constituído de drogas/classes e o outro de doenças.	
Lingua:	portugues	
Importância Clínica:	menor	
Drogas de uso comum:	nao	
Drogas que não constam na base:	floratil	
Doenças que não constam na base:	gastrite	
Nenhuma interação entre droga/classe e droga/classe foi encontrada.		
Interagem:	Doenca	Droga
	depressao	corticosteroides
Importancia Clinica:	menor	
Mecanismo:	Dado inexistente	
Lista de efeitos:	exacerbacao da depressao	
Interagem:	Doenca	Droga
	hipertensao	antiinflamatorios nao esteroides
Importancia Clinica:	menor	
Mecanismo:	Dado inexistente	
Lista de efeitos:	aumento da pressão sanguinea	
Interagem:	Doenca	Droga
	diabetes	corticosteroides
Importancia Clinica:	menor	
Mecanismo:	Dado inexistente	
Lista de efeitos:	hiperglicemia	

Retorna pagina principal

Figura 4.8: Página de procura por interações (droga/droga, droga/doença) do Cliente Web

Foram definidos quatro tipos de arquivos de folha estilo, um para cada tipo de documento XML de reposta. As folhas de estilo que tratam as respostas das consultas tipo 2 e tipo 3 se encontram no apêndice B.

4.2 Módulo de atualização

Foi desenvolvido um módulo *web* para atualização da base de dados utilizando também a tecnologia *servlet* java. Através de tal módulo podemos inserir novas drogas e doenças na base de dados, junto com suas respectivas interações medicamentosas, e também podemos remover drogas e doenças. No processo de remoção todas as interações relacionadas a droga/doença excluída também são removidas da base de dados. O módulo acessa diretamente os arquivos que constituem a base de dados para inserção de novos dados; logo, este deve ficar presente na mesma máquina onde o servidor estiver instalado.

Tal módulo está organizado da seguinte maneira: existe uma página principal cujos *links* redirecionam para páginas que tratam exclusivamente da remoção e da inserção de drogas, doenças, classe de drogas e os cinco tipos de interações possíveis já mencionadas (droga X droga; droga X classe; classe X classe; doença X droga; doença X classe). O acesso a página principal é controlado por uma página *Web* de autenticação de usuário. Para tal um arquivo de permissão é consultado liberando o acesso ao sistema de controle de inserção/remoção. O arquivo de permissão fica instalado no servidor de aplicação e deve ser editado por uma pessoa que tenha o privilégio de delagar acesso ao usuário do sistema de atualização.

Descreveremos a seguir cada uma das páginas que tratam da atualização da base de dados:

- Inclusão de doença: nesta página, especificamos as três línguas para uma droga.
- Inclusão de droga: nesta página, especificamos as três línguas para uma droga e a qual classe esta droga pertence. É exibida uma listagem das classes de drogas existentes na base de dados.
- Inclusão de classe de droga: nesta página, especificamos as três línguas para uma classe de drogas e sua possível classe pai, caso exista uma. Neste caso, também é exibida uma listagem das classes de drogas existentes na base de dados.

- Interações: Para cada tipo de interação, especificamos os parâmetros que compõem uma interação medicamentosa. É exibida uma listagem da droga e/ou classe de droga e/ou doença existentes na base, e que irão compor a interação medicamentosa. Para os tipos de interações que não se referem a doenças, é necessário especificar qual dos dois componentes da interação deverá ser o receptor da interação. No caso de interações que envolvam doenças, as drogas e/ou classe sempre serão consideradas as receptoras da interação.

- Remoção: escolhemos a droga ou doença a ser removida através de uma lista de seleção. Consequentemente todas interações que contenham a droga/doença também são excluidas.

As duas figuras a seguir (4.9 e 4.10) ilustram, respectivamente, a página principal deste módulo e um exemplo de inclusão de interação droga/droga.

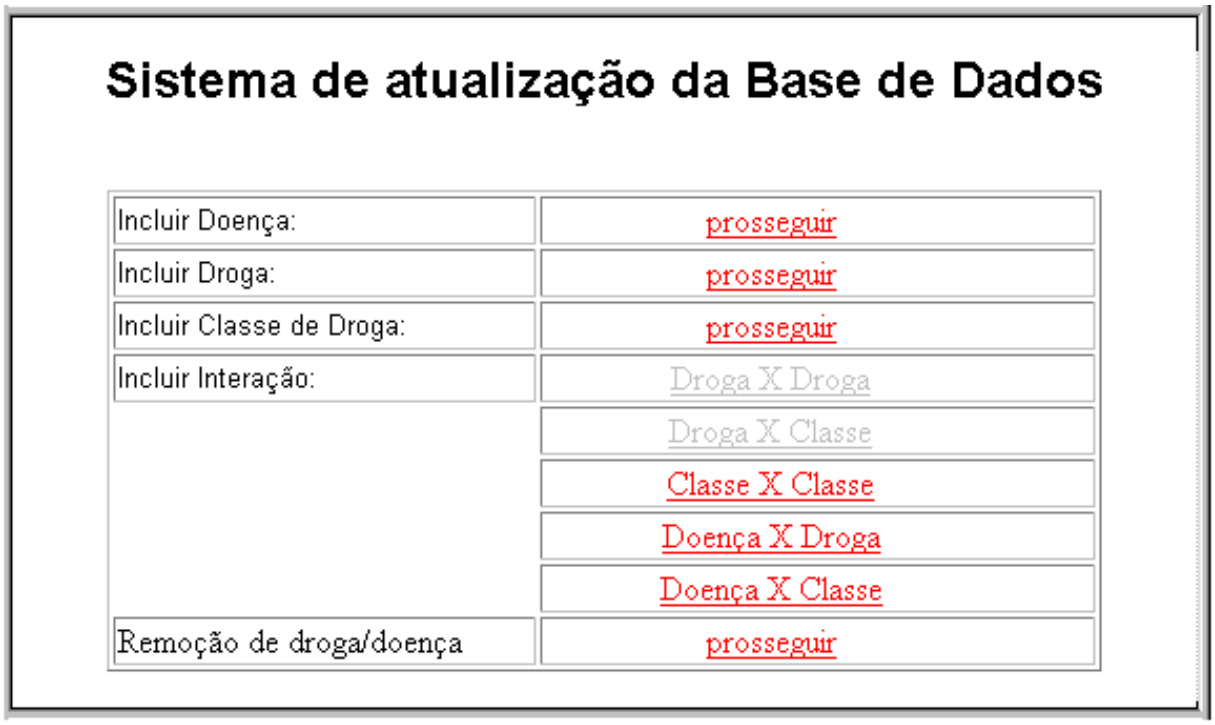


Figura 4.9: Página principal do módulo de atualização

Através das funcionalidades desse módulo junto com o simples controle de acesso ao módulo procuramos prover os requisitos mínimos exigidos para garantir a integridade

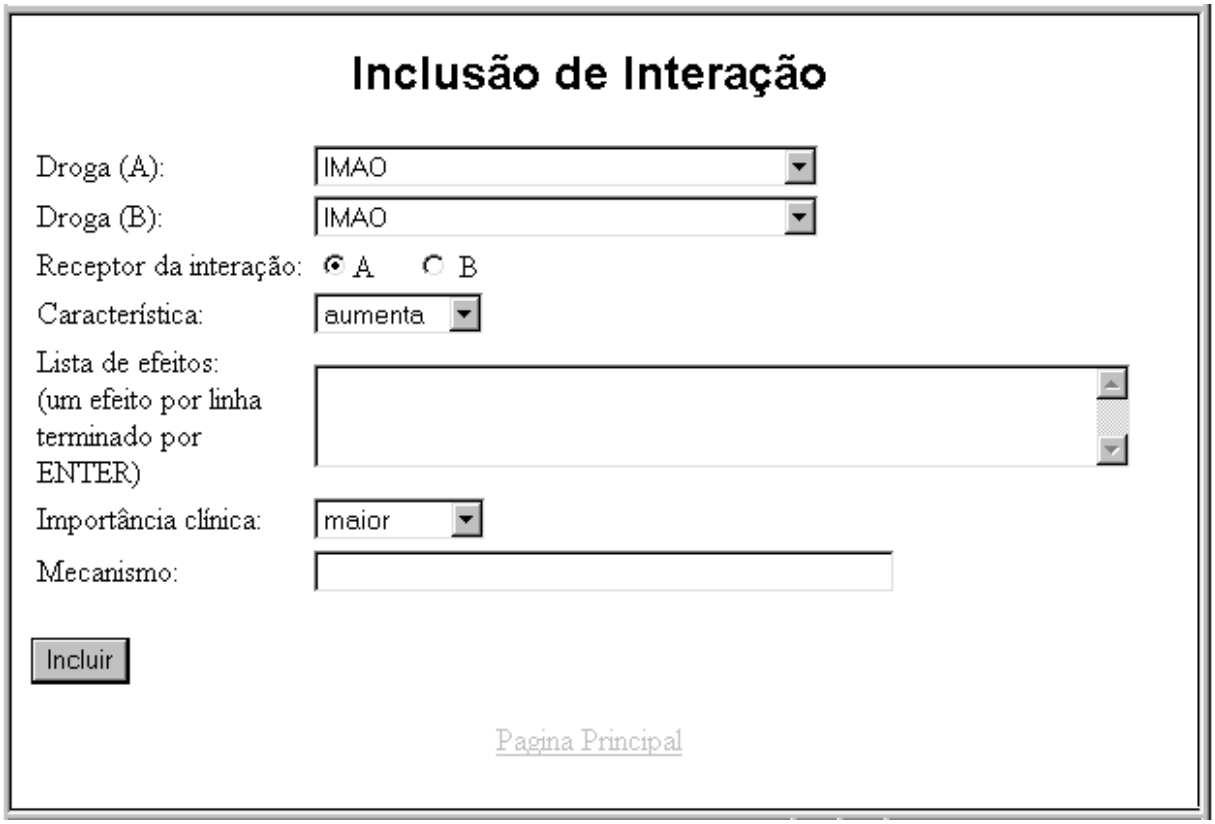


Figura 4.10: Exemplo de inclusão de interação droga/droga

e consistência da base de conhecimento, dado que o enfoque principal do nosso trabalho se concentra na elaboração de um serviço que atende a requisições sobre interações medicamentosas (droga/droga, droga/doença).

Capítulo 5

Trabalhos Relacionados e Conclusão

Este capítulo tem por objetivo comparar o nosso protótipo com os modelos de sistema de busca por interação medicamentosa descritos na seção 2.3 e comparar os *softwares* descritos na seção 2.4 com o nosso protótipo. Também neste capítulo é apresentada a conclusão e trabalhos futuros.

5.1 Comparação entre modelos de busca por interação medicamentosa

O nosso modelo de busca por interações também se baseia em "Algoritmo de Busca" como os desenvolvidos por Fiol, Rocha e Nohama (2000) e Wongpoowarak e Wongpoowarak (2002).

Visto o processo de execução do servidor (seção 3.2) junto com a descrição da modelagem da base de dados (seção 3.1) verificamos que o nosso trabalho se assemelha ao modelo de arquitetura do sistema desenvolvido por Fiol (mencionado na seção 2.3). O nosso servidor tem funcionalidade semelhante ao módulo de inferência do sistema desenvolvido por Fiol que realiza as buscas por interações em sua base de conhecimento, que por sua vez se assemelha à nossa base de dados por utilizar um conjunto de regras para representar interações medicamentosas e por também possuir um mecanismo que estabelece uma regra de herança de características das drogas, onde descendentes herdam as características do pais.

O nosso modelo de busca por interação medicamentosa não apresenta os dois estágios distintos ("Expandir" e "Extrair") utilizados por Wongpoowarak e Wongpoowarak (2002). O nosso processo de expansão da lista inicial sobre a qual buscas por interação serão executadas é realizado em meio ao processo de extração das interações da base de dados, através de buscas por interações direta e indireta descritas na seção 3.1. Essa diferença implica na eliminação da fase de análise aplicada ao resultado obtido da busca, dado que não teremos no nosso processo falsas detecções, como, por exemplo, auto-interações.

5.2 Comparação entre Sistemas

Dentre os quatro *softwares* descritos na seção 2.4 o *Micromedex* é o mais completo. Ele é o único que disponibiliza um mecanismo de filtro para busca de interações e abrange a maior variabilidade de busca por interações: droga/droga, droga/doença, droga/exame, droga/alimento e droga/alergia. Somente o *Micromedex* junto com o *Drug Guide* disponibilizam informações adicionais sobre os elementos constituintes das suas bases de conhecimentos (drogas, doenças, etc.). Após o resultado de uma busca por interação ambos pemitem recuperar tais informações através de *hiperlinks*.

O *Drug Guide* trabalha com interações do tipo droga/droga e droga/alimento, o *My Drug Reax* trabalha com interações do tipo droga/droga e droga/alimento e o *Drug Interaction Checker* trabalha somente com interações do tipo droga/droga. Já o nosso protótipo trabalha com interações: droga/droga, droga/doença e droga/condição-especial.

Todos os *softwares* possuem interfaces que possibilitam a busca por drogas e doenças em suas bases de dados antes de formarmos a lista de elementos para busca de possívies interações.

O nosso protótipo não possui mecanismo para disponibilizar informações adicionais referente a drogas e doenças e também não possui mecanismos para informar quais drogas e doenças fazem parte da base de conhecimento do sistema.

O mecanismo de filtro do nosso protótipo se assemelha ao do *Micromedex* referente a medida de serveridade da interação e qualidade de documentação sobre as interações. No *Micromedex* essas informações estão explicitamente divididas em dois parâmetros: severidade e documentação (figura 2.1). Para o parâmetro severidade existem três tipos

de categorias (maior, moderada e menor) e quatro categorias determinam a qualidade da documentação (excelente, boa, moderada, pobre e improvável). Em nosso protótipo as duas informações severidade da interação e qualidade da documentação estão presentes numa única medida (importância clínica) que possiu três categorias: maior, moderada e menor (descritas na seção 3.1).

Como diferencial entre os softwares apresentados e o nosso protótipo temos: uma funcionalidade de busca por possíveis alternativas de drogas para casos onde seja constatado casos de interação, a possibilidade de inclusão na busca por interações por um conjunto de drogas de uso comum, e uma base de drogas e doenças internacionalizada (inglês, espanhol e português).

A tabela 5.1 apresenta um resumo sobre a comparação entre os sistemas segundo os parâmetros: filtro, interface amigável, tipos de interação e internacionalização.

Aplicações	Parâmetros			
	Internacionalização	Filtro	Interface Amigável	Tipos de Interação
Drug Guide	Não	Não	Sim	Droga/droga Drog/alimento
MyDrugReax	Não	Não	Sim	Droga/droga Droga/alimento
Drug Interaction Checker	Não	Não	Sim	Droga/droga
Micromedex	Não	Sim	Sim	Droga/droga Droga/alimento Droga/exame Droga/droga
Protótipo	Sim	Sim	Não	Droga/droga Droga/doença Droga/exame

Tabela 5.1: Comparação entre sistemas

5.3 Conclusão

Procuramos com esse trabalho prover uma ferramenta de auxílio a área médica em favor das interações medicamentosas e interações droga/doença, visto que a prevenção e detecção de interações medicamentosas em pacientes constituem uma das grandes preocupações dos profissionais da saúde. Problema este ainda agravado pelo aumento que vem ocorrendo da utilização de mais de uma droga nos tratamentos e pelos altos índices de ocorrência de automedicação.

Obtivemos como resultado do nosso trabalho a publicação do artigo Sistema de Controle de Interação Medicamentosa (LOPES; WAINER, 2002).

O protótipo desenvolvido tem como limitação a interface de interação com o usuário realizada pelo módulo de consulta *Web*. Esse módulo não apresenta uma "interface amigável", uma vez que ele não fornece ao usuário recursos para obter os nomes das drogas e doenças que fazem parte da base de conhecimento do sistema que podem ser utilizadas na construção das consultas. E também não possui mecanismos que viabilizem a busca por padrões de nomes de drogas e doenças, isto é, somente serão reportadas informações de interações medicamentosas se os dados de entrada (nome de drogas e doenças) forem idênticos aos encontrados na base de conhecimento.

Esta limitação de uma interface "não amigável" se deve ao fato do nosso trabalho estar voltado para a elaboração de um serviço que provê informação sobre interações medicamentosas. Este serviço pode ser utilizado não somente como parte de um sistema *Web* interativo, mas também pode ser utilizado para fornecer dados a outros serviços/sistemas que necessitem de informações sobre interações medicamentosas no seu processamento. Um sistema de prontuário eletrônico de pacientes pode ser um exemplo de sistema que pode utilizar o serviço de informação sobre interações, buscando agregar funcionalidades para melhor atendimento ao paciente. A integração com demais sistemas é viabilizada pela utilização de documentos XML como formato de troca de mensagens entre o serviço e o sistema cliente.

5.3.1 Trabalhos Futuros

Como pontos que podem ser desenvolvidos para aprimoramento e evolução do protótipo temos a inclusão de novas doenças e drogas na base de conhecimento, aprimorar a "usabilidade" do cliente *Web* de consulta, evoluir a aplicação *Web* de atualização da base de conhecimento e uma possível evolução do servidor para um *Web Service*.

O cliente *Web* de consulta pode ser aprimorado tornando sua interface de interação com o usuário mais amigável, buscando oferecer mecanismos que forneçam os nomes de drogas, classes e doenças que fazem parte da base de conhecimento do sistema para evitar possíveis erros de digitação na busca por interações e para deixar evidente para o usuário qual o domínio da base de conhecimento do sistema. Um outro ponto que pode contribuir para a melhoria deste módulo é agregar uma funcionalidade para disponibilizar informações adicionais sobre as drogas, classes e doenças que fazem parte da base de conhecimento do sistema. Poderíamos, por exemplo, implementar um mecanismo semelhante ao do *softaware* Drug Guide que a partir do resultado da busca por interações disponibiliza o uso de *hiperlinks* para fornecer detalhes a respeito das drogas e doenças.

Novas drogas, doenças e interações devem ser somadas a base de conhecimento do sistema para viabilizar o seu uso comercial. Antes porém o módulo de atualização desta base de conhecimento deve ser aperfeiçoado. Um ponto relevante de aperfeiçoamento seria a inclusão de funcionalidades que permitam uma validação dos dados contidos na base, por exemplo, atráves de exibição de relátorios sobre as informações que constituem a base, uma vez que tais informações envolvem diretamente a saúde de pacientes. Decisões erradas baseadas em consultas a esta base podem prejudicar a saúde do paciente e em casos extremos por em risco a vida do paciente.

Também temos como trabalho futuro uma possível transformação do protótipo em um *Web service* que facilitaria a interoperabilidade com outros sistemas. A proposta do sistema desenvolvido se adequa perfeitamente ao modelo de *Web service* (publicação de um serviço que troca informações através de documentos XML), porém ele não foi desenvolvido de tal forma porque no período do seu desenvolvimento a tecnologia em questão ainda não estava totalmente consolidada.

Referências Bibliográficas

ARRAIS, P. S. D. Perfil da automedicação no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 31, p. 71–78, fev. 1997.

CHAUDHARY, A. S.; SALEEM, M.; BUKHARI, H. Z. Web services in distributed applications: Advantages and problems. 2001. Disponível em: <http://citeseer.nj.nec.com/548303.html>. Acesso em: jun. 2003.

CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 3. In: . Anais Eletrônico... Campos de Jordão, 1998. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Diretrizes/cbha.htm>. Acesso em: ago. 2001.

DIEFENTHAELER, M. Medicina preventiva. 2001. Disponível em: <http://www.saudenainternet.com.br/medicinapreventiva/medicinapreventiva_10.shtml>. Acesso em: jun. 2001.

FATORES de risco para doença aterosclerótica. 2001. Disponível em: <http://www.cardiol.br/cuide/ateros.htm>. Acesso em: jun. 2001.

FIOL, G. D.; ROCHA, B. H.; NOHAMA, P. Modeling a decision support system to prevent adverse drug events. In: IEE SYMPOSION ON COMPUTER-BASED MEDICAL SYSTEM, 13. Anais... Houston, 2000. p. 109–113.

FONSECA, A. L. D. *Interações medicamentosas*. Rio de Janeiro: EPUC, 1994.

HALPERN, A.; MANCINI, M. C.; MANCINI, M. M. A. M. Diabetes mellitus: como diagnosticar e tratar. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 57, dez 2000. Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=394>. Acesso em: ago. de 2001.

HANSTEN, P. D. *Associação de medicamentos*: efeitos terapeuticos e repercussão sobre os valores de laboratorio. São Paulo: Atheneu, 1989.

HOMEDES, N. Farmacos : Prácticas recomendables. 2001. Disponível em: <http://www.boletinfarmacos.org/boletinos/june2001/practicas_recomendables.htm>. Acesso em: jun. 2001.

INDICADORES e dados básicos para a saúde (IDB). 2001. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: jun. 2001.

JUNQUEIRA, G. S. C. Endocrinologia e metabologia. 2002. Disponível em: <http://www.medstudents.com.br/artigo_conteudo.asp?mnu=2&regid=506#a>. Acesso em: fev. 2003.

KALVA, P. R.; STASIU, R. K.; DIAS, J. da S. Diminuindo a ocorrência de interações medicamentosas com o sistema ALIANÇA. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFORMÁTICA EM SAÚDE, 8. Anais Eletrônico... Natal, 2002. CD-ROM.

LOPES, M. U.; WAINER, J. Sistema de controle de interação medicamentosa. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFORMÁTICA EM SAÚDE, 8. Anais Eletrônico... Natal, 2002. CD-ROM.

LOTUFO, P. A. Diabetes. 2001. Disponível em: <http://ids-saude.uol.com.br/psf/medicina/tema5/texto66_definicao.asp>. Acesso em: out. 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Controle da hipertensão arterial: Uma proposta de integração ensino - serviço ministério da saúde, secretaria de assistência a saúde, departamentos de programas de saúde, coordenação de doenças cardio-vasculares. NUTES, Rio de Janeiro, 1993.

OGA, S. *Medicamentos e suas interações*. São Paulo: Atheneu, 1994.

PIMENTEL, M. da G. C.; TEIXEIRA, C. A. C.; SANTANCHE, A. XML: Explorando suas aplicações na web. In: JORNADA DE ATUALIZAÇÂO EM INFORMÁTICA, 29. Anais... Curitiba, 2000. p. 1–42.

ROY, J.; RAMANUJAN, A. Understanding web services. *IT Professional*, v. 3, p. 69–73, nov 2001.

SABBATINI, R. M. E. Os medicamentos também matam. *Correio Popular*, Campinas, jun. 2001. Disponível em: <http://www.epub.org.br/svol/artigo90.html>. Acesso em: set. 2001.

SKONNARD, A.; GUDGIN, M. *Essential XML Quick Reference*. Boston: Addison-Wesley, 2001.

SUN MICROSYSTEMS. Java(TM) servlet api specification, version 2.3. 2001. Disponível em: <http://jcp.org/aboutJava/communityprocess/first/jsr053/index.html>. Acesso em: jun. 2002.

VAUGHAN-NICHOLS, S. J. Web services: Beyond the hype. *Computer*, v. 35, p. 18–21, fev 2002.

WONGPOOWARAK, W.; WONGPOOWARAK, P. Unified algorithm for real-time detection of drug interaction an drug allergy. In: COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE. Anais... [S.l.], 2002. v. 35, p. 63–72.

Apêndice A

DTD

DTD´s referentes aos documentos XML utilizados para troca de informações com o servidor.

```
<!DOCTYPE consulta1[
    <!ELEMENT consulta1(listaParam, drogaEspc,listaDC)>
    <!ELEMENT listaParam(lingua, ipcl, dcomum)>
    <!ELEMENT lingua (#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl (#PCDATA)>
    <!ELEMENT dcomum (#PCDATA)>
    <!ELEMENT drogaEspc (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDC(droga_cla*)>
    <!ELEMENT droga_cla (#PCDATA)>
]>
<!DOCTYPE reconsulta1[
    <!ELEMENT reconsulta1(listaParam, listaDCIne,listaInter)>
    <!ELEMENT listaParam(tipo, lingua, ipcl, dcomum)>
    <!ELEMENT tipo(#PCDATA)>
    <!ELEMENT lingua (#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl (#PCDATA)>
    <!ELEMENT dcomum (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDCIne (droga_cla_ine*)>
    <!ELEMENT droga_cla_ine (#PCDATA)>
```

```
    <!ELEMENT listaInter(inter*)>
    <!ELEMENT inter (receptor, agente, caracteristica,
    listaEfeito, ipcl, mc)>
    <!ELEMENT receptor(#PCDATA)>
    <!ELEMENT agente(#PCDATA)>
    <!ELEMENT caracteristica(#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaEfeito(efeito*)>
    <!ELEMENT efeito(#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl(#PCDATA)>
    <!ELEMENT mc(#PCDATA)>
]>
<!DOCTYPE consulta2[
    <!ELEMENT consulta2(listaParam, listaDC, drogaSubst)>
    <!ELEMENT listaParam(lingua, ipcl, dcomum)>
    <!ELEMENT lingua (#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl (#PCDATA)>
    <!ELEMENT dcomum (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDC(droga_cla*)>
    <!ELEMENT droga_cla (#PCDATA)>
    <!ELEMENT drogaSubst (#PCDATA)>
]>
<!DOCTYPE reconsulta2[
    <!ELEMENT reconsulta2(listaParam, listaDCIne,
    substituida, listaSubst)>
    <!ELEMENT listaParam(tipo, lingua, ipcl, dcomum)>
    <!ELEMENT tipo(#PCDATA)>
    <!ELEMENT lingua (#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl (#PCDATA)>
    <!ELEMENT dcomum (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDCIne (droga_cla_ine*)>
    <!ELEMENT substituida (#PCDATA)>
    <!ELEMENT droga_cla_ine (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaSubst(substituta*)>
```

```
    <!ELEMENT substituta (#PCDATA)>
]>
<!DOCTYPE consulta3[
    <!ELEMENT consulta3(listaParam, listaDC, listaDo)>
    <!ELEMENT listaParam(lingua, ipcl, dcomum)>
    <!ELEMENT lingua (#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl (#PCDATA)>
    <!ELEMENT dcomum (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDC(droga_cla*)>
    <!ELEMENT droga_cla (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDo(doenca*)>
    <!ELEMENT doenca (#PCDATA)>
]>
 <!DOCTYPE reconsulta3[
    <!ELEMENT reconsulta3(listaParam, listaDCIne, listaDoIne,
    listaInter, listaInter_Doenca)>
    <!ELEMENT listaParam(tipo, lingua, ipcl, dcomum)>
    <!ELEMENT tipo(#PCDATA)>
    <!ELEMENT lingua (#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl (#PCDATA)>
    <!ELEMENT dcomum (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDCIne (droga_cla_ine*)>
    <!ELEMENT droga_cla_ine (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDoIne (droga_cla_ine*)>
    <!ELEMENT doenca_ine (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaInter(inter*)>
    <!ELEMENT inter (receptor, agente, caracteristica,
    listaEfeito, ipcl, mc)>
    <!ELEMENT receptor(#PCDATA)>
    <!ELEMENT agente(#PCDATA)>
    <!ELEMENT caracteristica(#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaEfeito(efeito*)>
    <!ELEMENT efeito(#PCDATA)>
```

```
    <!ELEMENT ipcl(#PCDATA)>
    <!ELEMENT mc(#PCDATA | EMPTY)>
    <!ELEMENT listaInter_Doenca(inter*)>
    <!ELEMENT inter_do (droga, doenca, ipcl,
    listaEfeito, ipcl, mc)>
    <!ELEMENT droga(#PCDATA)>
    <!ELEMENT doenca(#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaEfeito(efeito*)>
    <!ELEMENT efeito(#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl(#PCDATA)>
    <!ELEMENT mc(#PCDATA | EMPTY)>
]>
<!DOCTYPE consulta4[
    <!ELEMENT consulta4(listaParam, listaDC, listaCondEsp)>
    <!ELEMENT listaParam(lingua, ipcl, dcomum)>
    <!ELEMENT lingua (#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl (#PCDATA)>
    <!ELEMENT dcomum (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDC(droga_cla*)>
    <!ELEMENT droga_cla (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaCondEsp(condEsp*)>
    <!ELEMENT condEsp (#PCDATA)>
]>
<!DOCTYPE reconsulta4[
    <!ELEMENT reconsulta4(listaParam, listaDCIne, listaCEIne,
    listaInter, listaInter_CondEsp)>
    <!ELEMENT listaParam(tipo, lingua, ipcl, dcomum)>
    <!ELEMENT tipo(#PCDATA)>
    <!ELEMENT lingua (#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl (#PCDATA)>
    <!ELEMENT dcomum (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaDCIne (droga_cla_ine*)>
    <!ELEMENT droga_cla_ine (#PCDATA)>
```

```
    <!ELEMENT listaCEIne (cond_esp_ine*)>
    <!ELEMENT cond_esp_ine (#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaInter(inter*)>
    <!ELEMENT inter (receptor, agente, caracteristica,
    listaEfeito, ipcl, mc)>
    <!ELEMENT receptor(#PCDATA)>
    <!ELEMENT agente(#PCDATA)>
    <!ELEMENT caracteristica(#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaEfeito(efeito*)>
    <!ELEMENT efeito(#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl(#PCDATA)>
    <!ELEMENT mc(#PCDATA | EMPTY)>
    <!ELEMENT listaInter_CondEsp(inter*)>
    <!ELEMENT inter_condEsp (condEsp, droga, ipcl,
    listaEfeito, ipcl, mc)>
    <!ELEMENT condEsp(#PCDATA)>
    <!ELEMENT droga(#PCDATA)>
    <!ELEMENT listaEfeito(efeito*)>
    <!ELEMENT efeito(#PCDATA)>
    <!ELEMENT ipcl(#PCDATA)>
    <!ELEMENT mc(#PCDATA | EMPTY)>
]>
```

Apêndice B

Folha de Estilo

São apresentados neste apêndice duas folhas de estilo referentes ao tratamento de resposta para consulta do tipo 2 (<consulta1>) e consulta do tipo 3 (<consulta3>), respectivamente.

```
<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<xsl:stylesheet version="1.0"
xmlns:xsl="http://www.w3.org/1999/XSL/Transform">
<xsl:output method="html"/> <xsl:template match="/">
  <html><head><title>Resultado da consulta</title></head>
  <body bgcolor="#000080" link="#FF0000" vlink="#C0C0C0"
  alink="#00FFFF">
  <p align="center"><font face="Arial" color="#FFFFFF" size="5">
  <b>Resultado da Consulta</b></font></p>
    <xsl:apply-templates />
  <p align="center">
    <a href="principal"><font face="Arial" size="2">
    <b>Retorna pagina principal</b></font></a></p>
  </body>
  </html>
</xsl:template> <xsl:template match="listaPr">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
```

```
    <tr>
      <td width="122"><font color="#FFFF00">
      <b>Tipo de consulta:</b></font></td>
      <td width="463">
      <font color="#FFFFFF">Dada uma droga a ser substituída e um
      conjunto de drogas e/ou classes de drogas busca-se como resposta
      um conjunto de drogas que possa substituir a droga especificada
      sem que haja interação medicamentosa com as demais do conjunto.
      </font></td>
    </tr>
    <tr>
      <td width="122">
      <font color="#FFFF00">Lingua:</font></td>
      <td width="463">
      <font color="#FFFFFF"><xsl:value-of select="lingua"/></font></td>
    </tr>
    <tr>
      <td width="122">
      <font color="#FFFF00">Importância Clínica:</font></td>
      <td width="463">
      <font color="#FFFFFF"><xsl:value-of select="ipcl"/></font></td>
    </tr>
    <tr>
      <td width="122">
      <font color="#FFFF00">Drogas de uso comum:</font></td>
      <td width="463">
      <font color="#FFFFFF"><xsl:value-of select="dcomum"/></font></td>
    </tr>
  </table>
  </div>
</xsl:template> <xsl:template
match="listaDCIne[count(droga_cla_ine)>0]">
  <div align="left">
```

```
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
    <tr>
      <td width="122">
      <font color="#FFFF00">Drogas que não constam na base:</font></td>
      <td width="463" colspan="2">
      <font color="#FFFFFF">
      <xsl:value-of select="droga_cla_ine[1]"/></font></td>
    </tr>
      <xsl:for-each select="droga_cla_ine[position()>1]">
        <tr>
          <td width="122"><font color="#FFFF00">
                   </font></td>
          <td width="463" colspan="2"><font color="#FFFFFF">
            <xsl:apply-templates /> </font>
          </td>
        </tr>
      </xsl:for-each>
  </table>
  </div>
</xsl:template> <xsl:template match="substituida">
  <p align="left">
      <font color="#FFFFFF" face="Arial" size="4">
      Droga a ser substituída:
      <font color="#FFFF00"><xsl:apply-templates /></font>
  </font></p>
</xsl:template> <xsl:template
match="listaSubst[count(substituta)=0]">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
  <tr>
    <td width="599">
    <font color="#FFFFFF">Nenhuma droga/classe
    substituta foi encontrada.</font></td>
```

```
  </tr>
  </table>
  </div>
</xsl:template> <xsl:template match="listaSubst">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
  <tr>
    <td width="250">
    <font color="#FFFF00"><b>Lista de possíveis
    substitutas:</b></font></td>
    <td width="463" colspan="2"><font color="#FFFFFF">
    <xsl:value-of select="substituta[1]"/></font></td>
  </tr>
  <xsl:for-each select="substituta[position()>1]">
  <tr>
    <td width="122"><font color="#FFFF00">
             </font></td>
    <td width="463" colspan="2"><font color="#FFFFFF">
      <xsl:apply-templates /> </font>
    </td>
  </tr>
  </xsl:for-each>
  </table>
  </div>
</xsl:template> <xsl:template match="text()">
  <xsl:value-of select="normalize-space()"/>
</xsl:template> </xsl:stylesheet>


<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>
<xsl:stylesheet version="1.0"
xmlns:xsl="http://www.w3.org/1999/XSL/Transform">
<xsl:output method="html"/> <xsl:template match="/">
```

```
  <html><head><title>Resultado da consulta</title></head>
  <body bgcolor="#000080" link="#FF0000" vlink="#C0C0C0"
  alink="#00FFFF">
  <p align="center">
  <font face="Arial" color="#FFFFFF" size="5">
    <b>Resultado da Consulta</b></font></p>
    <xsl:apply-templates />
  <p align="center"><a href="principal">
    <font face="Arial" size="2">
    <b>Retorna pagina principal</b></font></a></p>
  </body>
  </html>
</xsl:template> <xsl:template match="listaParam">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
    <tr>
      <td width="122"><font color="#FFFF00">
      <b>Tipo de consulta:</b></font></td>
      <td width="463">
        <font color="#FFFFFF">Busca possíveis interações medicamentosas
         entre dois conjuntos, um constituído de drogas/classes
         e o outro de doenças.</font></td>
    </tr>
    <tr>
      <td width="122"><font color="#FFFF00">Lingua:</font></td>
      <td width="463">
        <font color="#FFFFFF">
        <xsl:value-of select="lingua"/></font></td>
    </tr>
    <tr>
      <td width="122">
        <font color="#FFFF00">Importância Clínica:</font></td>
      <td width="463">
```

```
        <font color="#FFFFFF"><xsl:value-of select="ipcl"/></font></td>
    </tr>
    <tr>
      <td width="122">
        <font color="#FFFF00">Drogas de uso comum:</font></td>
      <td width="463">
        <font color="#FFFFFF">
        <xsl:value-of select="dcomum"/></font></td>
    </tr>
  </table>
  </div>
</xsl:template> <xsl:template
match="listaDCIne[count(droga_cla_ine)>0]">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
    <tr>
      <td width="122">
        <font color="#FFFF00">Drogas que não constam
        na base:</font></td>
      <td width="463" colspan="2">
        <font color="#FFFFFF">
            <xsl:value-of select="droga_cla_ine[1]"/></font></td>
    </tr>
      <xsl:for-each select="droga_cla_ine[position()>1]">
        <tr>
          <td width="122"><font color="#FFFF00">
                  </font></td>
          <td width="463" colspan="2"><font color="#FFFFFF">
            <xsl:apply-templates /> </font>
          </td>
        </tr>
      </xsl:for-each>
  </table>
```

```
  </div>
</xsl:template>
<xsl:template match="listaDoIne[count(doenca_ine)>0]">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
    <tr>
      <td width="122">
        <font color="#FFFF00">Doenças que não constam
        na base:</font></td>
      <td width="463" colspan="2">
        <font color="#FFFFFF">
        <xsl:value-of select="doenca_ine[1]"/></font></td>
    </tr>
      <xsl:for-each select="doenca_ine[position()>1]">
        <tr>
          <td width="122"><font color="#FFFF00">
                   </font></td>
          <td width="463" colspan="2"><font color="#FFFFFF">
            <xsl:apply-templates /> </font>
          </td>
        </tr>
      </xsl:for-each>
  </table>
  </div>
</xsl:template>
<xsl:template match="listaInter_Doenca[count(inter_do)=0]">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
  <tr>
    <td width="599">
      <font color="#FFFFFF">Nenhuma interação entre
      doenca e droga/classe foi encontrada.</font></td>
  </tr>
```

```
  </table>
  </div>
</xsl:template>
<xsl:template match="listaInter_Doenca">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
    <xsl:for-each select="inter_do">
      <tr>
        <td width="74">
          <font color="#FFFF00"><b>Interagem:</b></font></td>
        <td width="209">
          <font color="#FFFF00">Doenca</font></td>
        <td width="209">
          <font color="#FFFF00">Droga</font></td>
        </tr>
      <tr>
        <td width="122"><font color="#FFFFFF">
                </font></td>
        <td width="209">
          <font color="#FFFFFF">
          <xsl:value-of select="doenca"/></font></td>
        <td width="209">
          <font color="#FFFFFF">
          <xsl:value-of select="droga"/></font></td>
      </tr>
      <tr>
        <td width="122"><font color="#FFFF00">Mecanismo:</font></td>
      <td width="463" colspan="2">
        <font color="#FFFFFF"><xsl:value-of select="mc"/></font></td>
      </tr>
      <xsl:apply-templates select="listaEfeito"/>
    </xsl:for-each>
  </table>
```

```
  </div>
</xsl:template>
<xsl:template match="listaInter[count(inter)=0]">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
  <tr>
    <td width="599">
      <font color="#FFFFFF">Nenhuma interação entre
      droga/classe e droga/classe foi encontrada.</font></td>
  </tr>
  </table>
  </div>
</xsl:template> <xsl:template match="listaInter">
  <div align="left">
  <table cellpadding="0" bordercolor="#0064A0" width="599" border="2">
    <xsl:for-each select="inter">
      <tr>
        <td width="91">
          <font color="#FFFF00"><b>
          <xsl:number value="position()" format="1. "/>
          Interagem:</b></font></td>
        <td width="202"><font color="#FFFFFF">
            <xsl:value-of select="receptor"/></font></td>
        <td width="202"><font color="#FFFFFF">
            <xsl:value-of select="agente"/></font></td>
        </tr>
      <tr>
        <td width="122">
        <font color="#FFFF00">Característica:</font></td>
      <td width="463" colspan="2">
        <font color="#FFFFFF">
        <xsl:value-of select="efeito"/></font></td>
      </tr>
```

```
      <tr>
        <td width="122"><font color="#FFFF00">
        Importancia Clinica:</font></td>
      <td width="463" colspan="2">
        <font color="#FFFFFF"><xsl:value-of select="ipcl"/></font></td>
      </tr>
      <tr>
        <td width="122"><font color="#FFFF00">Mecanismo:</font></td>
      <td width="463" colspan="2">
        <font color="#FFFFFF"><xsl:value-of select="mc"/></font></td>
      </tr>
      <xsl:apply-templates select="listaEfeito"/>
    </xsl:for-each>
  </table>
  </div>
</xsl:template> <xsl:template match="listaEfeito">
  <tr>
    <td width="122"><font color="#FFFF00">Lista de efeitos:</font></td>
    <td width="463" colspan="2">
            <font color="#FFFFFF">
            <xsl:value-of select="efeito[1]"/></font></td>
  </tr>
    <xsl:for-each select="efeito[position()>1]">
      <tr>
        <td width="122"><font color="#FFFF00">
                 </font></td>
        <td width="463" colspan="2"><font color="#FFFFFF">
          <xsl:apply-templates /> </font>
        </td>
      </tr>
    </xsl:for-each>
</xsl:template> <xsl:template match="text()">
  <xsl:value-of select="normalize-space()"/>
```

```
</xsl:template>
</xsl:stylesheet>
```

Apêndice C

Servidor

Este apêndice apresenta parte do código do servidor.

```
consulta1(Saida,ListaDC, Drogaespc, Lingua, Ipcl, Dcomum):-
    write(Saida,'<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>'),
    write(Saida,'<reconsulta1>'),
    imprime_listaPr(Saida,consulta1,Lingua,Ipcl,Dcomum),
    write(Saida,'<listaDCIne>'),
      append([Drogaespc],ListaDC,NL),
      valida_lista_dado(Saida,NL,Lingua,droga),
    write(Saida,'</listaDCIne>'),
    write(Saida,'<listaInter>'),
    ignore( Dcomum==sim ->
        ( gera_dcomum(ListaDC,NListaDC,Lingua) ,
        percorre(Saida, Drogaespc, NListaDC, Lingua, maior),
        ignore( Ipcl==menor ->
            ( percorre(Saida, Drogaespc, NListaDC, Lingua, moderada),
            percorre(Saida, Drogaespc, NListaDC, Lingua, menor) ) ),
        ignore( Ipcl==moderada ->
            percorre(Saida, Drogaespc, NListaDC, Lingua, moderada) )
            ); %%senao - cano Dcomum==nao
            ( percorre(Saida, Drogaespc, ListaDC, Lingua, maior),
            ignore( Ipcl==menor ->
```

```
                ( percorre(Saida, Drogaespc, ListaDC, Lingua, moderada),
                percorre(Saida, Drogaespc, ListaDC, Lingua, menor) ) ),
              ignore( Ipcl==moderada ->
               percorre(Saida, Drogaespc, ListaDC, Lingua, moderada)) ) ),
    write(Saida,'</listaInter>'), write(Saida,'</reconsulta1>'),
    flush_output(Saida).

consulta2(Saida,ListaDC, Drogasubst, Lingua, Ipcl, Dcomum):-
    write(Saida,'<?xml version="1.0" encoding="ISO-8859-1"?>'),
    write(Saida,'<reconsulta2>'),
    imprime_listaPr(Saida,consulta2,Lingua,Ipcl,Dcomum),
    write(Saida,'<listaDCIne>'),
      valida_lista_dado(Saida,ListaDC,Lingua,droga),
    write(Saida,'</listaDCIne>'),
    ( not(valida_dado_DC(Drogasubst,Lingua)) ->
        (write(Saida,'<substituida>'),
        write(Saida,'Droga/Classe não consta na base.'),
        write(Saida,'</substituida>'),
        write(Saida,'<listaSubst>'),
        write(Saida,'</listaSubst>'),
         write(Saida,'</reconsulta3>'), flush_output(Saida))
        ;
          (ignore(valida_dado_DC(_,_)),
          write(Saida,'<substituida>'),
          write(Saida,Drogasubst),
          write(Saida,'</substituida>'),
          write(Saida,'<listaSubst>'),
          droga_classe(Drogasubst,Classe_Drogasubst,Lingua),
          gera_listaSubs(ListaSubst,Classe_Drogasubst,Lingua),
          delete(ListaSubst, Drogasubst, NListaSubst),
          delete(ListaDC, Drogasubst, NListaDC),
          ignore( Dcomum == sim ->
            ( gera_dcomum(NListaDC,DcoListaDC,Lingua) ,
```

```
             valida_Subst(Saida,NListaSubst,DcoListaDC,Lingua,Ipcl))
            ;
               valida_Subst(Saida,NListaSubst,NListaDC,Lingua,Ipcl) ),
          write(Saida,'</listaSubst>'), write(Saida,'</reconsulta2>'),
          flush_output(Saida) ) ).

consulta3(Saida, ListaDoenca, ListaDC, Lingua, Ipcl, Dcomum):-
    write(Saida,'<?xml version=\"1.0\" encoding=\"ISO-8859-1\"?>'),
    write(Saida,'<reconsulta3>'),
    imprime_listaPr(Saida,consulta3,Lingua,Ipcl,Dcomum),
    write(Saida,'<listaDCIne>'),
      valida_lista_dado(Saida,ListaDC,Lingua,droga),
    write(Saida,'</listaDCIne>'),
    write(Saida,'<listaDoIne>'),
      valida_lista_dado(Saida,ListaDoenca,Lingua,doenca),
    write(Saida,'</listaDoIne>'),
    write(Saida,'<listaInter>'),
    ignore( Dcomum==sim ->
        ( gera_dcomum(ListaDC,NListaDC,Lingua) ,
        computa(Saida, NListaDC, NListaDC, Lingua, maior),
        ignore( Ipcl==menor ->
            ( computa(Saida, NListaDC, NListaDC, Lingua, moderada),
            computa(Saida, NListaDC, NListaDC, Lingua, menor) ) ),
        ignore( Ipcl==moderada ->
            computa(Saida, NListaDC, NListaDC, Lingua, moderada) )
            ); %%senao - cano Dcomum==nao
            ( computa(Saida, ListaDC, ListaDC, Lingua, maior),
            ignore( Ipcl==menor ->
                ( computa(Saida, ListaDC, ListaDC, Lingua, moderada),
                computa(Saida, ListaDC, ListaDC, Lingua, menor) ) ),
            ignore( Ipcl==moderada ->
                computa(Saida, ListaDC, ListaDC, Lingua, moderada)) ) ),
    write(Saida,'</listaInter>'),
```

```
    write(Saida,'<listaInter_Doenca>'),
    ignore( Dcomum==sim ->
       ( gera_dcomum(ListaDC,NListaDC,Lingua) ,
         computa_do(Saida, ListaDoenca, NListaDC, Lingua, maior),
       ignore( Ipcl==menor ->
         (computa_do(Saida, ListaDoenca, NListaDC, Lingua, moderada),
         computa_do(Saida, ListaDoenca, NListaDC, Lingua, menor) ) ),
       ignore( Ipcl==moderada ->
          computa_do(Saida, ListaDoenca, NListaDC, Lingua, moderada))
          ); %%senao - cano Dcomum==nao
          ( computa_do(Saida, ListaDoenca, ListaDC, Lingua, maior),
          ignore( Ipcl==menor ->
            (computa_do(Saida, ListaDoenca, ListaDC, Lingua, moderada),
            computa_do(Saida, ListaDoenca, ListaDC, Lingua, menor))),
          ignore( Ipcl==moderada ->
          computa_do(Saida, ListaDoenca, ListaDC, Lingua, moderada)))),
    write(Saida,'</listaInter_Doenca>'),
    write(Saida,'</reconsulta3>'),
    flush_output(Saida).
computa(_,[],[],_,_):-!. computa(Stream,ListaDC, ListaAux, Lingua,
Ipcl):-
    member(X,ListaDC), delete(ListaAux,X,LPerc),
      percorre(Stream,X,LPerc,Lingua,Ipcl),
    computa(Stream,LPerc,LPerc,Lingua,Ipcl).
percorre_do(_,_,[],_,_):-!. percorre_do(Stream, Doenca, LPerc,
Lingua, Ipcl):-
    member(X,LPerc),
    ( problema_do(Doenca,X,Lingua,Lef,Ipcl,Mc) ->
          imprime_inter_do(Stream,Doenca,X,Lef,Ipcl,Mc) ;
          ignore(problema_do(Doenca,X,Lingua,Lef,Ipcl,Mc)) ),
          delete(LPerc,X,NL),
          percorre_do(Stream, Doenca, NL, Lingua, Ipcl).
computa_do(_,[],_,_,_):-!. computa_do(Stream,ListaDoenca, ListaDC,
```

```
Lingua, Ipcl):-
    member(X,ListaDoenca), delete(ListaDoenca,X,LPerc),
      percorre_do(Stream,X,ListaDC,Lingua,Ipcl),
      computa_do(Stream,LPerc,ListaDC,Lingua,Ipcl).

consulta4(Saida, ListaCE, ListaDC, Lingua, Ipcl, Dcomum):-
    write(Saida,'<?xml version=\"1.0\" encoding=\"ISO-8859-1\"?>'),
    write(Saida,'<reconsulta4>'),
    imprime_listaPr(Saida,consulta3,Lingua,Ipcl,Dcomum),
    write(Saida,'<listaDCIne>'),
      valida_lista_dado(Saida,ListaDC,Lingua,droga),
    write(Saida,'</listaCEIne>'),
    write(Saida,'<listaCEIne>'),
      valida_lista_dado(Saida,ListaCE,Lingua,condEsp),
    write(Saida,'</listaCEIne>'),
    write(Saida,'<listaInter>'),
    ignore( Dcomum==sim ->
        ( gera_dcomum(ListaDC,NListaDC,Lingua) ,
        computa(Saida, NListaDC, NListaDC, Lingua, maior),
        ignore( Ipcl==menor ->
            ( computa(Saida, NListaDC, NListaDC, Lingua, moderada),
            computa(Saida, NListaDC, NListaDC, Lingua, menor) ) ),
        ignore( Ipcl==moderada ->
            computa(Saida, NListaDC, NListaDC, Lingua, moderada) )
            ); %%senao - cano Dcomum==nao
            ( computa(Saida, ListaDC, ListaDC, Lingua, maior),
            ignore( Ipcl==menor ->
                ( computa(Saida, ListaDC, ListaDC, Lingua, moderada),
                computa(Saida, ListaDC, ListaDC, Lingua, menor) ) ),
            ignore( Ipcl==moderada ->
                computa(Saida, ListaDC, ListaDC, Lingua, moderada)) ) ),
    write(Saida,'</listaInter>'),
    write(Saida,'<listaInter_CondEsp>'),
```

```
    ignore( Dcomum==sim ->
      ( gera_dcomum(ListaDC,NListaDC,Lingua) , computa_ce(Saida, ListaCE,
        NListaDC, Lingua, Ipcl))
      ;   computa_ce(Saida,ListaCE,ListaDC,Lingua,Ipcl) ),
    write(Saida,'</listaInter_CondEsp>'),
    write(Saida,'</reconsulta4>'),
    flush_output(Saida).
percorre_ce(_,_,[],_,_):-!. percorre_ce(Stream, Ce, LPerc, Lingua,
Ipcl):-
    member(X,LPerc),
    ( problema_ce(Ce,X,Lingua,Lef,Ipcl,Mc) ->
      imprime_inter_ce(Stream,Ce,X,Lef,Ipcl,Mc) ;
      ignore(problema_ce(Ce,X,Lingua,Lef,Ipcl,Mc)) ),
    delete(LPerc,X,NL),
    percorre_ce(Stream, Ce, NL, Lingua, Ipcl).
computa_ce(_,[],_,_,_):-!. computa_ce(Stream,ListaCE, ListaDC,
Lingua, Ipcl):-
    member(X,ListaCE), delete(ListaCE,X,LPerc),
    percorre_ce(Stream,X,ListaDC,Lingua,Ipcl),
    computa_ce(Stream,LPerc,ListaDC,Lingua,Ipc
```

Apêndice D

Base de Fatos

Este apêndice apresenta uma amostra da base de fatos do sistema.

```
tabela('hipertensao', do000001, portugues).
tabela('diabetes', do000002, portugues).
tabela('arritimia cardiaca', do000003, portugues).
tabela('depressao', do000004, portugues).
tabela('nitroblue tetrazolium', ce000001, portugues).
tabela('anti-hipertensivos', d000959, portugues).
tabela('diureticos', d004232, portugues).
tabela('diureticos tiazidicos', d004236, portugues).
tabela('diureticos sulfamidicos', d004235, portugues).
tabela('acido etacrinico', d004976, portugues).
tabela('bumetanida', d002034, portugues).
tabela('furosemida', d005665, portugues).
tabela('amilorida', d000584, portugues).
tabela('canrenona', d002192, portugues).
tabela('espironolactona', d013148, portugues).
tabela('triantereno', d014223, portugues).
tabela('simpatoliticos', d013565, portugues).
tabela('clonidina', d003000, portugues).
tabela('guanabenzo', d006143, portugues).
tabela('guanfacina', d016316, portugues).
```

```
tabela('metildopa', d008750, portugues).
tabela('pargilina', d010293, portugues).
tabela('beta-antagonistas adrenergicos', d000319, portugues).
tabela('acebutolol', d000070, portugues).
tabela('atenolol', d001262, portugues).
tabela('metoprolol', d008790, portugues).
tabela('nadolol', d009248, portugues).
tabela('pindolol', d010869, portugues).
tabela('sotalol', d013015, portugues).
tabela('timolol', d013999, portugues).
tabela('alfa-antagonistas adrenergicos', d000317, portugues).
tabela('fenoxibenzamina', d010643, portugues).
tabela('fentolamina', d010646, portugues).
tabela('indoramina', d007217, portugues).
tabela('prazosina', d011224, portugues).
tabela('bloqueadores ganglionares', d005730, portugues).
tabela('clorisondamina', d002714, portugues).
tabela('mecamilamina', d008464, portugues).
tabela('tartrato de pentolinio', d10425, portugues).
tabela('vasodilatadores', d014665, portugues).
tabela('bloqueadores dos canais de calcio', d002121, portugues).
tabela('diltiazem', d004110, portugues).
tabela('fendilina', d005275, portugues).
tabela('verapamil', d014700, portugues).
tabela('diazoxido', d003981, portugues).
tabela('hidralazina', d006830, portugues).
tabela('minoxidil', d008914, portugues).
tabela('inibidores da enzima conversora de ngiotensina',
d000806, portugues).
tabela('captopril', d002216, portugues).
tabela('cilazapril', d017315, portugues).
tabela('enalapril', d004656, portugues).
tabela('fosinopril', d017328, portugues).
```

```
tabela('lisinopril', d017706, portugues).
tabela('ramipril', d017257, portugues).
tabela('antiarritmicos', d000889, portugues).
tabela('bloqueadores dos canais de sodio', d026941, portugues).
tabela('quinidina', d011802, portugues).
tabela('procainamida', d011342, portugues).
tabela('fenitoina', d010672, portugues).
tabela('lidocaina', d008012, portugues).
tabela('mexiletina', d008801, portugues).
tabela('encainida', d016700, portugues).
tabela('flecainida', d005424, portugues).
tabela('epinefrina', d004837, portugues).
tabela('adrenalina', d004837, portugues).
tabela('fenilefrina', d010656, portugues).
tabela('isoproterenol', d007545, portugues).
tabela('metoxamina', d008729, portugues).
tabela('glicosidios cardiacos', d002301, portugues).
tabela('deslanosidio', d003892, portugues).
tabela('digitalis', d004070, portugues).
tabela('digitoxina', d004074, portugues).
tabela('digoxina', d004077, portugues).
tabela('ouabaina', d010042, portugues).
tabela('hipoglicemicos', d007004, portugues).
tabela('antidiabeticos', d007004, portugues).
tabela('compostos de sulfonilureia', d013453, portugues).
tabela('glipizida', d005913, portugues).
tabela('acetoexamida', d000092, portugues).
tabela('carbutamida', d002271, portugues).
tabela('clorpropamida', d002747, portugues).
tabela('glicazida', d005907, portugues).
tabela('gliburida', d005905, portugues).
tabela('tolazamida', d014042, portugues).
tabela('tolbutamida', d014044, portugues).
```

```
tabela('biguanidas', d001645, portugues).
tabela('metformina', d008687, portugues).
tabela('buformina', d002026, portugues).
tabela('fenformin', d010629, portugues).
tabela('acarbosa', d020909, portugues).
tabela('insulina', d007328, portugues).
tabela('insulina isopana', d007336, portugues).
tabela('insulina de açao lenta', d007337, portugues).
tabela('insulina protaminozincica', d007338, portugues).
tabela('pro-insulina', d011384, portugues).
tabela('corticosteroides', d000305, portugues).
tabela('esteroides anabolicos', d000692, portugues).
tabela('dextrotiroxina', d003918, portugues).
tabela('etanol', d000431, portugues).
tabela('alcool etilico', d000431, portugues).
tabela('glucagon', d005934, portugues).
tabela('guanetidina', d006145, portugues).
tabela('cloranfenicol', d002701, portugues).
tabela('levomicetina', d002701, portugues).
tabela('fenilbutazona', d010653, portugues).
tabela('rifampina', d012293, portugues).
tabela('rifampicina', d012293, portugues).
tabela('sulfafenazol', d013426, portugues).
tabela('clofibrato', d002994, portugues).
tabela('halofenato', d006218, portugues).
tabela('salicilatos', d012459, portugues).
tabela('disopiramida', d004206, portugues).
tabela('anticoncepcionais orais', d003276, portugues).
tabela('antidepressivos triciclicos', d000929, portugues).
tabela('agentes antipsicoticos', d014150, portugues).
tabela('neurolepticos', d014150, portugues).
tabela('oxifenilbutazona', d010113, portugues).
tabela('mianserina', d008803, portugues).
```

```
tabela('fenotiazinas', d010640, portugues).
tabela('levodopa', d007980, portugues).
tabela('carbidopa', d002230, portugues).
tabela('metotrimeprazina', d008728, portugues).
tabela('haloperidol', d006220, portugues).
tabela('litio', d008094, portugues).
tabela('anestesicos gerais', d018681, portugues).
tabela('anfetaminas', d000662, portugues).
tabela('genfibrozila', d015248, portugues).
tabela('albuterol', d000420, portugues).
tabela('salbutamol', d000420, portugues).
tabela('norepinefrina', d009638, portugues).
tabela('noradrenalina', d009638, portugues).
tabela('efedrina', d004809, portugues).
tabela('reserpina', d012110, portugues).
tabela('ampicilina', d000667, portugues).
tabela('propafenona', d011405, portugues).
tabela('ranitidina', d011899, portugues).

doenca(do000001).
doenca(do000002).
doenca(do000003).
doenca(do000004).

classe(d000959).
classe(d004232).
classe(f000001).
classe(f000002).
classe(f000003).
classe(d013565).
classe(f000004).
classe(d000319).
classe(d000317).
```

```
classe(f000005).
classe(f000006).
classe(d005730).
classe(d014665).
classe(f000015).

filho(d005275, d002121).
filho(f000036, d002121).
filho(f000037, d002121).
filho(f000038, d002121).
filho(d014700, d002121).
filho(d014044, f000011).
filho(d002747, d013453).
filho(f000039, d013453).
filho(d005907, d013453).
filho(f000040, d013453).
filho(d005913, d013453).
filho(d010629, d001645).
filho(d008687, d001645).
filho(d020909, f000014).
filho(f000042, f000014).
filho(f000043, f000012).
filho(f000044, f000012).
filho(f000045, f000012).
filho(f000046, f000013).


inter(f000011, d014700, aumenta, ['Dado inexistente.'] ,
moderada, 'Efeitos especificos sobre o metabolismo dos açucares.').
inter(d014044, d002701, aumenta, ['grave hipoglicemia'] ,
moderada, 'O cloranfenicol inibe as enzimas microssomiais hepaticas,
o que compromete o metabolismo da tolbutamida.').
inter(d014044, d010653, aumenta, ['grave hipoglicemia'],
```

```
maior, 'Dado inexistente.').
inter(d014044, f000078, aumenta, [hipoglicemia],
moderada, 'Dado inexistente.').
inter(d014044, d012293, diminue, ['Dado inexistente.'] ,
moderada, 'Dado inexistente.').
inter(d014044, d013426, aumenta, [hipoglicemia] ,
moderada, 'Dado inexistente.' ).
inter(d013453, d002994, aumenta, ['grave hipoglicemia',
'hipoglicemia fatal'],
moderada, 'Dado inexistente.' ).
inter(d013453, d006218, aumenta, ['Dado inexistente.'] ,
moderada, 'Dado inexistente.').
inter(d013453, f000086, aumenta, [hipoglicemia], maior,
'Dado inexistente.' ).
inter(d002747, d012459, aumenta, ['Dado inexistente.'],
moderada, 'Dado inexistente.' ).
inter(d007328, f000086, aumenta, [hipoglicemia],
maior, 'Dado inexistente.' ).
inter(d007328, d012459, aumenta, ['Dado inexistente.'] ,
moderada, 'Dado inexistente.' ).
inter(d007328, d004206, aumenta, [hipoglicemia],
menor, 'Efeito aditivo. A disopiramida apresenta
certa açao hipoglicemiante.').
inter(f000021, d002747, adversa, ['Inibe o metabolismo hepatico.'],
menor, 'Dado inexistente.').
inter(f000021, d014044, adversa, ['Inibe o metabolismo hepatico.'],
menor, 'Dado inexistente.').
inter(d000959, d003276, diminue, ['Eleva a pressao sanguinea'],
menor, 'Dado inexistente.').
inter(d000959, f000079, aumenta, ['Dado inexistente.'] ,
menor, 'Dado inexistente.').
```