

# Sistema de alertas para possíveis reações adversas causadas por interações fármaco-nutriente

Guilherme G. P. Calderaro<sup>1</sup>, Daniela D. S. Bagatini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Curso de Ciência da Computação  
Departamento de Engenharias, Arquitetura e Computação  
Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC)  
96815-900 – Santa Cruz do Sul – RS – Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Engenharias, Arquitetura e Computação  
Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC)  
96815-900 – Santa Cruz do Sul – RS – Brasil

**Abstract.** *Drug interactions are a known issue in the medical field and occur when a component, drug or not, alters the effect of the drug causing an adverse reaction. Based on quantitative bibliometrics process, we identified that when it comes to drug-drug interaction there are several reference works, but the same does not occur with the drug-food interaction. Thus, this work aims to find ways to alert possible adverse reactions caused by drug-food interactions. In this paper we present the analysis of related works and the proposal of the system based on association rules to extract patterns that may indicate interactions between medication and food.*

**Resumo.** *Interações medicamentosas são um problema conhecido na área da saúde e ocorrem quando um componente, fármaco ou não, altera o efeito do medicamento gerando uma reação adversa. A partir de um processo de bibliometria quantitativa identificamos que quando se trata de interação medicamento-medicamento existem vários trabalhos de referência, porém o mesmo não ocorre com a interação fármaco-nutriente. Assim, este trabalho tem como objetivo encontrar formas de alertar possíveis reações adversas causadas por interações fármaco-nutriente. Neste artigo apresentamos a análise de trabalhos relacionados e a proposta do sistema a partir de regras de associação para extrair padrões que possam indicar interações entre medicamento e alimentos.*

## 1. Introdução

Quando um medicamento tem a sua ação afetada por outra substância, fármaco ou não, ocorre o que é chamado de interação medicamentosa. O resultado dessa interação pode gerar um novo efeito, aumentando ou diminuindo a ação da droga. Algumas dessas interações podem resultar em ações benéficas, mas outras podem gerar reações adversas perigosas e, por causa desta última situação faz-se importante conseguir identificá-las previamente. As interações ocorrem principalmente por mal uso dos medicamentos, por falta de conhecimento sobre as substâncias envolvidas, quantidade de medicamentos prescritos, condições do paciente, entre outras [Bushra et al. 2011, Hoefler 2008, Drug.com 2016]. Enquanto as interações do tipo fármaco-fármaco são bem conhecidas, interações com alimentos, chamadas de interações fármaco-nutriente ou fármaco-alimento, não são tão fáceis de identificar [Orellana-Paucar and Vintimilla-Rojas 2020].

Entendendo que as interações fármaco-nutriente podem ser identificadas por meio de componentes dos medicamentos que possam ser relacionados aos alimentos e, que sinalizar reações pode trazer contribuição de pesquisa, o presente trabalho tem como propósito desenvolver um sistema capaz de identificar e alertar possíveis interações medicamentosas, do tipo fármaco-nutriente que possam provocar reações adversas. Para alcançar o objetivo, propomos a utilização de estratégias de Mineração de dados, mais especificamente, regras de associação. O intuito é extrair padrões de medicamentos e alimentos, tendo como componentes de associação informações como vitaminas, minerais e outros.

Desta forma o problema de pesquisa que conduz o trabalho é: “De que forma é possível identificar reações adversas causadas por interações fármaco-nutriente com o auxílio de um sistema de alertas baseado em regras de associação?” Como justificativa social acredita-se que alertas sobre reações adversas de interações fármaco-nutriente podem auxiliar em resultados potencializadores da administração de medicamentos. Como justificativa científica, acredita-se que o método baseado em regras de associação pode sinalizar interações fármaco-nutriente. Testar este método possibilita colocar em análise e discussão a validade aplicada e levantar dados sobre seus resultados efetivos e práticos.

Este artigo está organizado da seguinte forma: a seção 2 apresenta a metodologia e os procedimentos que orientam este trabalho; também contextualizamos o tema de pesquisa com o referencial teórico sobre interação fármaco-nutriente e Mineração de dados. A seção 3 trata da proposta e, para isto, discute sobre o modelo de associação fármaco-nutriente, bases de dados e validação do sistema por especialista. Na seção 4, apresentamos as considerações e, por fim, as referências bibliográficas.

## **2. Metodologia**

Esta seção caracteriza a pesquisa, procedimentos metodológicos e etapas do trabalho.

### **2.1. Caracterização da pesquisa**

A presente pesquisa tem caráter exploratório e descritivo. Exploratório, pois envolve um levantamento bibliográfico sobre Mineração de dados e interações medicamentosas com foco em interações do tipo fármaco-alimento; e descritivo, pois tem por base os estudos e as análises de interações medicamentosas que possam gerar reações adversas. Para a identificação de trabalhos similares, foram realizadas pesquisas nas bases de dados disponíveis no Portal de Periódicos da CAPES e no Google Acadêmico. Também foi feito um levantamento em sites de instituições farmacêuticas, que contém grandes bases de dados com interações perigosas e suas respectivas reações adversas.

### **2.2. Procedimentos metodológicos**

Os procedimentos adotados foram organizados em etapas de investigação, como: (1) a pesquisa bibliográfica sobre interações fármaco-nutriente; (2) estudos sobre o método de Mineração de dados; (3) observações de campo e conversa com profissional especialista da área de saúde, com foco na Farmácia Clínica e com observação em campo, para guiar os estudos e conhecer protocolos relacionados à Farmacoterapia e interações fármaco-nutriente; (4) bibliometria quantitativa e qualitativa dentro do tema interações fármaco-alimento e computação; (5) identificação de bases de dados sobre interações medicamentosas; (6) proposta e modelagem do sistema.

### 2.3. Interação medicamento-alimento

Segundo [Orellana-Paucar and Vintimilla-Rojas 2020] as interações do tipo fármaco-alimento, nutriente ou fármaco-erva medicinal, podem resultar em consequências clínicas indesejadas, tais como a ação inibidora de chás (flavonóides), de café (polifenóis) ou de laticínios na absorção de suplementos de ferro. Por exemplo, uma substância da camomila interage com a varfarina (um anticoagulante) aumentando o risco de hemorragia. Especificamente quanto aos problemas cardiovasculares, que afetam uma grande parte da população (como hipertensão arterial, angina, infarto agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e tromboembolia, entre outras), os nutrientes da fruta abacate em conjunto com o fármaco varfarina, pode produzir uma dinâmica de antagonismo no efeito anticoagulante do fármaco, devido à presença de vitamina K nos nutrientes [Greenblatt and von Moltke 2005] apud [Salvi and Magnus 2014]. Neste sentido, sinalizar possíveis interações pode evitar que reações adversas ocorram.

### 2.4. Regras de associação

As regras de associação visam encontrar relação ou padrões entre conjuntos de dados separados. Por exemplo, nas transações comerciais de compra e venda, a frequência de algumas relações podem sinalizar insights que indicam associação entre grupos de itens. Em uma base de transações de itens adquiridos por clientes de uma loja, o processo de mineração de dados poderia indicar a existência da seguinte regra:  $\{cinto, bolsa\} \rightarrow \{sapato\}$ , associando que clientes que compram cinto e bolsa, tendem a comprar sapato também [de Vasconcelos and de Carvalho 2004]. Portanto, uma regra de associação ocorre quando um conjunto de atributos nos registros de uma base de dados implica na existência de outro conjunto de atributos. Desta forma, acreditamos ser possível encontrar padrões entre características dos fármacos e características dos alimentos.

### 2.5. Observações de campo

Durante a observação de campo, na visita ao Hospital Santa Cruz acompanhando uma profissional de enfermagem, conhecemos o processo que inicia com a prescrição médica, até a escolha da refeição dos pacientes internados. Em entrevista com a enfermeira reafirmou-se a inexistência de protocolos fármaco-nutriente. Neste sentido, apenas uma equipe multidisciplinar, que envolvesse farmacêuticos e enfermeiros, teria competência para desenhar um protocolo detalhado. Assim, optamos por investigar bases de dados existentes sobre medicamentos e alimentos que permitam identificar características como nutrientes dos alimentos e composição dos medicamentos que possam provocar reações adversas.

### 2.6. Bibliometria quantitativa e qualitativa

O método de bibliometria quantitativa permitiu identificar estudos relacionados desenvolvidos na área. A bibliometria teve por referência bases de dados como Web of Science, Scopus e Google Scholar, filtrando apenas por artigos publicados a partir de 2015, utilizando os termos "Data Mining", "Drug interaction" e "Food-drug interaction". Os resultados reafirmam que, até a data do levantamento bibliométrico em 24 de maio de 2020, existem poucos trabalhos relacionados à interação medicamento-alimento. Esse número de artigos ainda fica mais reduzido quando os termos "Drug Interaction" e "Food-drug interaction" são cruzados com os termos "Data Mining". Isto serve como indicativo de que é necessário o desenvolvimento de novos trabalhos.

Para a análise foram selecionados trabalhos relacionados com interações fármaco-nutriente. Os trabalhos de [Neves et al. 2016] e [Skouroliakou et al. 2014] utilizaram software, sendo o primeiro para detectar interações e, o segundo para ensinar sobre interação de forma que a prevalência delas fosse diminuída. Como contribuição para o presente trabalho, o artigo de [Neves et al. 2016] indicou uma base de acesso restrito, e isso mobilizou a busca por informações de acesso aberto e disponível na Web, encontrando-se, assim, a Drugs.com. Já o artigo de [Skouroliakou et al. 2014], evidencia a aceitação de soluções de software pelos profissionais farmacêuticos, dentro do contexto fármaco-nutriente. Embora o trabalho de [Moradi et al. 2018] não tenha utilizado um software, sua contribuição está em demonstrar que, quando os farmacêuticos têm mais informações sobre interações fármaco-nutriente, eles são capazes de evitar situações que possam comprometer a integridade de pacientes.

## 2.7. Bases de dados

Na fase exploratória foram identificadas algumas bases de dados com interações medicamentosas, dentre elas as fármaco-nutriente como Drugs.com e DRUGDEX®. Nelas é possível buscar diversas informações sobre medicamentos. Na Drugs.com permite consultar as interações acessando especificamente as interações com alimentos. Cabe ressaltar que a Drugs.com é um site aberto para consulta de qualquer cidadão.

## 3. Proposta para o sistema de alertas

Neste capítulo apresentamos a proposta do sistema de alertas para identificar potenciais interações fármaco-nutriente utilizando a estratégia de regras de associação da Mineração de dados.

Para associar os medicamentos com os alimentos serão identificados os nutrientes e os principais componentes, como vitaminas, minerais e outros, para um conjunto de alimentos. Assim, utilizaremos uma base de dados que contenha as informações nutricionais. Além disso, será criada outra base de dados com as interações conhecidas de um grupo de medicamentos. Como principal fonte de referência, seguiremos as orientações da Drugs.com. Conhecidos os componentes do alimento e os componentes adversos manifestados para o medicamento, será possível identificar associações entre fármaco-nutriente, conforme ilustrado na Figura 1.

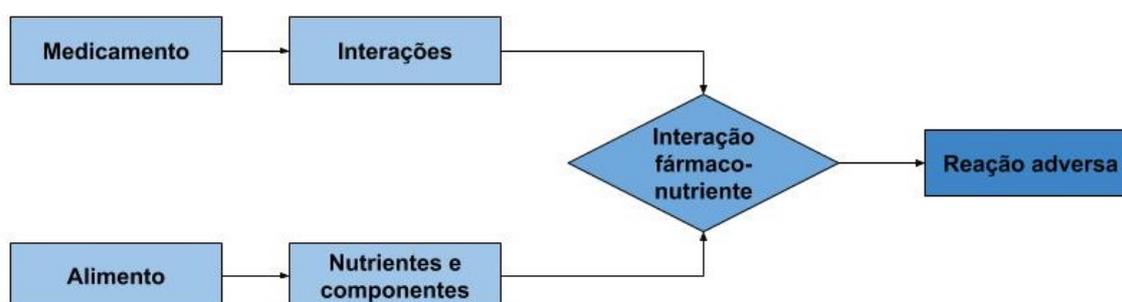


Figura 1. Modelo de associação fármaco-nutriente

Quanto à base de dados para alimentos, em nosso levantamento buscamos por bases com informações nutricionais que identifiquem nutrientes como vitaminas, minerais

e outros. Na prospecção, encontramos a base FoodData Central que contém 5 tipos de bancos de dados, sendo o mais interessante o Foundation Foods por incluir os valores de nutrientes e outros componentes para um amplo número de alimentos e ingredientes. Os bancos de dados encontrados na FoodData Central têm como objetivo suprir a demanda para a necessidade de acesso a informações sobre os componentes presentes nos alimentos, apresentando perfis alimentares de forma científica. Cabe ressaltar que todas as bases têm acesso aberto e são facilmente adquiridas [FoodDataCentral 2020].

Para as informações sobre as interações medicamentosas não identificamos uma base de dados que fosse de acesso livre. Portanto, optamos por utilizar referências disponíveis na Web, como o site Drugs.com. Sendo assim, será criada uma base própria, a partir das informações obtidas no Drugs.com. No site é possível acessar a função Drug Interactions Checker que, quando informado um medicamento, retorna diversos dados sobre o mesmo. A fim de focar a pesquisa em um grupo de medicamentos, optamos por trabalhar com medicamentos utilizados no tratamento de problemas cardiovasculares, já que esses afetam grande parte da população. Os fármacos selecionados foram identificados com base no livro "Interação fármaco-nutriente: desafio atual da farmacovigilância". Por exemplo, como relatado na seção 2.3, a interação entre o anticoagulante varfarina e a fruta abacate provoca efeito adverso e isto é ocasionado pela presença de vitamina K nos nutrientes da fruta [Salvi and Magnus 2014]. Para complementar a base de dados, outras interações desse mesmo medicamento será analisada no site Drugs.com.

Um exemplo que demonstra a associação entre fármaco-nutriente discutida neste trabalho é apresentado figura 2. Nas linhas encontramos os medicamentos como atenolol, digoxina e outros. Já, nas colunas, aparecem os alimentos como Alimentos em geral (para medicamentos que devem ser administrados em jejum), Suco de laranja, Cenoura e outros. A relação de interação entre fármaco-nutriente é indicada pela interseção de valor um (1). Assim podemos perceber que Suco de Laranja pode ter reação adversa com o medicamento atenolol. Desta forma, será necessário popular uma tabela com todas as interações conhecidas que podem causar algum tipo de reação adversa.

Medicamento	Alimentos no geral	Suco de Laranja	Cenoura	Sais de Ferro
atenolol	0	1	0	0
digoxina	0	0	1	0
metildolpa	0	0	0	1
nifedipina	1	1	0	0
amiodorona	1	0	0	0
hidroclorotiazida	1	0	0	0

**Figura 2. Tabela de Associação**

#### 4. Considerações finais

A relação entre fármaco-nutriente proposto neste trabalho tem por base a pesquisa bibliográfica sobre interações fármaco-nutriente e a estratégia de regras de associação da Mineração de dados; observações de campo; trabalhos relacionados; e, a identificação de bases de dados. Com esta combinação conduzimos o trabalho com o objetivo

de responder: “De que forma é possível identificar reações adversas causadas por interações fármaco-nutriente com o auxílio de um sistema de alertas baseados em regras de associação?”

Para o desenvolvimento será necessário estabelecer quais as tecnologias serão utilizadas para a implementação do sistema de alertas, a criação de uma base de dados que una os fármacos selecionados, os alimentos (seus nutrientes e componentes) e as interações relacionadas entre eles. Também será estabelecido com o profissional de saúde, o procedimento para a validação das informações apresentadas pelo sistema, visto que os alertas devem servir para auxiliar a equipe de enfermagem na hora de administrar alimentos e medicamentos aos pacientes.

## Referências

- Bushra, R., Aslam, N., and Khan, A. Y. (2011). Food-drug interactions. *Oman Medical Journal*, 26(2):77–83.
- de Vasconcelos, L. M. R. and de Carvalho, C. L. (2004). Aplicação de regras de associação para mineração de dados na web. *Technical Report*, 4(4):1–20.
- Drug.com (2016). Drug interactions checker. [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html).
- FoodDataCentral (2020). Fooddata central data types. <https://fdc.nal.usda.gov/about-us.html>. Accessed: 2020-06-18.
- Greenblatt, D. J. and von Moltke, L. L. (2005). Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *Clinical Pharmacology*, 45.
- Hoefer, R. (2008). Interações medicamentosas. *Formulário terapêutico nacional 2008 (RENAME 2006)*, pages 30–33.
- Moradi, Y., Baghaei, R., Jafarizadeh, H., Al-Shara, S. A., Mirzaee, R., and Samadi, N. (2018). Impact of applying virtual training for nurses on food-drug interaction status in hospitalized patients at cardiac care units. *Medical Science*, 22(91):288–294.
- Neves, S. J. F., de Oliveira Marques, A. P., da Silva Diniz, A., and Leal, M. C. C. (2016). Prevalence and predictors of potential drug-food interactions among the elderly using prescription drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(4):965–972.
- Orellana-Paucar, A. and Vintimilla-Rojas, D. (2020). Interactions of clinical relevance associated with concurrent administration of prescription drug and food or medicinal plants: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 9(1).
- Salvi, R. M. and Magnus, K. (2014). *Interação fármaco-nutriente: desafio atual da farmacovigilância*. EDIPUCRS, Porto Alegre.
- Skouroliakou, M., Thanopoulos, M.-N., Maravelias, G., Papandreou, P., Ntountaniotis, D., Daskalou, E., and Karagiozoglou-Lampoudi, T. (2014). Nutrition–drug interactions: A web-based approach to pharmaceutical care in greece. *Journal of the American Pharmacists Association*, 54(4):419–426.