

PUCRS

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA
MESTRADO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

AMANDA PESTANA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE MODELOS DE PREDIÇÃO DO RISCO DE QUEDAS
RELACIONADO AOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS EM ADULTOS E IDOSOS
HOSPITALIZADOS POR MEIO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Porto Alegre
2021

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

AMANDA PESTANA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE MODELOS DE PREDIÇÃO DO RISCO DE
QUEDAS RELACIONADO AOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS EM ADULTOS E
IDOSOS HOSPITALIZADOS POR MEIO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Dissertação apresentada à banca de defesa como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos e Emocionais no Envelhecimento

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Enf^ª Janete de Souza Urbanetto

Porto Alegre
2021

Ficha Catalográfica

S586a Silva, Amanda Pestana da

Avaliação do desempenho de modelos de predição do risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos em adultos e idosos hospitalizados por meio de aprendizado de máquina / Amanda Pestana da Silva. – 2021.

124 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Janete de Souza Urbanetto.

1. Uso de Medicamentos. 2. Acidentes por Quedas. 3. Segurança do Paciente. 4. Aprendizado de Máquina Supervisionado. 5. Idoso. I. Urbanetto, Janete de Souza. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

AMANDA PESTANA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE MODELOS DE PREDIÇÃO DO RISCO DE
QUEDAS RELACIONADO AOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS EM ADULTOS E
IDOSOS HOSPITALIZADOS POR MEIO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Dissertação apresentada à banca de defesa como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos e Emocionais no Envelhecimento

Aprovado em: 31 de Março de 2021

BANCA EXAMINADORA

Dr^a Janete de Souza Urbanetto (orientadora)

Dr^a Cristiane Regina Guerino Furini – PUCRS

Dr Rafael Heitor Bordini - PUCRS

Porto Alegre

2021

AGRADECIMENTOS

À professora Janete de Souza Urbanetto, pelo incentivo em seguir na área da pesquisa desde a graduação, pelos ensinamentos e por todo o apoio durante o desenvolvimento do presente estudo.

A todos os professores, funcionários e colegas do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica.

Aos membros da banca de qualificação e de defesa, por se disponibilizarem a fazer contribuições para este estudo.

Aos colegas do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Segurança do Paciente, especialmente a Ana Laura Olsefer Rotta, Maria Carolina Oliveira Maciel, Lucas Paulo de Souza e Thiana Sebben Pasa, pelas contribuições na minha trajetória.

Ao Grupo de Inteligência Artificial na Saúde, especialmente ao Henrique Dias e à professora Renata Vieira, por terem me introduzido ao mundo da inteligência artificial, possibilitando o desenvolvimento do presente estudo.

Ao Grupo Hospitalar Conceição (GHC), pela disponibilização dos dados.

Ao professor Wagner Lara Machado, pelas contribuições com a sua expertise no *software* RStudio.

Agradeço, finalmente, aos meus pais, pela minha educação e pelo incentivo em tudo o que pudesse acrescentar e fortalecer o meu aprendizado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

INTRODUÇÃO: As quedas podem ser uma das consequências do uso de fármacos de risco e/ou de interações medicamentosas. O aprendizado de máquina possibilita novas abordagens na identificação de riscos. Foi identificada somente uma ferramenta que avalia o risco de queda relacionado ao uso de medicamentos. Não foram identificados estudos que analisem os medicamentos como fatores de risco para quedas por meio de aprendizado de máquina.

OBJETIVO: Avaliar o desempenho de modelos de predição do risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos em adultos e idosos hospitalizados por meio de aprendizado de máquina.

MÉTODO: Estudo de caso-controle, retrospectivo, com adultos e idosos hospitalizados no Hospital Nossa Senhora da Conceição no ano de 2016. Foram investigados a idade, os medicamentos prescritos e as classes medicamentosas. Os dados foram exportados para o *software* RStudio para análise estatística. O projeto foi aprovado pela Comissão Científica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e está vinculado ao projeto guarda-chuva intitulado “Detecção automática de eventos adversos utilizando processamento de linguagem natural nos prontuários eletrônicos de um hospital terciário”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS: Os modelos de predição desenvolvidos por meio de aprendizado de máquina apresentaram melhor desempenho em relação a um modelo generalizável existente. Os modelos desenvolvidos por meio do algoritmo *gradient boosting*, em geral, apresentaram melhor performance em relação aos demais. Os modelos com melhor performance na população apresentaram queda no desempenho, quando aplicados ao subgrupo de idosos.

DISCUSSÃO: O presente estudo comprovou que, na população estudada, um modelo construído a partir de um conjunto de dados de um hospital específico apresenta resultados melhores em relação a uma ferramenta generalizável. Ferramentas como o *Medication Fall Risk Score* são restritas a algumas variáveis, considerando que os próprios profissionais da saúde devem avaliar e calcular o escore. O preenchimento dessas ferramentas exige tempo e dedicação dos profissionais, que poderiam ser aplicados na assistência. Destacaram-se os modelos construídos a partir do algoritmo *Gradient Boosting*, tanto com os medicamentos como variáveis, quanto com as classes medicamentosas. Quando aplicados na amostra de idosos, os modelos construídos com base na população apresentaram queda na performance. Portanto, optou-se por desenvolver um modelo específico para essa amostra.

CONCLUSÃO: Modelos de predição construídos por meio de algoritmos de aprendizado de máquina podem auxiliar na identificação de riscos e aprimorar a assistência prestada aos pacientes. O trabalho dos profissionais da saúde não será

substituído e o tempo despendido na aplicação de escalas pode ser direcionado a outros aspectos importantes da assistência à saúde.

Palavras-chave: Uso de Medicamentos; Acidentes por Quedas; Segurança do Paciente; Aprendizado de Máquina Supervisionado; Idoso.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Falls may be one of the consequences of the use of risky drugs and/or drug interactions. Machine learning enables new approaches to risk stratification. Only one tool that assesses the risk of fall related to medication use was identified. Studies analyzing drugs as risk factors for falls through machine learning were not detected. **OBJECTIVE:** To evaluate the performance of models for predicting the risk of falls related to drugs prescribed in hospitalized adults and elderly people through machine learning. **METHOD:** Retrospective case-control study with adults and elderly people hospitalized at Hospital Nossa Senhora da Conceição in 2016. Age, prescribed drugs and drug classes were investigated. Data were exported to RStudio software for statistical analysis. The project was approved by the Scientific Committee of the School of Medicine of Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul and is linked to the umbrella project entitled “Detecção automática de eventos adversos utilizando processamento de linguagem natural nos prontuários eletrônicos de um hospital terciário”, approved by Research Ethics Committee. **RESULTS:** Prediction models developed through machine learning presented better performance when compared to an existing generalizable model. The models developed through gradient boosting algorithm, in general, presented better performance in relation to the others. The models that performed better in the population showed a decrease in performance when applied to the elderly subgroup. **DISCUSSION:** The present study proved that, in the study population, a model built from a dataset of a specific hospital presents better results in relation to a generalizable tool. Tools such as the Medication Fall Risk Score are restricted to a few variables, considering that health professionals must evaluate and calculate the score. Filling out these tools requires time and dedication from professionals, which could be applied in assistance. The models built through the gradient boosting algorithm stood out, with both drugs and drug classes variables. When applied to the elderly sample, the models built based on the population showed a decrease in performance. Therefore, it was decided to develop a specific model for this sample. **CONCLUSION:** Prediction models built through machine learning algorithms can help identify risk and improve patient care. The work of health professionals will not be replaced and the time spent on the application of scales can be directed to other important aspects of health care.

Keywords: Drug Utilization; Accidental Falls; Patient Safety; Supervised Machine Learning; Aged.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da população total e por grupos quedas e não quedas em relação à idade e número de medicamentos prescritos. Porto Alegre, 2016. N = 9.037	43
Tabela 2 - Frequências absolutas e relativas dos medicamentos prescritos considerados no Medication Fall Risk Score na população e conforme os grupos quedas e não quedas. Porto Alegre, 2016. N = 9.037	44
Tabela 3 - Frequências absolutas e relativas dos medicamentos presentes em até 10% das prescrições, prescrições com até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia. Porto Alegre, 2016. N = 9.037	46
Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas das classes medicamentosas presentes em até 10% das prescrições. Porto Alegre, 2016. N= 9.073	47
Tabela 5 - Caracterização da amostra de idosos total e por grupos quedas e não quedas em relação à idade e número de medicamentos prescritos. Porto Alegre, 2016. n = 4.768	48
Tabela 6 - Frequências absolutas e relativas dos medicamentos presentes em até 10% das prescrições dos pacientes idosos, prescrições com até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia. Porto Alegre, 2016. n = 4.768	48
Tabela 7 - Frequências absolutas e relativas das classes medicamentosas presentes em até 10% das prescrições dos pacientes idosos. Porto Alegre, 2016. n = 4.768	49
Tabela 8 - Área sob a curva (AUC), índice de Youden, sensibilidade e especificidade dos modelos de aprendizado de máquina e do MFRS com os dois pontos de corte aplicados. Porto Alegre, 2016. n = 1.807	50
Tabela 9 - Escore F1, AUC, sensibilidade e especificidade dos modelos de predição de risco de quedas com base nos medicamentos e classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 1.807	51
Tabela 10 - Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo Gradient Boosting	53
Tabela 11 - Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo Gradient Boosting	54
Tabela 12 - Escore F1, AUC, sensibilidade e especificidade por subgrupo do modelo de predição do risco de queda desenvolvido por meio do algoritmo Gradient Boosting, com base nas classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 1.807	55

Tabela 13 - Escore F1, AUC, sensibilidade e especificidade dos modelos de predição de risco de quedas para idosos com base nos medicamentos e classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 953	56
Tabela 14 - Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo Gradient Boosting.....	58
Tabela 15 - Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo Logistic Regression	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - População do Brasil e Rio Grande do Sul em 2010.....	19
Figura 2 - População do Brasil e Rio Grande do Sul em 2021.....	19
Figura 3 - População do Brasil e Rio Grande do Sul em 2060.....	20
Figura 4 - Medication Fall Risk Score	25
Figura 5 - Processo de aprendizado de máquina	28
Figura 6 - Código para divisão dos dados em treino e teste	36
Figura 7 - Processo de cross-fold validation	38
Figura 8 - Código utilizado para a especificação manual do ponto de corte igual a 6 para o MFRS	39
Figura 9 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte do MFRS, tendo como métrica o índice de Youden	39
Figura 10 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação de risco de queda com o modelo de regressão logística, tendo como métrica o índice de Youden	39
Figura 11 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação de risco de queda com o modelo de Naive Bayes, tendo como métrica o índice de Youden ..	40
Figura 12 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação de risco de queda com o modelo de Random Forest, tendo como métrica o índice de Youden	40
Figura 13 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação de risco de queda com o modelo de Gradient Boosting, tendo como métrica o índice de Youden	40
Figura 14 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação do risco de quedas com base no modelo Gradient Boosting, para a população, com as variáveis medicamentos, tendo como métrica a sens constrain.....	41
Figura 15 - Curvas ROC dos modelos gerados a partir dos algoritmos e do MFRS. Porto Alegre, 2016. n = 1.807.....	51
Figura 16 - Curvas ROC dos modelos de predição do risco de queda com base nos medicamentos. Porto Alegre, 2016. n = 1.807	52
Figura 17 - Curvas ROC dos modelos de predição do risco de queda com base nas classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 1.807	53
Figura 18 - Curvas ROC do modelo de predição do risco de queda desenvolvido por meio do algoritmo <i>Gradient Boosting</i> , com base nos medicamentos. Porto Alegre, 2016. n = 1.807 ..	55

Figura 19 - Curvas ROC dos modelos de predição do risco de queda para idosos com base nos medicamentos. Porto Alegre, 2016. n = 953	57
Figura 20 - Curvas ROC dos modelos de predição do risco de queda para idosos com base nas classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 953	57

LISTA DE SIGLAS

AGS – *American Geriatric Society*

AHFS – *American Hospital Formulary Service*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

AUC – *Area under the curve*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

EUGMS – *European Geriatric Medicine Society*

FRIDs – *Fall Risk Increasing Drugs*

GIAS – Grupo de Inteligência Artificial na Saúde

GIPESP – Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Segurança do Paciente

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

JH-FRAT – *Johns Hookins Fall Risk Assessment Tool*

MFRS – *Medication Fall Risk Score*

MFS – *Morse Fall Scale*

MFS-B – *Morse Fall Scale* -versão brasileira

MPI – Medicamentos Potencialmente Inapropriados

NPS – Núcleo de Segurança do Paciente

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNSP – Programa Nacional de Segurança do Paciente

PPGCC – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Computação

PPGGB – Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

ROC – *Receiver Operating Characteristic Curve*

SBGG – Sociedade Brasileira de Geografia e Estatística

START – Screening Tools to Alert Doctors to Right Treatment

STOPP – Screening Tool of Older Person's Prescriptions

STRATIFY – *St Thomas's Risk Assessment Tool in Falling Elderly Inpatients*

TRIPOD – *Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis*

UEMS – *European Union of Medical Specialists*

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO	17
2.1	SEGURANÇA DO PACIENTE	17
2.2	MUDANÇAS FISIOLÓGICAS E PATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO	18
2.3	O INCIDENTE DE SEGURANÇA QUEDA	20
2.4	MEDICAMENTOS E A SEGURANÇA DOS PACIENTES IDOSOS	21
2.5	MEDICAMENTOS E QUEDAS.....	24
2.6	INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA SAÚDE	26
3	JUSTIFICATIVA	30
4	OBJETIVOS	31
4.1	OBJETIVO GERAL	31
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
5	QUESTÃO DE PESQUISA	32
6	MÉTODO	33
6.1	DELINEAMENTO	33
6.2	LOCAL	33
6.3	POPULAÇÃO	33
6.4	VARIÁVEIS EM INVESTIGAÇÃO	33
6.5	COLETA DE DADOS.....	34
6.6	ANÁLISE DOS DADOS.....	34
6.6.1	Preparação e pré-processamento dos dados	35
6.6.2	Dados de treino e teste	36
6.6.3	Algoritmos selecionados	37
6.6.4	Validação	38
6.6.5	Avaliação dos modelos	38
6.7	ASPECTOS ÉTICOS	41
7	RESULTADOS	43
7.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA QUANTO ÀS VARIÁVEIS IDADE, QUEDAS E MEDICAMENTOS	43
7.2	COMPARAÇÃO DA PERFORMANCE DE MODELOS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA E O <i>MEDICATION FALL RISK SCORE</i> (MFRS)	50
7.3	MODELOS DE PREDIÇÃO DE QUEDAS COM BASE NOS MEDICAMENTOS E CLASSES PRESCRITOS PARA ADULTOS E IDOSOS HOSPITALIZADOS	51

7.4	MODELO DE PREDIÇÃO DE QUEDAS COM BASE NOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS PARA IDOSOS HOSPITALIZADOS.....	56
8	DISCUSSÃO.....	61
9	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS.....	66
	APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (ATC), da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico.....	74
	APÊNDICE B – Códigos para o desenvolvimento dos modelos de aprendizado de máquina por meio dos algoritmos <i>logistic regression</i> , <i>naive bayes</i> , <i>random forest</i> e <i>gradient boosting</i>	83
	APÊNDICE C – Artigo submetido para a <i>International Journal of Medical Informatics</i>	88
	APÊNDICE D – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo <i>Gradient Boosting</i>	103
	APÊNDICE E – Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo <i>Gradient Boosting</i>	108
	APÊNDICE F – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo <i>Gradient Boosting</i>	111
	APÊNDICE G – Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo <i>Logistic Regression</i>	115
	ANEXO A – Aprovação do projeto pela Comissão Científica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.....	118
	ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição	119
	ANEXO C – Termo de Compromisso com a utilização dos dados – TCUD.....	121
	ANEXO D – Comprovação de submissão do artigo para a <i>International Journal of Medical Informatics</i>	122

1 INTRODUÇÃO

O tema segurança do paciente tem sido extensivamente estudado, principalmente, desde a publicação do relatório *To Err is Human*, que divulgou os achados relacionados aos cuidados de saúde nos Estados Unidos (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000). No Brasil, foi lançado o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), que inclui o objetivo específico de “promover e apoiar a implementação de iniciativas voltadas à segurança do paciente por meio da implantação da gestão de risco e de Núcleos de Segurança do Paciente (NSP) nos estabelecimentos de saúde” (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a).

Em um ambiente complexo, como o meio hospitalar, vários fatores podem contribuir para os incidentes relacionados à assistência à saúde, tornando imperiosa a identificação e definição de estratégias para reduzir os riscos aos quais os pacientes são submetidos (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017). Entre os incidentes, a queda é amplamente conhecida pelos potenciais danos decorrentes da sua ocorrência.

A mobilidade é uma das principais funções corporais e o seu comprometimento pode levar à queda, podendo acarretar consequências gravíssimas, principalmente em idosos (MORAES; MARINO; SANTOS, 2010). As quedas ocorrem devido à perda de equilíbrio e tanto podem ser decorrentes de problemas primários do sistema osteoarticular e/ou neurológico, quanto de uma condição clínica adversa que afete secundariamente os mecanismos do equilíbrio e estabilidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA, 2008). Elas são o resultado de uma interação complexa de fatores de risco, que são categorizados em biológicos, comportamentais, ambientais e socioeconômicos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), e em intrínsecos, extrínsecos e comportamentais pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Fatores de risco como a idade, sexo e raça não são modificáveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA, 2008). Entre os fatores de risco modificáveis, destacam-se os medicamentos. A deterioração gradativa que ocorre durante o processo de envelhecimento gera maior suscetibilidade a doenças e a polifarmácia é comum, devido à presença de múltiplas condições clínicas crônicas em idosos (KANE; OUSLANDER; ABRASS; RESNICK, 2015). Os medicamentos que potencializam o risco de queda causam efeitos como hipotensão ortostática, disfunção cognitiva, distúrbios de equilíbrio, tontura, sonolência, disfunção motora, alterações visuais e parkinsonismo. Também é possível que

determinados medicamentos contribuam indiretamente para quedas. O uso de diurético, por exemplo, está associado às quedas devido à poliúria, sobretudo, se ocasionar também nictúria (DYKS; SADOWSKI, 2015).

A *European Geriatric Medicine Society (EuGMS) Task and Finish group on fall-risk-increasing drugs (FRIDs)*, em conjunto com o *EuGMS Special Interest group on Pharmacology* e a *European Union of Medical Specialists (UEMS) Geriatric Medicine Section* se posicionaram em relação ao conhecimento e disseminação dos medicamentos que aumentam o risco de queda (FRIDs) (SEPPALA; VAN DER VELDE; MASUD; BLAIN *et al.*, 2019). Entretanto, o enfoque é na população europeia.

Outros estudos desenvolveram modelos de predição de risco de queda (CHOI; STALEY; HENRIKSEN; XU *et al.*, 2018; SEVERO; KUCHENBECKER; VIEIRA; PINTO *et al.*, 2019). O uso de modelos de predição baseados em dados tem-se tornado cada vez mais popular. O aumento do poder computacional, de armazenamento, memória e geração de grandes volumes de dados permite a realização de atividades complexas com performances impressionantes (JORDAN; MITCHELL, 2015; SIDEY-GIBBONS; SIDEY-GIBBONS, 2019). O aprendizado de máquina é uma coleção de técnicas que possibilita a execução de tarefas complexas e tem o potencial de aprimorar o cuidado em saúde por meio do fornecimento de ferramentas de predição para diagnóstico, prognóstico e tratamento (JORDAN; MITCHELL, 2015; SIDEY-GIBBONS; SIDEY-GIBBONS, 2019; SPEISER; CALLAHAN; HOUSTON; FANNING *et al.*, 2020). Desta forma, esta investigação tem como objeto de estudo a avaliação do desempenho de modelos de predição do risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos em adultos e idosos hospitalizados, por meio de aprendizado de máquina.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

O referencial foi composto por capítulos relacionados à segurança do paciente, principalmente o idoso; às alterações fisiológicas e fisiopatológicas do envelhecimento; quedas e seus fatores associados; o uso de medicamentos e os riscos associados, a relação entre medicamentos e a ocorrência de quedas e a inteligência artificial na saúde.

2.1 SEGURANÇA DO PACIENTE

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define alguns conceitos-chave na Classificação Internacional de Segurança do Paciente (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009):

Segurança do paciente: reduzir a um mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde;

Dano: Comprometimento da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo-se doenças, lesão, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção, podendo, assim, ser físico, social ou psicológico.

Incidente é classificado como evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário ao paciente.

Evento adverso: Incidente que resulta em dano ao paciente.

O Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) foi instituído no Brasil em 2013 com o objetivo de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a). Após a instituição do PNSP, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, que institui ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b). O Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) é a “instância do serviço de saúde criada para promover e apoiar a implementação de ações voltadas à segurança do paciente” (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b). Compete ao NSP “promover ações para a gestão de risco no serviço de saúde” e “estabelecer barreiras para a prevenção de incidentes nos serviços de saúde” (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b). A RDC nº 36 caracteriza gestão de risco como a (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b):

aplicação sistêmica e contínua de políticas, procedimentos, condutas e recursos na identificação, análise, avaliação, comunicação e controle de riscos e eventos adversos que afetam a segurança, a saúde humana, a integridade profissional, o meio ambiente e a imagem institucional.

À medida que as pessoas envelhecem, elas estão mais suscetíveis a vivenciar diversas condições ao mesmo tempo e as suas necessidades de saúde tendem a se tornar mais complexas

(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a). A hospitalização do idoso frágil está associada a um risco elevado de complicações (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018). A mobilidade, uma das principais funções corporais, é afetada com a perda de massa muscular e alterações da marcha pela permanência por tempo excessivo no leito (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018; MORAES; MARINO; SANTOS, 2010). Outras complicações como *delirium*, queda, lesão por pressão, broncoaspiração e iatrogenia medicamentosa são frequentes e podem levar a internações prolongadas, dependência funcional e qualidade de vida prejudicada (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018).

2.2 MUDANÇAS FISIOLÓGICAS E PATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo multifatorial e apresenta grande heterogeneidade entre a população, assim como entre células, tecidos, órgãos e sistemas de um único indivíduo (KANE; OUSLANDER; ABRASS; RESNICK, 2015; THIMIRAS, 2007). As idades cronológicas e fisiológicas nem sempre coincidem (THIMIRAS, 2007).

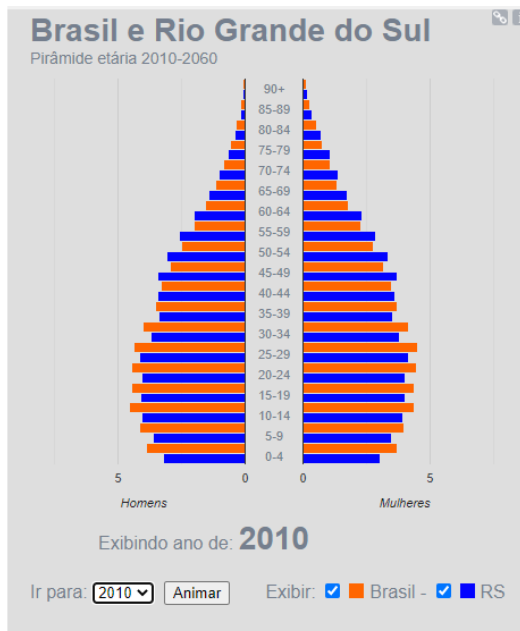
Não há definição precisa sobre o que constitui o envelhecimento normal (KANE; OUSLANDER; ABRASS; RESNICK, 2015) (KANE; OUSLANDER; ABRASS; RESNICK, 2015, p. 5). Profissionais da área da saúde e pesquisadores encontram dificuldade em isolar os efeitos do envelhecimento daqueles causados por doenças (THIMIRAS, 2007). Apesar disso, existem algumas alterações conhecidas que ocorrem durante o envelhecimento nos sistemas cardiovascular, neurológico, respiratório, tegumentar, gastrointestinal, urinário, reprodutivo, musculoesquelético, sensorial e endócrino (KANE; OUSLANDER; ABRASS; RESNICK, 2015).

O envelhecimento está associado ao aumento da incidência de doenças que afetam simultaneamente os idosos (THIMIRAS, 2007). Essas doenças tendem a ser crônicas e debilitantes e podem apresentar manifestações atípicas relacionadas à resposta reduzida dos idosos ao estresse (KANE; OUSLANDER; ABRASS; RESNICK, 2015; THIMIRAS, 2007).

O Brasil, assim como outros países, vive um período de acelerado envelhecimento demográfico (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2021). A população idosa (≥ 60 anos) vem aumentando desde o último censo, em 2010 (Figuras 1 e 2), e a tendência é que o número de idosos cresça ainda mais (Figura 3) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2021). É urgente a necessidade de

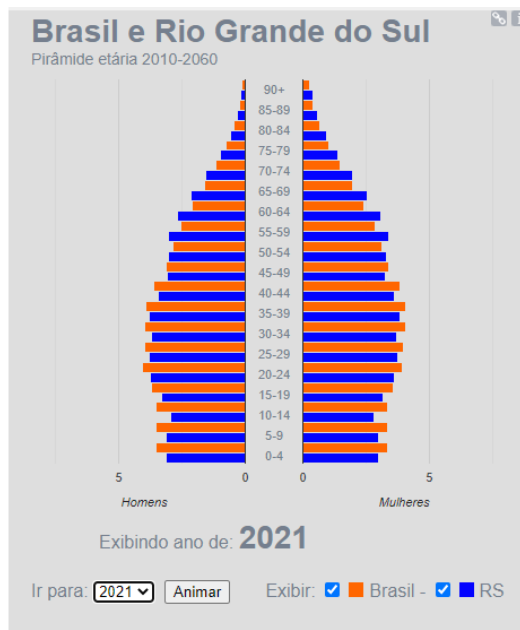
desenvolver novas estratégias para contribuir com a identificação precoce e a prevenção de riscos relacionados à saúde do idoso.

Figura 1 - População do Brasil e Rio Grande do Sul em 2010



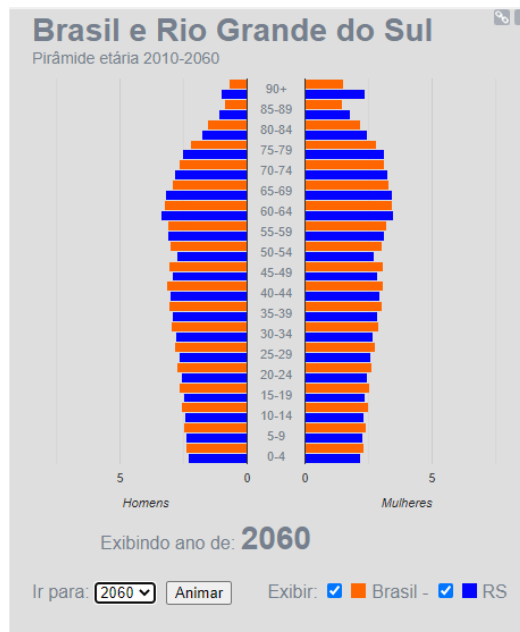
Fonte: IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021

Figura 2 - População do Brasil e Rio Grande do Sul em 2021



Fonte: IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021

Figura 3 - População do Brasil e Rio Grande do Sul em 2060



Fonte: IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021

A saúde do idoso está diretamente relacionada com a sua funcionalidade global, mesmo que tenha doenças (MORAES; MARINO; SANTOS, 2010) (MORAES; MARINO; SANTOS, 2010, p.54). A perda da autonomia e da independência resulta nas grandes síndromes geriátricas (MORAES; MARINO; SANTOS, 2010). Entre elas, destaca-se a instabilidade postural, que pode acarretar a ocorrência do incidente queda (MORAES; MARINO; SANTOS, 2010).

2.3 O INCIDENTE DE SEGURANÇA QUEDA

As quedas são definidas como vir a inadvertidamente ficar no solo ou em outro nível inferior (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b). Algumas alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento podem favorecer a ocorrência de quedas; entretanto, não são a sua causa (MORAES; MARINO; SANTOS, 2010). Mudanças musculoesqueléticas, vestibulares e visuais podem comprometer o equilíbrio do indivíduo (MORAES; MARINO; SANTOS, 2010).

Segundo a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b), a queda é a segunda causa de morte por lesão acidental ou não intencional no mundo e, a cada ano, aproximadamente 646.000 quedas fatais ocorrem. No Brasil, foi o quarto incidente de segurança mais frequentemente notificado entre setembro de 2019 e agosto de 2020, precedido apenas pelos incidentes classificados como “falhas durante a assistência à saúde”, “úlceras por pressão” e “falhas envolvendo cateter venoso”. A queda foi o terceiro incidente de segurança

que mais acarretou óbito (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020). Adultos com mais de 65 anos de idade sofrem o maior número de quedas fatais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b).

Aspectos associados à ocorrência de quedas descritos na literatura envolvem fatores intrínsecos, extrínsecos e comportamentais. Os fatores intrínsecos envolvem a história prévia de quedas, idade, sexo, condição clínica, distúrbio da marcha e equilíbrio, sedentarismo, estado psicológico (medo de cair, estado depressivo), deficiência nutricional, declínio cognitivo, deficiência visual, doenças ortopédicas, estado funcional e uso de dispositivos intravenosos (MORSE, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Os fatores extrínsecos são a iluminação inadequada, superfícies escorregadias, ausência de barra de proteção, roupas e sapatos inadequados e obstáculos no caminho (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Os fatores comportamentais estão relacionados à superestimação da própria capacidade e ao grau de exposição ao risco (MORSE, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA, 2008). Outro fator intrínseco de extrema importância que pode estar relacionado à ocorrência de quedas é o uso de medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

2.4 MEDICAMENTOS E A SEGURANÇA DOS PACIENTES IDOSOS

Práticas inseguras de medicação e erros de medicação são algumas das principais causas de danos evitáveis nos sistemas de saúde em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Globalmente, o custo associado com erros de medicação foi estimado em US\$ 42 bilhões anuais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Erros de medicação ocorrem quando sistemas fracos e/ou fatores humanos, como fadiga, condições ambientais precárias ou escassez de pessoal, afetam a prescrição, transcrição, dispensação, administração e práticas de monitoramento, o que pode resultar em danos graves, deficiência e até a morte. Erros ocorrem mais frequentemente durante a administração, no entanto, existem riscos em diferentes fases do processo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No Brasil, foi publicado em 2013 o “Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos”, com a finalidade de promover práticas seguras no uso de medicamentos em estabelecimentos de saúde (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE

VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2013). O protocolo define o uso seguro de medicamentos como a “inexistência de injúria acidental ou evitável durante o uso de medicamentos”; erro de medicação como “qualquer evento evitável que possa levar ao uso inadequado de medicamento quando o medicamento se encontra sob o controle de profissionais de saúde, de paciente ou do consumidor, podendo ou não provocar dano ao paciente”, e erro de prescrição como o “erro de medicação que ocorre durante a prescrição de um medicamento, em decorrência tanto de redação da prescrição, como do processo de decisão terapêutica” (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2013) (BRASIL, 2013, p.44-45).

Erros de medicação são preveníveis e o Desafio Global de Segurança do Paciente “Medicação sem danos” foi lançado pela OMS em 2017 com o objetivo de fazer melhorias em cada etapa do processo de medicação, incluindo prescrição, dispensação, administração, monitoramento e uso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). O impacto dos erros de medicação é maior em certas circunstâncias clínicas, como nos pacientes hospitalizados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Isso pode estar relacionado às situações clínicas mais agudas ou graves nesses ambientes e ao uso de regimes medicamentosos mais complexos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Os idosos são mais suscetíveis a resultados adversos, bem como aqueles com doença renal ou hepática concomitante. Entender as situações em que as evidências mostram que há maior risco de danos causados por medicamentos específicos é fundamental para esse desafio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Todos os estágios da jornada de um medicamento pelo corpo humano podem ser afetados pelo envelhecimento (TURNHEIM, 2003). Mudanças na fisiologia gástrica e intestinal, na composição corporal e no nível de proteínas plasmáticas, no fluxo sanguíneo e massa hepática e na fisiologia renal causadas pelo envelhecimento podem gerar alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos (MASSOUD; AGHA; TALEB, 2017; TURNHEIM, 2003). Alterações nas propriedades dos receptores farmacológicos e nos mecanismos homeostáticos podem aumentar ou diminuir a sensibilidade aos fármacos (MASSOUD; AGHA; TALEB, 2017). Essas modificações podem afetar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos e levar a ocorrência de reações adversas medicamentosas. A presença de comorbidades e síndromes geriátricas pode potencializar essas alterações (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018; INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS, 2017b). A multimorbidade e a polifarmácia trazem desafios complexos, aumentando o risco de interação medicamentosa

(ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018) (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018, p. 28). Prescrever para o idoso da mesma forma que se faz para um adulto pode trazer prejuízos em populações de idade mais avançada, com síndrome da fragilidade, sarcopenia, instabilidade postural e comprometimento cognitivo (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018) (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018, p.30).

Estudo realizado nas cinco regiões brasileiras incluiu 9.019 idosos (60 anos ou mais) e identificou a prevalência do uso de medicamentos crônicos para oito condições de saúde: hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças do coração, colesterol alto, histórico de acidente vascular cerebral (AVC), doenças pulmonares crônicas, reumatismo e depressão. Foi identificada a prevalência de 93% do uso de, pelo menos, um medicamento específico para uma dessas doenças, com 23% utilizando apenas um medicamento, 23% utilizando dois, 29% utilizando três ou quatro medicamentos e 18% utilizando pelo menos cinco. A prevalência do uso de cinco ou mais medicamentos foi de 3% entre os que referiram apenas uma das doenças, 13% entre os idosos com duas doenças, 37% entre os com três doenças e 60% entre os que referiram pelo menos quatro doenças. Entre os idosos que referiram pelo menos uma das oito condições de saúde, foi identificado o uso de 583 fármacos específicos para o tratamento dessas doenças que, em diferentes apresentações, totalizaram 17.634 relatos. A maioria dos fármacos referidos era para hipertensão ou doenças cardíacas e controle do colesterol (63%), diabetes (13%) e psicoativos (13%) (RAMOS; TAVARES; BERTOLDI; ROCHA *et al.*, 2016).

O potencial para ocorrerem erros relacionados ao uso de medicamentos é proporcional ao número de medicamentos utilizados e as múltiplas patologias que podem acometer os idosos podem ter como consequência a polifarmácia (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000). Não há um consenso na literatura quanto à definição de polifarmácia, entretanto, a OMS define como o uso rotineiro de quatro ou mais medicamentos simultâneos com ou sem prescrição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Erros relacionados ao uso de medicamentos ocorrem frequentemente em hospitais. O processo de uso de medicamentos envolve várias etapas e a prescrição inapropriada foi identificada como um importante fator na contabilização de erros de medicação (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000).

Algumas ferramentas de rastreio de medicamentos potencialmente inadequados foram desenvolvidas para orientar os profissionais de saúde. Destacam-se o *Beers Criteria* (BY THE 2019 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL, 2019), o *Screening Tool of Older Person's Prescriptions* (STOPP) and *Screening Tool*

to Alert Doctors to Right Treatment (START) Medication Criteria (KHODYAKOV; OCHOA; OLIVIERI-MUI; BOUWMEESTER *et al.*, 2017). O *Beers Criteria* é uma lista de medicamentos potencialmente inapropriados que devem ser evitados por idosos na maioria das circunstâncias ou em situações específicas, como em certas doenças ou condições, por apresentarem mais risco do que benefícios (BY THE 2019 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL, 2019). O *STOPP Medication Criteria* (KHODYAKOV; OCHOA; OLIVIERI-MUI; BOUWMEESTER *et al.*, 2017) é uma lista de 80 critérios para identificar prescrições potencialmente inadequadas para idosos da comunidade e o *START Medication Criteria* é um conjunto de 34 provas que indicam prescrições validadas para doenças comuns em idosos da comunidade. No Brasil, foram validados os conteúdos dos Critérios de *Beers* 2012 e *STOPP* 2006 para a obtenção de critérios nacionais de classificação de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para idosos (OLIVEIRA; AMORIM; OLIVEIRA; COQUEIRO *et al.*, 2016).

2.5 MEDICAMENTOS E QUEDAS

As quedas podem ser uma das consequências do uso de fármacos de risco e/ou de interações medicamentosas e a hospitalização aumenta consideravelmente o risco entre os idosos (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018). Fármacos com efeito em sistema nervoso central, como opioides, hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos e sedativos para procedimentos, aumentam significativamente o risco de quedas (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018).

Foram identificadas três revisões sistemáticas e metanálises (DE VRIES; SEPPALA; DAAMS; VAN DE GLIND *et al.*, 2018; SEPPALA, LOTTA J.; WERMELINK, ANNE M. A.T; DE VRIES, MAX; PLOEGMAKERS, KIMBERLEY J. *et al.*, 2018; SEPPALA, LOTTA J.; WERMELINK, ANNE M. A. T.; DE VRIES, MAX; PLOEGMAKERS, KIMBERLEY J. *et al.*, 2018) que investigaram medicamentos que aumentam o risco de queda. A maioria das metanálises resultou em heterogeneidade substancial.

As ferramentas mais utilizadas para estratificar o risco de quedas no ambiente hospitalar são a *Morse Fall Scale* (MFS) (MORSE, 2009), a *St Thomas's Risk Assessment Tool in Falling Elderly Inpatients* (STRATIFY) (OLIVER; BRITTON; SEED; MARTIN *et al.*, 1997) e a *Johns Hopkins Fall Risk Assessment Tool* (JH-FRAT) (MARTINEZ; IWAMOTO; LATORRE; NORONHA *et al.*, 2016). A *Morse Fall Scale* (MFS) foi adaptada transculturalmente para o Brasil, passando a denominar-se *Morse Fall Scale – versão brasileira* (MFS-B) e abrange os

itens histórico de quedas, diagnóstico secundário, auxílio na deambulação, terapia endovenosa, marcha e estado mental (URBANETTO; CREUTZBERG; FRANZ; OJEDA *et al.*, 2013). Entre elas, somente a JH-FRAT (MARTINEZ; IWAMOTO; LATORRE; NORONHA *et al.*, 2016) contempla medicamentos de alto risco. Além disso, escalas mais completas quanto ao escopo dos fatores de risco avaliados, como a JH-FRAT, são também as que tomam maior tempo e apresentam maior dificuldade nos métodos de pontuação.

A única ferramenta encontrada na literatura que avalia o risco de queda relacionado ao uso de medicamentos foi o *Medication Fall Risk Score* (MFRS) (BEASLEY; PATATANIAN, 2009). Para desenvolver este escore, medicamentos associados a queda na literatura foram designados a uma categoria específica com base na frequência da ocorrência na literatura e no perfil de eventos adversos do medicamento. Os medicamentos foram categorizados, de acordo com o *American Hospital Formulary Service* (AHFS) *Pharmacologic-Therapeutic Class* (MCEVOY, 2008), como de alto, médio ou baixo risco, conforme o perfil de evento adverso, e valores numéricos foram atribuídos a cada classe medicamentosa para criar um sistema de escore (Figura 4). Neste escore, cada medicamento será pontuado conforme o seu grau de risco, podendo ser baixo (1 ponto), médio (2 pontos) e alto (3 pontos) (BEASLEY; PATATANIAN, 2009).

Figura 4 - *Medication Fall Risk Score*

Table 1. Medication Fall Risk Score		
Point Value (Risk Level)	AHFS Class	Comments
3 (High)	Analgesics, antipsychotics, anticonvulsants, benzodiazepines	Sedation, dizziness, postural disturbances, altered gait and balance, impaired cognition
2 (Medium)	Antihypertensives, cardiac drugs, antiarrhythmics, antidepressants	Induced orthostasis, impaired cerebral perfusion, poor health status
1 (Low)	Diuretics	Increased ambulation, induced orthostasis
Score \geq 6		Higher risk for fall; evaluate patient

AHFS = American Hospital Formulary Service.

Fonte: Beasley, 2009

Um estudo analisou a validade preditiva do uso da *Morse Fall Scale* (MFS) com o *Medication Fall Risk Score* (MFRS). Os resultados apontaram melhora na especificidade, sem comprometimento da sensibilidade no uso da MFS em conjunto com o MFRS em relação ao uso individual da MFS (YAZDANI; HALL, 2017).

2.6 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA SAÚDE

A gestão de risco deve integrar-se às atividades organizacionais, adaptar-se ao contexto interno e externo das organizações e considerar os fatores humanos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2009; BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017). O uso de prontuário eletrônico vem aumentando em hospitais e, na maioria dos casos, ferramentas de avaliação de risco são construídas como uma versão correspondente da ferramenta baseada em papel, que exige que os profissionais colem e insiram os dados de avaliação de risco (LEE; JIN; PIAO; LEE, 2016). O prontuário eletrônico contém diversas informações sobre o estado de saúde do paciente e possibilita novas abordagens para identificar fatores de risco (LUCERO; LINDBERG; FEHLBERG; BJARNADOTTIR *et al.*, 2019).

Houve um rápido crescimento no volume e na diversidade de dados na área da saúde. O uso de aprendizagem de máquina permite a utilização de novas fontes de informação, como dados de registros eletrônicos em saúde (LUO; PHUNG; TRAN; GUPTA *et al.*, 2016; TRAN; LUO; PHUNG; HARVEY *et al.*, 2014). Algoritmos de aprendizagem de máquina supervisionada e não supervisionada têm mostrado grande potencial na aquisição de conhecimento a partir de grandes conjuntos de dados. A aprendizagem supervisionada reflete a capacidade de um algoritmo para generalizar o conhecimento dos dados disponíveis em relação a uma variável-alvo, para que o mesmo possa ser utilizado para prever novos casos (BERRY; MOHAMED; YAP, 2020).

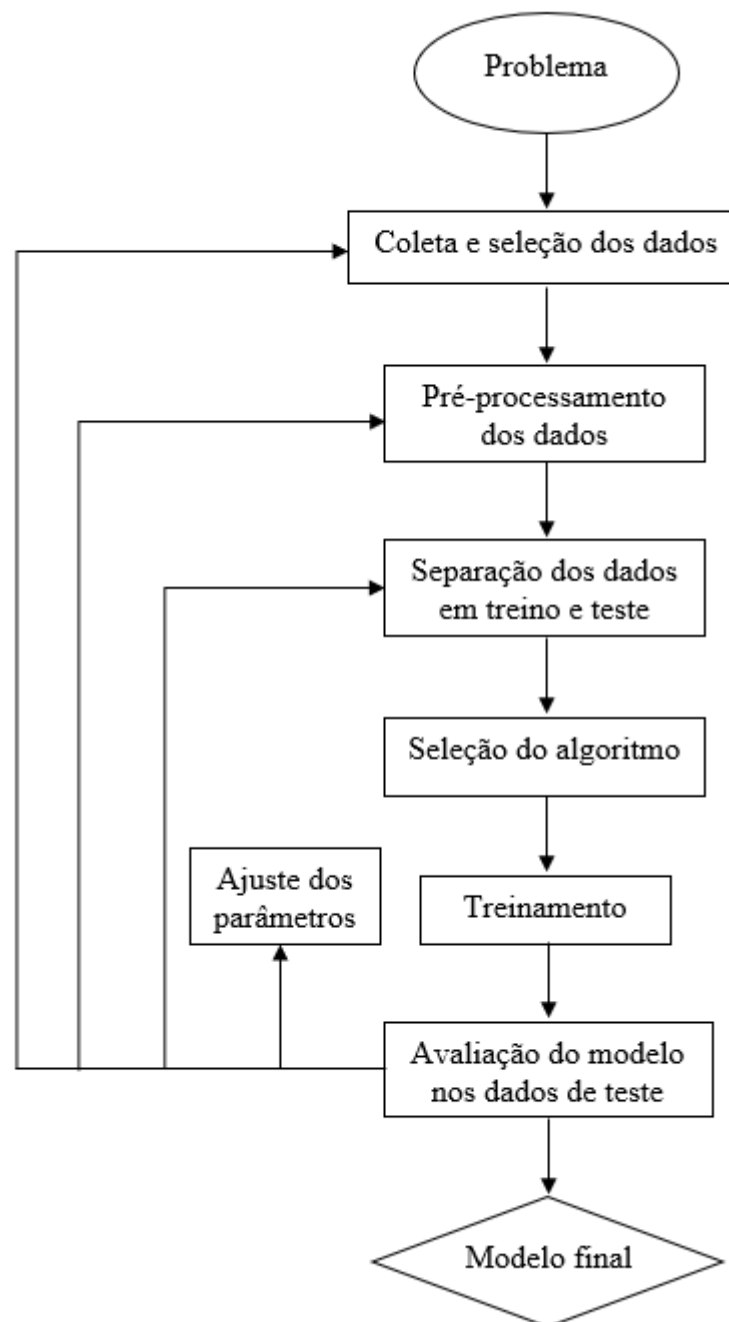
Aprendizado de máquina é uma área da inteligência artificial na qual o sistema obtém conhecimento automaticamente, sem programação explícita (SARAVANAN; SUJATHA, 2018). Refere-se ao desenvolvimento de programas de computador que acessem e detectem automaticamente padrões significativos nos dados (OSISANWO; AKINSOLA; AWODELE; HINMIKAIYE *et al.*, 2017; SARAVANAN; SUJATHA, 2018). Técnicas de aprendizado de máquina podem ser classificadas em quatro tipos, incluindo aprendizado supervisionado, não supervisionado, semissupervisionado e por reforço. O aprendizado supervisionado foi a técnica aplicada no presente estudo, descrito nas próximas seções.

O aprendizado supervisionado reflete a capacidade de um algoritmo para generalizar o conhecimento dos dados disponíveis em relação a uma variável-alvo, para que o mesmo possa ser utilizado para prever novos casos (BERRY; MOHAMED; YAP, 2020). O aprendizado supervisionado pode ser dividido em problemas de regressão e classificação (SEN; HAJRA; GHOSH, 2020). Em problemas de classificação, a variável-alvo é categórica. Algoritmos de

classificação são os que aprendem a partir de um conjunto de dados de treino e atribuem uma classe a novos dados (SEN; HAJRA; GHOSH, 2020).

Um modelo de classificação pode ser construído seguindo algumas etapas. A primeira etapa envolve a coleta dos dados e seleção das variáveis. A segunda etapa engloba a preparação e o pré-processamento dos dados. A preparação e o pré-processamento dos dados incluem a identificação e remoção de *outliers*, tratamento de dados faltantes, transformação e construção de variáveis. A terceira etapa consiste no desenvolvimento (treinamento do modelo), seguida da avaliação nos dados de teste. Nesta etapa, os dados de teste serão apresentados ao modelo para que o mesmo faça previsões. Em classificadores binários, qualquer probabilidade determinada pelo modelo maior do que 0.5 seria transformada na classe positiva, entretanto, esse ponto de corte pode ser alterado para aprimorar a performance do modelo. Se necessário, os parâmetros dos modelos serão ajustados e as etapas anteriores podem ser revisadas (AYODELE, 2010; SIDEY-GIBBONS; SIDEY-GIBBONS, 2019). O processo para a aplicação de aprendizado de máquina está descrito na Figura 5 (AYODELE, 2010).

Figura 5 - Processo de aprendizado de máquina



Fonte: (AYODELE, 2010)

O uso de modelos de predição baseados em dados tem-se tornado cada vez mais popular. Estudos prognósticos utilizam uma abordagem multivariada para determinar preditores importantes para o desfecho estudado (MOONS; ROYSTON; VERGOUWE; GROBBEE *et al.*, 2009). Existem diversos estudos de desenvolvimento de modelos de predição de queda na literatura (LEE; JIN; PIAO; LEE, 2016; LUCERO; LINDBERG; FEHLBERG; BJARNADOTTIR *et al.*, 2019; YOKOTA; OHE, 2016). Os resultados de dois estudos foram

melhores, quando comparados com a *Morse Fall Scale* (LEE; JIN; PIAO; LEE, 2016; LUCERO; LINDBERG; FEHLBERG; BJARNADOTTIR et al., 2019). O modelo de predição realizado em outro estudo não superou o resultado de outros modelos (YOKOTA; OHE, 2016). Os três estudos identificados dependem da qualidade do registro nos prontuários eletrônicos e a sua generalidade é limitada, considerando que foram avaliados em uma única instituição (LEE; JIN; PIAO; LEE, 2016; LUCERO; LINDBERG; FEHLBERG; BJARNADOTTIR et al., 2019; YOKOTA; OHE, 2016). Não foram identificados estudos voltados para o desenvolvimento de modelos de predição de queda relacionados ao uso de medicamentos até então.

3 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento e o surgimento de variadas doenças tornam as pessoas mais suscetíveis a usar alguns medicamentos. Diversos estudos identificaram medicamentos potencialmente inapropriados e outros relacionaram o uso de medicamentos com a ocorrência do incidente queda. Não há um consenso sobre quais realmente instituem esse risco, principalmente em idosos.

A aplicação de escalas ainda exige tempo e interpretação dos profissionais, sendo mais um entre os diversos processos que envolvem a assistência à saúde. O desenvolvimento de modelos de predição por meio do aprendizado de máquina pode trazer informações importantes e uma assistência ainda mais qualificada, sem depender da aplicação correta de escalas. Não foram identificados modelos de predição de risco de quedas com base nos medicamentos, desenvolvidos por meio de algoritmos de aprendizado de máquina.

Este projeto foi desenvolvido em parceria com o Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Segurança do Paciente (GIPESP) da Escola de Ciências da Saúde e da Vida e o Grupo de Inteligência Artificial na Saúde (GIAS) da Escola Politécnica, ambos da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, e está vinculado a um projeto de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Computação (PPGCC) da Escola Politécnica da PUCRS, intitulado “Detecção automática de eventos adversos utilizando processamento de linguagem natural nos prontuários eletrônicos de um hospital terciário”. O GIPESP tem como objetivo desenvolver pesquisas que contribuam para o conhecimento e evidências das tecnologias e da gestão do cuidado em saúde e suas interfaces com a segurança do paciente. O GIAS é um grupo multidisciplinar que desenvolve trabalhos de inteligência artificial na saúde com foco na formação de pessoas e produção científica e tecnológica. Desta forma, com este projeto de pesquisa cria-se uma interface entre os dois Programas de Pós-Graduação, o Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação e o Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica (PPGGB).

Considerando o Terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente “*Medication without Harm*”, a inexistência de estudos no âmbito quedas e medicamentos com abordagem de aprendizado de máquina, a limitação relacionada à aplicação de escalas na área da saúde e as vantagens oferecidas pelo uso da inteligência artificial na saúde, constrói-se a justificativa deste estudo.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho de modelos de predição do risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos em adultos e idosos hospitalizados por meio de aprendizado de máquina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Especificamente, tem-se os seguintes objetivos nesta amostra de adultos e idosos hospitalizados:

- Identificar características demográficas;
- Identificar a prevalência de quedas;
- Identificar os medicamentos e classes medicamentosas prescritos, incluindo a polifarmácia e hiperpolifarmácia;
- Comparar a performance de modelos de aprendizado de máquina com o *Medication Fall Risk Score* (MFRS) na predição do risco de queda relacionado aos medicamentos prescritos;
- Desenvolver e validar, por meio de algoritmos de aprendizado de máquina, modelos de predição de risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos;
- Analisar a capacidade preditiva dos modelos de predição de risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos;
- Analisar a performance do modelo de risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos por subgrupo de adultos e idosos;
- Desenvolver e validar, por meio de algoritmos de aprendizado de máquina, um modelo de predição de risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos específico para idosos;
- Comparar a performance do modelo desenvolvido com base na população e o modelo desenvolvido com base na amostra de idosos;
- Verificar quais medicamentos prescritos, classes medicamentosas, polifarmácia e hiperpolifarmácia apresentam maior importância no desenvolvimento dos modelos.

5 QUESTÃO DE PESQUISA

Qual o desempenho de modelos de predição do risco de quedas relacionado aos medicamentos prescritos em adultos e idosos hospitalizados, por meio de aprendizado de máquina?

6 MÉTODO

Este estudo foi relatado conforme as recomendações do *Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD)* (COLLINS; REITSMA; ALTMAN; MOONS, 2015), pois as recomendações específicas para modelos desenvolvidos a partir de aprendizado de máquina ainda estão em construção (COLLINS; MOONS, 2019).

6.1 DELINEAMENTO

Estudo de caso-controle vinculado a um projeto de doutorado intitulado “Detecção automática de eventos adversos utilizando processamento de linguagem natural nos prontuários eletrônicos de um hospital terciário”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAEE: 71571717.7.0000.5530).

6.2 LOCAL

O estudo foi realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, que integra a rede de hospitais vinculados ao Grupo de Inteligência Artificial na Saúde, da Escola Politécnica da PUCRS.

6.3 POPULAÇÃO

A população foi composta por 9.037 pacientes adultos (≥ 18 anos) e idosos (≥ 60 anos) que estiveram hospitalizados no ano de 2016. No grupo quedas (caso), foram incluídos pacientes com notificação de quedas e prescrição médica de 48 horas antes da queda. No grupo não quedas (controle), foram incluídos todos os pacientes sem notificação de quedas.

6.4 VARIÁVEIS EM INVESTIGAÇÃO

Foram investigados a idade, os medicamentos prescritos e as classes medicamentosas. Alguns medicamentos e classes prescritos com maior frequência, tanto no grupo queda, quanto no grupo não queda, podem ter sido prescritos como “se necessário”. A classificação do *American Hospital Formulary Service (AHFS) Pharmacologic-Therapeutic Classification*

System (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS (ASHP), 2019) foi adotada para atender ao objetivo específico de comparar a performance de modelos de aprendizado de máquina com o MFRS, e o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020), para atender ao desenvolvimento e validação dos modelos de predição.

6.5 COLETA DE DADOS

Todas as variáveis foram extraídas de um banco de dados, previamente estabelecido, proveniente do prontuário eletrônico dos pacientes. As quedas foram extraídas do sistema de notificação informatizado da instituição. Os medicamentos foram extraídos a partir da prescrição médica eletrônica. Foram identificados os medicamentos prescritos 48 horas antes da queda para o grupo queda e, para o grupo não queda, foi realizada a média de dias após a internação em que os participantes do grupo queda caíram e foram extraídos os medicamentos utilizados 48 horas antes desta média.

6.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram organizados em planilhas do Microsoft Excel 2010 e importados para o *software* RStudio, edição 1.3.1093, para análise estatística (R CORE TEAM, 2020; TEAM, 2020). As quedas foram analisadas como dicotômicas (sim e não). Foram analisados os medicamentos individualmente e pela classe medicamentosa. Foram calculados dados descritivos com frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e medidas de tendência central e variabilidade, para as numéricas. A análise da simetria da distribuição foi realizada pelo teste Kolmogorov-Smirnov.

Foram desenvolvidos modelos voltados para toda a população e específicos para a amostra de idosos, a fim de comparar a performance dos modelos nesse subgrupo. Foram criados modelos diferentes para a análise dos medicamentos e das classes medicamentosas. As variáveis “até três medicamentos prescritos”, “polifarmácia” e “hiperpolifarmácia” foram analisadas com os medicamentos e com as classes medicamentosas. O desenvolvimento e validação dos modelos realizaram-se por meio do pacote *caret*, versão 6.0-86 (KUNH, 2020), para o ajuste dos hiperparâmetros, e dos pacotes *glmnet*, versão 4.1-1 (FRIEDMAN; HASTIE;

TIBSHIRANI, 2010), *naivebayes*, versão 0.9.7 (MAJKA, 2019), *randomForest*, versão 4.6-24 (LIAW; WIENER, 2002), e *gbm*, versão 2.1.8 (GREENWELL; BOEHMKE; CUNNINGHAM; GBM DEVELOPERS, 2020) para ajuste dos modelos. Para a definição do melhor ponto de corte foi utilizado o pacote *cutpointr*, versão 1.1.0 (THIELE, 2020). Seguiram-se estas etapas:

6.6.1 Preparação e pré-processamento dos dados

Foram identificados e excluídos sete registros duplicados. Foram excluídos 23 itens da prescrição de medicamentos de uso dermatológico e cinco itens que não eram medicamentos. Antes da exclusão, os medicamentos dermatológicos foram avaliados para verificar a presença de algum componente que se configurasse como um fator de risco para queda. Os medicamentos de uso otológico e oftalmológico foram mantidos, considerando a possibilidade de alterações no equilíbrio e na visão. A partir das variáveis existentes, foi criada a variável com o número total de medicamentos prescritos por internação. A partir dessa variável, foram criadas outras três variáveis binárias, sendo essas a prescrição de até três medicamentos, prescrição de quatro a nove medicamentos (polifarmácia) e prescrição de 10 ou mais medicamentos (hiperpolifarmácia). A OMS define polifarmácia como o uso de quatro ou mais medicamentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Não há uma definição de hiperpolifarmácia estabelecida pela OMS, entretanto, uma revisão sistemática e metanálise identificou 17 estudos que analisaram hiperpolifarmácia e definiram como o uso de 10 ou mais medicamentos (PALMER; VILLANI; VETRANO; CHERUBINI *et al.*, 2019).

Duas classificações de medicamentos foram adotadas com a finalidade de atender aos objetivos específicos deste estudo: a classificação do *American Hospital Formulary Service (AHFS) Pharmacologic-Therapeutic Classification System* para o objetivo de comparar a performance de modelos de aprendizado de máquina com o MFRS (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS (ASHP), 2019) e o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da OMS, no terceiro nível, subgrupo farmacológico (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020) para atender ao desenvolvimento e validação dos modelos de predição. Optou-se pela classificação da OMS por apresentar acesso livre, diferente do sistema de classificação do AHFS. Na classificação da OMS, os medicamentos com mais de um código foram classificados conforme indicação de uso na instituição. O óleo mineral é considerado de uso dermatológico na classificação da OMS, entretanto, foi classificado como um medicamento para constipação.

Os medicamentos e as respectivas classificações conforme o ATC, da OMS, no terceiro nível, subgrupo farmacológico (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020) encontram-se no Apêndice A.

Os medicamentos não pertencentes às classes medicamentosas analgésicos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, anti-hipertensivos, medicamentos cardíacos, antiarrítmicos, antidepressivos e diuréticos foram excluídos para o objetivo específico de comparação dos modelos de predição com base em algoritmos de aprendizado de máquina com o *Medication Fall Risk Score*, pois não são considerados de risco para os autores da ferramenta (BEASLEY; PATATANIAN, 2009). No desenvolvimento dos modelos de predição voltados para o objetivo geral deste estudo, os medicamentos prescritos com frequência relativa menor que 1% foram excluídos. Entre os 239 medicamentos prescritos, foram excluídos 118 medicamentos e, entre as 96 classes identificadas, 31 foram excluídas. Optou-se por esse ponto de corte para a exclusão de variáveis com baixa frequência, pois um dos algoritmos a ser utilizado não funciona quando uma variável apresenta apenas uma categoria. Na divisão dos dados de treino e teste, esse ponto de corte possibilitou o funcionamento de todos os algoritmos, pois todas as variáveis apresentavam as duas categorias.

6.6.2 Dados de treino e teste

Os dados foram divididos em treino e teste, 80% e 20% respectivamente, para evitar a superestimação da performance dos modelos. Os dados de treino foram utilizados para a criação do modelo, e os dados de teste, para avaliação da performance. A divisão ocorreu aleatoriamente, com base no desfecho queda. Na análise da população, a amostra de treino foi igual a 7.230 internações e a amostra de teste foi de 1.807 internações. Na análise dos idosos, os dados de treino e teste foram compostos por 3.915 e 953 internações, respectivamente. A divisão dos dados ocorreu por meio do código explicitado na Figura 6. A função *set.seed* foi utilizada para garantir que a divisão será a mesma, se reproduzida em outra máquina.

Figura 6 - Código para divisão dos dados em treino e teste

```
# CRIANDO FILTRO COM DADOS DE TREINO IGUAIS A 80%
set.seed(2)
filtro <- createDataPartition(y = BANCO$QUEDA, p = 0.8, list = FALSE)

# DIVISÃO DOS DADOS EM TREINO E TESTE
treino <- BANCO[filtro,]
teste <- BANCO[-filtro,]
```

Fonte: dados da pesquisa.

6.6.3 Algoritmos selecionados

As variáveis foram analisadas nos seguintes algoritmos: *Logistic Regression*, *Naive Bayes*, *Random Forest* e *Gradient Boosting*. Foram realizadas análises diferentes para medicamentos e classes medicamentosas.

O algoritmo *Logistic Regression* é um método estatístico baseado na probabilidade utilizado para problemas de classificação. O objetivo é criar uma reta que melhor se ajuste aos dados. Para que o resultado de saída fique entre zero e 1, é aplicada a função Sigmoide, matematicamente representada por:

$$f(x) = \frac{1}{e^{-x} + 1}$$

Nessa equação, e é a constante de Euler e x é o valor para normalização entre zero e 1 (KOBYLARZ; SANTOS; BARLETTA; SILVA *et al.*, 2020).

O algoritmo *Naive Bayes* é um algoritmo probabilístico, baseado no Teorema de Bayes, para atribuir um conjunto de dados a uma classe específica. A fórmula matemática é a seguinte:

$$P(H|D) = P(H) * \frac{P(D|H)}{P(D)}$$

$P(H)$ é a probabilidade de H acontecer. $P(D|H)$ é a probabilidade de D acontecer, dado que H já ocorreu. $P(D)$ é a probabilidade de D ocorrer (ALLOGHANI; AL-JUMEILY; MUSTAFINA; HUSSAIN *et al.*, 2020).

Os algoritmos *Random Forest* e *Gradient Boosting* são dois métodos *ensemble*. Métodos *ensemble* combinam vários algoritmos de aprendizado de máquina para tomar uma decisão. A combinação de múltiplos modelos permite que o erro de um único algoritmo seja compensado pelos outros, tendo como resultado melhor performance em relação aos modelos simples (SAGI; ROKACH, 2018).

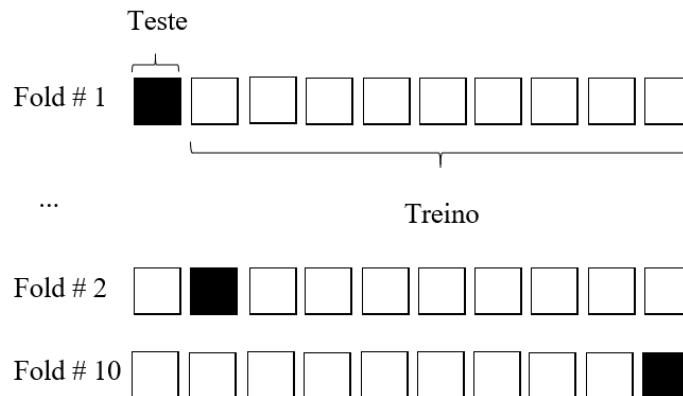
O algoritmo *Radom Forest* constrói vários modelos de árvore de decisão, cada modelo vota por uma decisão e a escolha do resultado é de acordo com a maioria dos votos. Árvores de decisão classificam objetos conforme o valor das variáveis. Cada nó em uma árvore de decisão representa uma variável e os ramos representam os valores que o nó pode assumir (MUHAMMAD; YAN, 2015).

O algoritmo *Gradient Boosting* também é o resultado de múltiplas árvores de decisão, entretanto, a construção de cada árvore depende das árvores construídas anteriormente. Cada nova árvore irá aprender com os erros da árvore anterior (MUHAMMAD; YAN, 2015).

6.6.4 Validação

A validação dos algoritmos foi realizada por meio de 10 *cross-fold validation*. *Cross-validation* é um método de reamostragem dos dados para avaliar a capacidade de generalização de modelos de predição e evitar o *overfitting* (quando o modelo se adapta muito bem aos dados de treino, mas a performance reduz significativamente na análise de novos dados). Os dados de treino são divididos aleatoriamente em 10 subconjuntos (*folds*), o modelo é treinado em nove subconjuntos e testado no remanescente. Esse procedimento se repete até que cada subconjunto seja utilizado como teste (BERRAR, 2019). A Figura 7 ilustra esse processo.

Figura 7 - Processo de *cross-fold validation*



Os códigos utilizados no desenvolvimento de cada modelo encontram-se no Apêndice B.

6.6.5 Avaliação dos modelos

O método de maximização da função métrica selecionada como um resumo dos pontos de corte ideais em cada reamostragem foi utilizado para a determinação do melhor ponto de corte em cada modelo. Nos modelos criados para fins de comparação entre aprendizado de máquina e o MFRS, a métrica selecionada foi o índice de Youden, por ter sido a métrica selecionada no artigo que avaliou o MFRS (YAZDANI; HALL, 2017). O índice de Youden é uma função da sensibilidade e especificidade geralmente utilizada para avaliar a eficácia geral de um diagnóstico (SCHISTERMAN; PERKINS; LIU; BONDELL, 2005; YAZDANI; HALL, 2017). As Figuras 8 e 9 apresentam os códigos utilizados para especificação manual do ponto de corte igual a 6 para o MFRS e para a identificação do melhor ponto de corte do MFRS, tendo como métrica o índice de Youden.

Figura 8 - Código utilizado para a especificação manual do ponto de corte igual a 6 para o MFRS

```
library(cutpointr)

set.seed(34454674)
cutpoint_MFRS_6 <- cutpointr(teste$MFRS_escore, teste$QUEDA, method = oc_manual,
                             cutpoint = 6, pos_class = "1", neg_class = "0")%>%
  add_metric(list(F1_score, precision, recall, youden))
```

Fonte: dados da pesquisa.

Figura 9 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte do MFRS, tendo como métrica o índice de Youden

```
# cutpointr
library(cutpointr)

cutpoint_MFRS <- cutpointr(teste$MFRS_escore, teste$QUEDA,
                           method = maximize_boot_metric, metric = youden,
                           boot_runs = 500, pos_class = "1", neg_class = "0")%>%
  add_metric(list(F1_score, precision, recall))
```

Fonte: dados da pesquisa.

As Figuras 10, 11, 12 e 13 apresentam os códigos utilizados para determinação do melhor ponto de corte para cada modelo desenvolvido, tendo como métrica o índice de Youden,

Figura 10 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação de risco de queda com o modelo de regressão logística, tendo como métrica o índice de Youden

```
# Probabilidades
probpredRL <- predict(RL, teste, type = "prob")

probpredRL <- probpredRL$"1"

# cutpointr
library(cutpointr)

set.seed(356567)
cutpoint_RL <- cutpointr(teste, probpredRL, QUEDA, method = maximize_boot_metric,
                         metric = youden, boot_runs = 500,
                         pos_class = "1", neg_class = "0")%>%
  add_metric(list(F1_score, precision, recall))
```

Fonte: dados da pesquisa.

Figura 11 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação de risco de queda com o modelo de *Naive Bayes*, tendo como métrica o índice de Youden

```
# Probabilidades
probpredNB <- predict(NB, teste, type = "prob")

probpredNB <- probpredNB$"1"

# cutpointr
library(cutpointr)

cutpoint_NB <- cutpointr(teste, probpredNB, QUEDA, method = maximize_boot_metric,
                        metric = youden, boot_runs = 500,
                        pos_class = "1", neg_class = "0")%>%
  add_metric(list(F1_score, precision, recall))
```

Fonte: dados da pesquisa

Figura 12 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação de risco de queda com o modelo de *Random Forest*, tendo como métrica o índice de Youden

```
# Probabilidades
probpredRF <- predict(RF, teste, type = "prob")

probpredRF <- probpredRF$"1"

# cutpointr
library(cutpointr)

cutpoint_RF <- cutpointr(teste, probpredRF, QUEDA, method = maximize_boot_metric,
                        metric = youden, boot_runs = 500,
                        pos_class = "1", neg_class = "0")%>%
  add_metric(list(F1_score, precision, recall))
```

Fonte: dados da pesquisa.

Figura 13 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação de risco de queda com o modelo de *Gradient Boosting*, tendo como métrica o índice de Youden

```
# Probabilidades
probpredGB <- predict(GB, teste, type = "prob")

probpredGB <- probpredGB$"1"

# cutpointr
library(cutpointr)

cutpoint_GB <- cutpointr(teste, probpredGB, QUEDA, method = maximize_boot_metric,
                        metric = youden, boot_runs = 500,
                        pos_class = "1", neg_class = "0")%>%
  add_metric(list(F1_score, precision, recall))
```

Fonte: dados da pesquisa.

Nos modelos criados para a população e para o subgrupo de idosos, a métrica selecionada foi a *sens constrain*, do pacote *cutpointr*, que maximiza a sensibilidade dado um valor mínimo de especificidade. Optou-se por essa métrica porque, quanto maior a sensibilidade, menor a probabilidade de um paciente de risco ser classificado como sem risco.

A validade preditiva dos modelos foi analisada pela sensibilidade, especificidade, precisão, escore F1 e Curva ROC (*Receiving Operating Characteristic*). A sensibilidade é a proporção de verdadeiros positivos, o resultado era positivo e o modelo identificou como positivo. A especificidade é a proporção de verdadeiros negativos. A curva ROC ilustra a relação entre a sensibilidade e especificidade do modelo. A curva ROC pode ser interpretada por meio do cálculo da área sob a curva (AUC). A área sob a curva apresenta a probabilidade de uma amostra aleatória ser classificada corretamente por cada modelo (SIDEY-GIBBONS; SIDEY-GIBBONS, 2019). Um exemplo do código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação do risco de quedas com base no modelo *Gradient Boosting*, para a população, com as variáveis medicamentos, tendo como métrica a *sens constrain*, encontram-se na Figura 14. Para a identificação do melhor ponto de corte para os demais modelos, basta inserir outro modelo.

Figura 14 - Código utilizado para identificação do melhor ponto de corte para a classificação do risco de quedas com base no modelo *Gradient Boosting*, para a população, com as variáveis medicamentos, tendo como métrica a *sens constrain*

```
# Probabilidades
probpredGB <- predict(GB, teste, type = "prob")

probpredGB <- probpredGB$"1"

# cutpointr
library(cutpointr)

cutpoint_GB <- cutpointr(teste,probpredGB, Queda, method = maximize_boot_metric,
                        metric = sens_constrain, boot_runs = 500,
                        pos_class = "1", neg_class = "0")%>%
  add_metric(list(F1_score, precision, recall, youden))
```

Fonte: dados da pesquisa.

6.7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (ANEXO A) e está vinculado ao projeto de doutorado intitulado “Detecção automática de eventos adversos utilizando processamento de linguagem natural nos prontuários eletrônicos de um hospital terciário”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAEE: 71571717.7.0000.5530) (ANEXO B). A privacidade dos dados foi preservada e as informações foram utilizadas única e exclusivamente para o presente projeto. Os riscos com a execução deste projeto estão relacionados com a exposição de dados sigilosos do prontuário dos pacientes. No entanto, os pesquisadores assinaram o termo de compromisso com a utilização de dados (ANEXO C), comprometendo-se e responsabilizando-se pelo

manuseio e guarda das informações, com o objetivo exclusivo da análise proposta e sigilo absoluto quanto à identificação dos pacientes e profissionais envolvidos. Os benefícios esperados estão relacionados ao desenvolvimento de um modelo de predição que oportunize a identificação precoce do risco de quedas relacionado a medicamentos, minimizando a ocorrência deste incidente e contribuindo para o processo de trabalho dos profissionais de saúde.

7 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em quatro subseções. A seção 7.1 apresenta os resultados relacionados aos objetivos específicos de caracterização da população estudada quanto às variáveis demográficas e as relacionadas a quedas e medicamentos. A seção 7.2 apresenta os resultados relacionados ao objetivo específico de comparar a performance de modelos de aprendizado de máquina com o *Medication Fall Risk Score* (MFRS) na predição do risco de queda relacionado aos medicamentos prescritos em adultos e idosos hospitalizados. A seção 7.3 apresenta os resultados dos modelos desenvolvidos com base em todos os medicamentos prescritos e a seção 7.4 apresenta um modelo de predição de quedas com base nos medicamentos prescritos para idosos.

7.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA QUANTO ÀS VARIÁVEIS IDADE, QUEDAS E MEDICAMENTOS

A população foi composta por 9.037 pacientes adultos e idosos internados no ano de 2016 em um hospital público de grande porte de Porto Alegre. Desses, 4,9% (n = 442) compuseram o grupo quedas e 95,1% (n = 8.595), o grupo não quedas. As variáveis contínuas (idade e número de medicamentos prescritos) estão apresentadas na Tabela 1, por meio da mediana e amplitude, em função da assimetria da distribuição dos dados (Kolmogorov-Smirnov < 0,001).

Tabela 1 - Caracterização da população total e por grupos quedas e não quedas em relação à idade e número de medicamentos prescritos. Porto Alegre, 2016. N = 9.037

Variáveis	Quedas (n = 442)		Não quedas (n = 8.595)		Total (N = 9.037)	
	Mediana	Amplitude	Mediana	Amplitude	Mediana	Amplitude
Idade	65	18 – 90	60	18 – 101	61	18 – 101
Número de medicamentos	12	3 – 24	10	1 – 26	10	1 – 26

Fonte: Dados da pesquisa.

Na análise dos medicamentos, conforme o *Medication Fall Risk Score* (MFRS), os mesmos foram categorizados em alto risco, médio risco e baixo risco. Entre os medicamentos de risco, 24 pertenciam à categoria de alto risco, 19 pertenciam à categoria de médio risco, e três pertenciam à categoria de baixo risco. A mediana do *Medication Fall Risk Score* foi de 9 pontos (0-26). A maioria dos pacientes (83,9%) foi classificada como de alto risco para quedas

conforme o MFRS. No grupo quedas, a mediana do MFRS foi de 10 pontos (2 – 25). A Tabela 2 apresenta as frequências absolutas e relativas dos medicamentos considerados no *Medication Fall Risk Score* (MFRS) na população e conforme os grupos quedas e não quedas (BEASLEY; PATATANIAN, 2009).

Tabela 2 - Frequências absolutas e relativas dos medicamentos prescritos considerados no *Medication Fall Risk Score* na população e conforme os grupos quedas e não quedas. Porto Alegre, 2016. N = 9.037

Grau de risco	Medicamento	Quedas (n = 442)		Não quedas (n = 8.595)		Total (N = 9.037)	
		n	%	n	%	n	%
Alto Risco	Ácido Valproico	14	3,2	184	2,1	198	2,2
	Carbamazepina	14	3,2	165	1,9	179	2,0
	Clonazepam	115	26,0	870	10,1	985	10,9
	Clorpromazina	29	6,6	305	3,5	334	3,7
	Clozapina	3	0,7	12	0,1	15	0,2
	Diazepam	72	16,3	1022	11,9	1094	12,1
	Dipirona	377	85,3	7363	85,7	7741	85,7
	Fenitoína	9	2,0	145	1,7	155	1,7
	Fenobarbital	8	1,8	105	1,2	113	1,3
	Fentanila	0	0,0	265	3,1	265	2,9
	Flunitrazepam	0	0,0	14	0,2	14	0,2
	Gabapentina	6	1,4	57	0,7	63	0,7
	Haloperidol	62	14,0	592	6,9	654	7,2
	Levomepromazina	1	0,2	23	0,3	24	0,3
	Metadona	7	1,6	71	0,8	78	0,9
	Midazolam	3	0,7	256	3,0	259	2,9
	Morfina	165	37,3	2926	34,0	3091	34,2
	Olanzapina	6	1,4	42	0,5	48	0,5
	Paracetamol Codeína	32	7,2	714	8,3	746	8,3
	Paracetamol	188	42,5	3538	41,2	3727	41,2
Petidina Meperidina	0	0,0	4	0,0	4	0,0	
Risperidona	11	2,5	181	2,1	192	2,1	

Médio Risco	Topiramato	0	0,0	8	0,1	8	0,1	
	Tramadol	13	2,9	307	3,6	320	3,5	
	Amiodarona	4	0,9	128	1,5	132	1,5	
	Amitriptilina	49	11,1	399	4,6	448	5,0	
	Atenolol	16	3,6	364	4,2	380	4,2	
	Captopril	78	17,6	1536	17,9	1614	17,9	
	Carvedilol	18	4,1	267	3,1	285	3,2	
	Clonidina	35	7,9	749	8,7	784	8,7	
	Digoxina	12	2,7	184	2,1	196	2,2	
	Dobutamina	0	0,0	7	0,1	7	0,1	
	Doxazosina	18	4,1	231	2,7	249	2,8	
	Enalapril	99	22,4	1538	17,9	1637	18,1	
	Fluoxetina	41	9,3	475	5,5	516	5,7	
	Hidralazina	24	5,4	396	4,6	420	4,6	
	Imipramina	0	0,0	26	0,3	26	0,3	
	Baixo Risco	Lanatosídeo Deslanosídeo	2	0,5	39	0,5	41	0,5
		Metildopa	1	0,2	84	1,0	85	0,9
Metoprolol		90	20,4	1221	14,2	1311	14,5	
Nitroprussiato de Sódio		0	0,0	17	0,2	17	0,2	
Propranolol		11	2,5	306	3,6	317	3,5	
Verapamil		3	0,7	78	1,5	81	0,9	
Baixo Risco	Espironolactona	23	5,2	280	3,3	303	3,4	
	Furosemida	89	20,1	1429	16,6	1518	16,8	
	Hidroclorotiazida	33	7,5	802	9,3	835	9,2	

Fonte: dados da pesquisa.

Foram analisados os medicamentos prescritos conforme grupos e total. A Tabela 3 apresenta as frequências absolutas e relativas dos medicamentos mais prescritos (presentes em até 10% das prescrições) e das prescrições com até três medicamentos, quatro a nove medicamentos (polifarmácia) e 10 ou mais medicamentos (hiperpolifarmácia).

Tabela 3 - Frequências absolutas e relativas dos medicamentos presentes em até 10% das prescrições, prescrições com até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia. Porto Alegre, 2016. N = 9.037

Variáveis	Quedas (N = 442)		Não quedas (N = 8.595)		Total (N = 9.037)	
	n	%	n	%	N	%
Código ATC* - Medicamento						
N02BB02 – Dipirona	378	85,5	7.364	85,7	7.742	85,7
A03FA01 – Metoclopramida	380	86,0	7.203	83,8	7.583	83,9
B01AB01 – Heparina	319	72,2	6247	72,7	6.566	72,7
A02BC01 – Omeprazol	226	51,1	4030	46,9	4.256	47,1
N02BE01 – Paracetamol	189	42,8	3538	41,2	3.727	41,2
A10AB01 - Insulina humana regular	217	49,1	3480	40,5	3.697	40,9
B05BA03 – Glicose	216	48,9	3471	40,4	3.687	40,8
N02AA01 – Morfina	165	37,3	2926	34,0	3.091	34,2
B01AC06 – Ácido acetilsalicílico	159	36,0	2252	26,2	2.411	26,7
B05XA03 – Cloreto de sódio	117	26,5	1722	20,0	1.839	20,4
A04AA01 – Ondansetrona	83	18,8	1719	20,0	1.802	19,9
C10AA03 – Pravastatina	110	24,9	1632	19,0	1.742	19,3
C09AA02 – Enalapril	99	22,4	1538	17,9	1.637	18,1
C09AA01 – Captopril	78	17,7	1536	17,9	1.614	17,9
C03CA01 – Furosemida	89	20,1	1429	16,6	1.518	16,8
C07AB02 – Metoprolol	90	20,4	1221	14,2	1.311	14,5
J01CR05 – Piperacilina Tazobactam	-	-	1204	14,0	1.247	13,8
A10AC01 – Insulina humana NPH	66	14,9	1089	12,7	1.155	12,8
A03BB01 – Hioscina butilbrometo de escopolamina	-	-	1081	12,6	1.112	12,3
N05BA01 – Diazepam	72	16,3	1022	11,9	1.094	12,1
A06AD11 – Lactulose	65	14,7	1020	11,9	1.085	12,0
C08CA01 – Anlodipino	62	14,0	1010	11,8	1.072	11,9
C10AA05 – Atorvastatina	70	15,8	979	11,4	1.049	11,6
N03AE01 – Clonazepam	115	26,0	870	10,1	985	10,9
N05AD01 – Haloperidol	62	14,0	-	-	-	-
N06AA09 – Amitriptilina	49	11,1	-	-	-	-
R05DA04 – Codeína	49	11,1	-	-	-	-
Número de medicamentos prescritos						
Até 3 medicamentos	1	0,2	92	1,1	93	1,0
Polifarmácia (4 a 9 medicamentos)	130	29,4	3827	44,5	3.957	43,8
Hiperpolifarmácia (≥ 10 medicamentos)	311	70,4	4676	54,4	4.987	55,2

* Anatomic Therapeutic Chemical (ATC).

Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 4 apresenta as frequências absolutas e relativas das classes medicamentosas mais frequentes (presentes em até 10% das prescrições).

Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas das classes medicamentosas presentes em até 10% das prescrições. Porto Alegre, 2016. N= 9.073

Classificação ATC* - Classes medicamentosas	Quedas (N = 442)		Não quedas (N = 8.595)		Total (N = 9.037)	
	n	%	n	%	N	%
N02B – Other analgesics and antipyretics	424	95,9	8363	97,3	8787	97,2
A03F – Propulsives	382	86,4	7227	84,1	7609	84,2
B01A – Antithrombotic agents	380	86,0	7002	81,5	7382	81,7
B05X – I.V. solution additives	274	62,0	4468	52,0	4742	52,5
A02B – Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)	245	55,4	4442	51,7	4687	51,9
N02A – Opioids	187	42,3	3590	41,8	3777	41,8
A10A – Insulins and analogues	218	49,3	3519	40,9	3737	41,4
C09A – ACE inhibitors, plain	170	38,5	2913	33,9	3083	34,1
C10A – Lipid modifying agents, plain	180	40,7	2623	30,5	2803	31,0
C07A – Beta blocking agents	134	30,3	2154	25,1	2288	25,3
J01C – Beta-lactam antibacterials, penicillins	84	19,0	2104	24,5	2188	24,2
A06A – Drugs for constipation	99	22,4	1897	22,1	1996	22,1
A04A – Antiemetics and antinauseants	83	18,8	1719	20,0	1802	19,9
N03A – Antiepileptics	154	34,8	1373	16,0	1527	16,9
C03C – High-ceiling diuretics	89	20,1	1429	16,6	1518	16,8
J01D – Other beta-lactam antibacterials	-	-	1287	15,0	1343	14,9
H02A – Corticosteroids for systemic use, plain	74	16,7	1237	14,4	1311	14,5
C08C – Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	66	14,9	1187	13,8	1253	13,9
A03B – Belladonna and derivates, plain	-	-	1088	12,7	1119	12,4
N05B – Anxiolytics	72	16,3	1022	11,9	1094	12,1
N05A – Antipsychotics	91	20,6	963	11,2	1054	11,7
J01X – Other antibacterials	56	12,7	966	11,2	1022	11,3
N06A – Antidepressants	78	17,7	-	-	905	10,0
C01D – Vasodilators used in cardiac diseases	58	13,1	-	-	-	-
R05D – Cough suppressants, excl. combinations with expectorants	49	11,1	-	-	-	-
R06A - Antihistamines for systemic use	47	10,6	-	-	-	-

* Anatomic Therapeutic Chemical (ATC).

Fonte: Dados da pesquisa.

As variáveis também foram analisadas em um subconjunto de dados somente com idosos (idade ≥ 60 anos). Pertenciam à faixa etária de 60 anos ou mais, aproximadamente, 52,8% (n = 4.768) dos pacientes. Entre os caidores, 64,9% (n = 287) eram idosos. A amostra de idosos abrangiu 4.768 pacientes, sendo 6% (n = 287) do grupo quedas e 94% (n = 4.481) do grupo não quedas. As variáveis idade e número de medicamentos prescritos estão apresentadas na Tabela 5, por meio da mediana e amplitude, em função da assimetria da distribuição dos dados (Kolmogorov-Smirnov $< 0,005$).

Tabela 5 - Caracterização da amostra de idosos total e por grupos quedas e não quedas em relação à idade e número de medicamentos prescritos. Porto Alegre, 2016. n = 4.768

Variáveis	Quedas (n = 287)		Não quedas (n = 4.481)		Total (n = 4.768)	
	Mediana	Amplitude	Mediana	Amplitude	Mediana	Amplitude
Idade	71	60 - 90	71	60 - 101	71	60 - 101
Número de medicamentos	12	3 - 24	11	2 - 26	11	2 - 26

Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 6 apresenta as frequências absolutas e relativas dos medicamentos mais prescritos para os pacientes idosos (presentes em até 10% das prescrições) e das prescrições com até três medicamentos, quatro a nove medicamentos (polifarmácia) e acima de 10 medicamentos (hiperpolifarmácia).

Tabela 6 - Frequências absolutas e relativas dos medicamentos presentes em até 10% das prescrições dos pacientes idosos, prescrições com até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia. Porto Alegre, 2016. n = 4.768

Variáveis	Quedas (n = 287)		Não quedas (n = 4.481)		Total (n = 4.768)	
	n	%	n	%	n	%
	Código ATC* - Medicamento					
N02BB02 – Dipirona	202	70,4	3848	85,9	4093	85,8
A03FA01 – Metoclopramida	201	70,0	3794	84,7	4036	84,7
B01AB01 – Heparina	174	60,6	3528	78,7	3738	78,4
A02BC01 – Omeprazol	135	47,0	2358	52,6	2521	52,9
A10AB01 - Insulina humana regular	134	46,7	2321	51,8	2480	52,0
B05X – Glicose	117	40,8	2204	49,2	2351	49,3
N02BE01 – Paracetamol	102	35,5	1716	38,3	1839	38,6
B01AC06 - Ácido acetilsalicílico	111	38,7	1667	37,2	1801	37,8
N02AA01 – Morfina	89	31,0	1469	32,8	1576	33,1
C10AA03 – Pravastatina	83	28,9	1239	27,7	1332	27,9
C09AA02 – Enalapril	71	24,7	1070	23,9	1153	24,2
C03CA01 – Furosemida	57	19,9	991	22,1	1057	22,2
B05XA03 - Cloreto de sódio	56	19,5	952	21,3	1023	21,5
C07AB02 – Metoprolol	70	24,4	924	20,6	1006	21,1
C09AA01 – Captopril	50	17,4	920	20,5	981	20,6
A04AA01 – Ondansetrona	35	12,2	816	18,2	864	18,1
C10AA05 – Atorvastatina	52	18,1	736	16,4	798	16,7
A10AC01 - Insulina humana NPH	50	17,4	708	15,8	762	16,0
C08CA01 – Anlodipino	43	15,0	682	15,2	733	15,4
J01CR05 - Piperacilina Tazobactam	-	-	700	15,6	722	15,1
A06AD11 – Lactulose	35	12,2	584	13,0	622	13,1
C03AA03 – Hidroclorotiazida	-	-	559	12,5	582	12,2
C09CA01 – Losartan	-	-	533	11,9	554	11,6
N05BA01 – Diazepam	30	10,5	485	10,8	526	11,0
N03AE01 – Clonazepam	68	23,7	-	-	511	10,7

C02AC01 – Clonidina	-	-	460	10,3	486	10,2
N05AD01 – Haloperidol	34	11,9	-	-	-	-
R05DA04 – Codeína	32	11,2	-	-	-	-
Número de medicamentos prescritos						
Até 3 medicamentos	1	0,4	19	0,4	20	0,4
Polifarmácia (4 a 9 medicamentos)	72	25,1	1.595	35,6	1.667	35,0
Hiperpolifarmácia (≥ 10 medicamentos)	214	74,6	2.867	64,0	3.081	64,6

* Anatomic Therapeutic Chemical (ATC).

Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 7 apresenta as frequências absolutas e relativas das classes medicamentosas mais frequentes (presentes em até 10% das prescrições) nas prescrições dos pacientes idosos.

Tabela 7 - Frequências absolutas e relativas das classes medicamentosas presentes em até 10% das prescrições dos pacientes idosos. Porto Alegre, 2016. n = 4.768

Classificação ATC* - Classes medicamentosas	Quedas (n = 287)		Não quedas (n = 4.481)		Total (n = 4.768)	
	n	%	n	%	N	%
N02B – Other analgesics and antipyretics	225	78,4	4374	97,6	4646	97,4
B01A – Antithrombotic agents	218	76,0	4003	89,3	4266	89,5
A03F – Propulsives	202	70,4	3806	84,9	4049	84,9
B05X – I.V. solution additives	138	48,1	2681	59,8	2858	59,9
A02B – Durgs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)	142	49,5	258	5,8	2760	57,9
A10A – Insulins and analogues	134	46,7	2340	52,2	2500	52,4
C10A – Lipid modifying agents, plain	135	47,0	1980	44,2	2135	44,8
C09A – ACE inhibitors, plain	116	40,4	1890	42,2	2029	42,6
N02A – Opioids	97	33,8	1790	40,0	1907	40,0
C07A – Beta blocking agents	96	33,5	1542	34,4	1656	34,7
J01C – Beta-lactam antibacterials, penicillins	45	15,7	116	2,6	1230	25,8
A06A – Drugs for constipation	52	18,1	1053	23,5	1114	23,4
C03C – High-ceiling diuretics	57	19,9	991	22,1	1057	22,2
A04A – Antiemetics and antinauseants	35	12,2	816	18,2	864	18,1
C08C – Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	45	15,7	739	16,5	794	16,7
J01D – Other beta-lactam antibacterials	32	11,2	702	15,7	743	15,6
N03A – Antiepileptics	84	29,3	640	14,3	735	15,4
H02A – Corticosteroids for systemic use, plain	33	11,5	681	15,2	719	15,1
C03A – Low Ceiling Diuretics Thiazides	-	-	559	12,5	582	12,2
J01X – Other antibacterials	31	10,8	530	11,8	566	11,9
C09C – Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs), plain	-	-	533	11,9	554	11,6
N05A – Antipsychotics	49	17,1	484	10,8	541	11,4
N05B – Anxiolytics	30	10,5	485	10,8	526	11,0
C01D – Vasodilators used in cardiac diseases	40	13,9	467	10,4	519	10,9
C02A – Antiadrenergic Agents Centrally Acting	-	-	463	10,3	490	10,3

N06A – Antidepressants	40	13,9	-	-	-	-
R05D – Cough suppressants, excl. combinations with expectorants	32	11,2	-	-	-	-

* Anatomic Therapeutic Chemical (ATC).

Fonte: Dados da pesquisa.

7.2 COMPARAÇÃO DA PERFORMANCE DE MODELOS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA E O *MEDICATION FALL RISK SCORE* (MFRS)

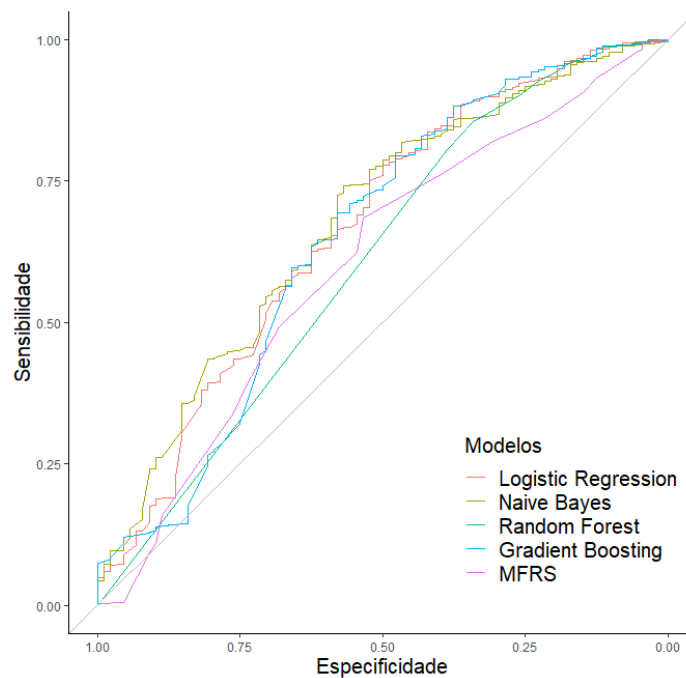
Os quatro algoritmos foram treinados e, quando testados, o modelo que apresentou melhor performance foi o *Naive Bayes*. Os modelos baseados no MFRS foram gerados com o ponto de corte 6, recomendado pelos autores (BEASLEY; PATATANIAN, 2009), e 11, o melhor ponto de corte para a maximização do índice de Youden. Os resultados relacionados aos modelos são apresentados na Tabela 8 e na Figura 15. A Tabela 8 apresenta as métricas para análise da performance do modelo, conforme o índice de Youden, AUC, sensibilidade e especificidade, e a Figura 15 apresenta as curvas ROC dos modelos gerados a partir dos algoritmos e do MFRS.

Tabela 8 - Área sob a curva (AUC), índice de Youden, sensibilidade e especificidade dos modelos de aprendizado de máquina e do MFRS com os dois pontos de corte aplicados. Porto Alegre, 2016. n =1.807

Modelo	Youden	AUC	Precisão	Sensibilidade	Especificidade
<i>Logistic Regression</i>	0,267	0,666	0,104	0,477	0,789
<i>Naive Bayes</i>	0,274	0,678	0,097	0,523	0,752
<i>Random Forest</i>	0,196	0,607	0,108	0,341	0,855
<i>Gradient Boosting</i>	0,260	0,656	0,091	0,534	0,726
<i>Medication Fall Risk Score - MFRS (ponto de corte = 11)</i>	0,218	0,603	0,080	0,534	0,684
<i>Medication Fall Risk Score - MFRS (ponto de corte = 6)</i>	0,045	0,603	0,051	0,886	0,159

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 15 - Curvas ROC dos modelos gerados a partir dos algoritmos e do MFRS. Porto Alegre, 2016. n = 1.807



Fonte: dados da pesquisa.

O Apêndice C apresenta o artigo submetido relacionado aos resultados apresentados nesta seção. O Anexo D apresenta a confirmação de submissão do artigo para uma revista científica.

7.3 MODELOS DE PREDIÇÃO DE QUEDAS COM BASE NOS MEDICAMENTOS E CLASSES PRESCRITOS PARA ADULTOS E IDOSOS HOSPITALIZADOS

Os resultados são apresentados na Tabela 9 e nas Figuras 16 e 17. A Tabela 10 apresenta as métricas score F1, AUC, sensibilidade e especificidade. A Figura 16 apresenta as curvas ROC dos modelos de predição com base nos medicamentos, e a Figura 17 apresenta as curvas ROC dos modelos de predição com base nas classes medicamentosas.

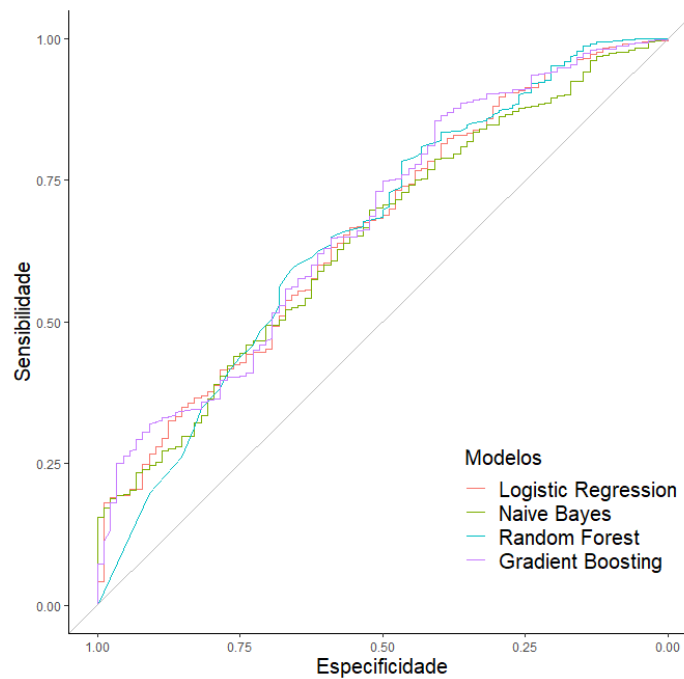
Tabela 9 - Score F1, AUC, sensibilidade e especificidade dos modelos de predição de risco de quedas com base nos medicamentos e classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 1.807

Modelo	F1	AUC	Precisão	Sensibilidade	Especificidade
Modelos medicamentos					
<i>Logistic Regression</i>	0,121	0,660	0.067	0,671	0,520
<i>Naive Bayes</i>	0,120	0,647	0.066	0,659	0,524
<i>Random Forest</i>	0,129	0,657	0.071	0,682	0,543

<i>Gradient Boosting</i>	0,124	0,675	0,068	0,682	0,522
Modelos	classes				
medicamentosas					
<i>Logistic Regression</i>	0,130	0,677	0,071	0,739	0,505
<i>Naive Bayes</i>	0,121	0,640	0,066	0,682	0,509
<i>Random Forest</i>	0,130	0,674	0,072	0,705	0,533
<i>Gradient Boosting</i>	0,130	0,682	0,071	0,727	0,515

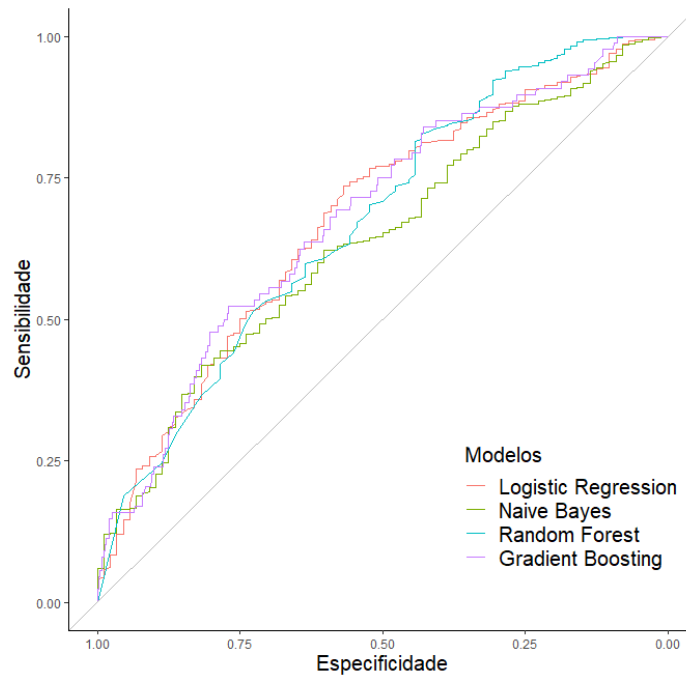
Fonte: dados da pesquisa.

Figura 16 - Curvas ROC dos modelos de predição do risco de queda com base nos medicamentos. Porto Alegre, 2016. n = 1.807



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 17 - Curvas ROC dos modelos de predição do risco de queda com base nas classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 1.807



Fonte: dados da pesquisa.

As Tabelas 10 e 11 apresentam a importância relativa (IR) das principais variáveis (IR > 15%) conforme os modelos que apresentaram melhor performance na análise dos medicamentos e das classes medicamentosas. A importância relativa de todos os medicamentos e de todas as classes é apresentada nos Apêndices D e E.

Tabela 10 - Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Clonazepam	100
Alopurinol	56,6
Fluoxetina	45,3
Amitriptilina	44,9
Haloperidol	38,3
Risperidona	36,7
Ipratrópio	34,2
Doxazosina	33,4
Ácido Acetilsalicílico	26,2
Prometazina	25,2

Poliestirenosulfonato de Cálcio	24,3
Hiperpolifarmácia	24,2
Insulina Humana Regular	23
Loperamida	22,9
Albendazol	21,9
Carbamazepina	21,3
Tiamina Vitamina B1	20,4
Ácido Folínico	19,2
Tenofovir Lamivudina	16,4
Hidrocortizona	15,3

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 11 - Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Antiepileptics	100
Antigout preparations	72,4
Antipsychotics	58,3
Antidepressants	52,5
Antipropulsives	39,2
Lipid modifying agents, plain	31,7
Antiadrenergic agents, peripherally acting	29,6
All other therapeutic products	27,1
Insulins and analogues	25,4
Hiperpolifarmácia	24,6
I.V. solutions	24,3
Beta blocking agents	23,7
Beta-lactam antibacterials, penicillins	21,9
Macrolides, lincosamides and streptogramins	21,9
Direct acting antivirals	20,6
Vasodilators used in cardiac diseases	20,4
Ace inhibitors, plain	17,1
Other plain vitamin preparations	17

Antihistamínicos para uso sistêmico	16,2
Potássio-sparing agents	15,9
Polifarmácia	15

Fonte: dados da pesquisa

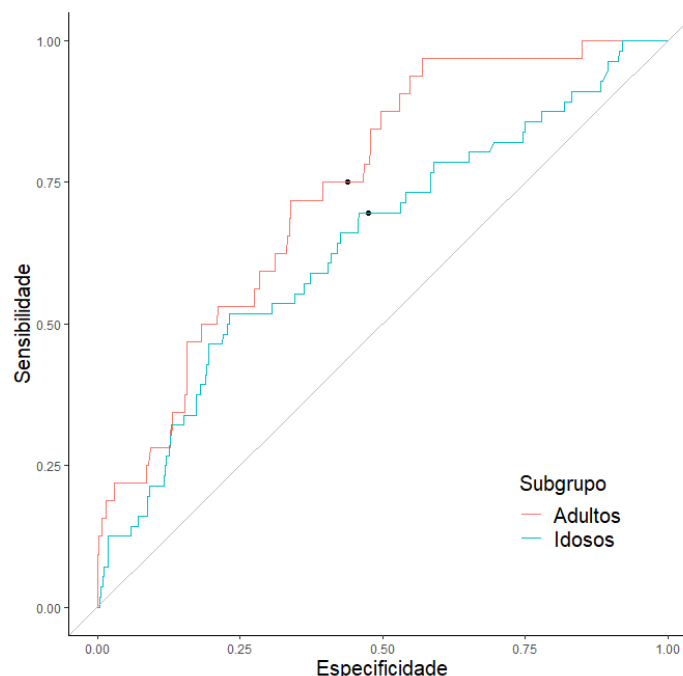
Os subgrupos adultos (idade < 60 anos) e idosos (idade \geq 60 anos) foram analisados no modelo desenvolvido por meio do algoritmo *Gradient Boosting*, com base nas classes medicamentosas, por ter apresentado melhor performance. Os resultados por subgrupo são apresentados na Tabela 12 e na Figura 18.

Tabela 12 - Escore F1, AUC, sensibilidade e especificidade por subgrupo do modelo de predição do risco de queda desenvolvido por meio do algoritmo *Gradient Boosting*, com base nas classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 1.807

Subgrupo	F1	AUC	Precisão	Sensibilidade	Especificidade
Adultos	0.114	0.743	0.062	0.750	0.561
Idosos	0.151	0.644	0.085	0.696	0.525

Fonte: dados da pesquisa.

Figura 18 - Curvas ROC do modelo de predição do risco de queda desenvolvido por meio do algoritmo *Gradient Boosting*, com base nos medicamentos. Porto Alegre, 2016. n = 1.807



Fonte: dados da pesquisa.

O melhor modelo apresentou uma queda na performance quando aplicado ao subgrupo de idosos. Portanto, optou-se por desenvolver um modelo específico para essa amostra.

7.4 MODELO DE PREDIÇÃO DE QUEDAS COM BASE NOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS PARA IDOSOS HOSPITALIZADOS

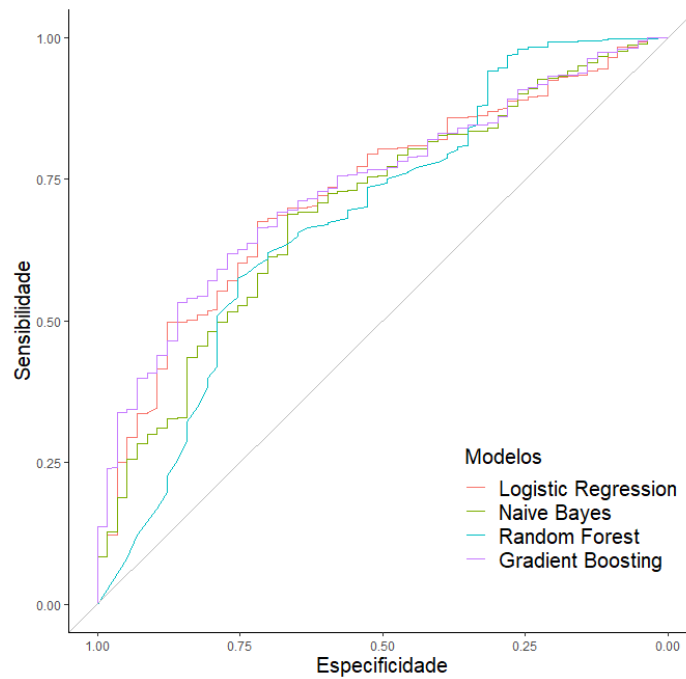
Os resultados relacionados aos modelos desenvolvidos para os idosos são apresentados na Tabela 13 e nas Figuras 19 e 20. A Tabela 13 apresenta as métricas score F1, AUC, sensibilidade e especificidade. A Figura 19 apresenta as curvas ROC dos modelos de predição com base nos medicamentos, e a Figura 20 apresenta as curvas ROC dos modelos de predição com base nas classes medicamentosas.

Tabela 13 - Escore F1, AUC, sensibilidade e especificidade dos modelos de predição de risco de quedas para idosos com base nos medicamentos e classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 953

Modelo	F1	AUC	Precisão	Sensibilidade	Especificidade
Modelos medicamentos					
<i>Logistic Regression</i>	0,171	0,726	0,096	0,790	0,527
<i>Naive Bayes</i>	0,163	0,698	0,092	0,754	0,523
<i>Random Forest</i>	0,169	0,684	0,095	0,754	0,555
<i>Gradient Boosting</i>	0,184	0,736	0,103	0,860	0,522
Modelos classes medicamentosas					
<i>Logistic Regression</i>	0,169	0,716	0,094	0,790	0,518
<i>Naive Bayes</i>	0,152	0,689	0,085	0,702	0,520
<i>Random Forest</i>	0,150	0,664	0,085	0,667	0,541
<i>Gradient Boosting</i>	0,163	0,703	0,092	0,737	0,537

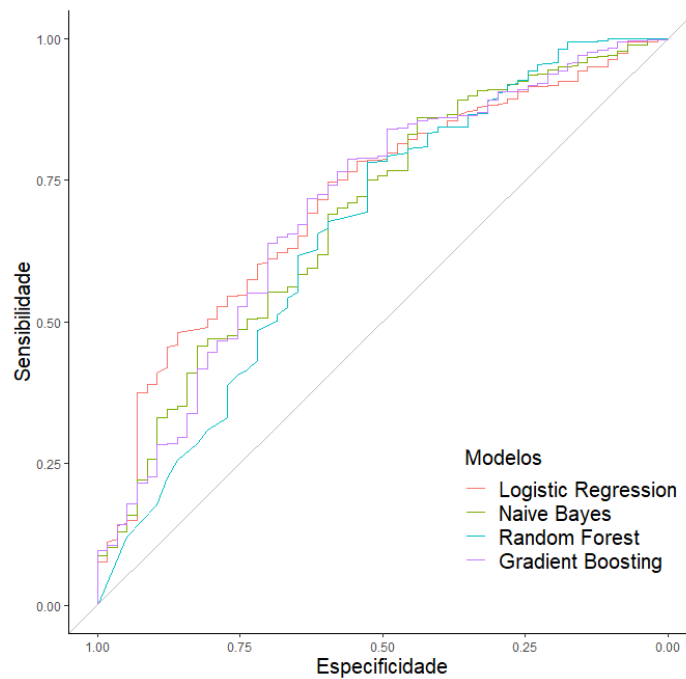
Fonte: dados da pesquisa.

Figura 19 - Curvas ROC dos modelos de predição do risco de queda para idosos com base nos medicamentos. Porto Alegre, 2016. n = 953



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 20 - Curvas ROC dos modelos de predição do risco de queda para idosos com base nas classes medicamentosas. Porto Alegre, 2016. n = 953



Fonte: dados da pesquisa.

As Tabelas 14 e 15 apresentam a importância relativa (IR) das principais variáveis (IR > 15%) conforme os modelos dos idosos que apresentaram melhor performance na análise dos

medicamentos e das classes medicamentosas. A importância relativa de todos os medicamentos e de todas as classes é apresentada nos Apêndices F e G.

Tabela 14 - Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Medicamento	Importância Relativa
Clonazepam	100,0
Haloperidol	61,9
Varfarina	57,1
Fluoxetina	48,7
Anlodipino	46,2
Alopurinol	43,6
Enalapril	42,9
Isossorbida Dinitrato	39,6
Amitriptilina	38,0
Heparina	36,7
Morfina	36,4
Paracetamol	36,1
Cloreto de sódio	35,6
Glicose	31,9
Ácido Acetilsalicílico	30,4
Cloreto de Sódio	30,1
Omeprazol	29,3
Tiamina Vitamina B1	29,1
Metoprolol	28,1
Doxazosina	27,7
Insulina Humana NPH	26,7
Captopril	25,8
Furosemida	25,8
Loperamida	25,0
Sulfato Ferroso	23,9
Glicose e Cloreto de Sódio	23,7
Amoxicilina Clavulanato	23,6

Pravastatina	23,6
Hidroclorotiazida	23,5
Diazepam	22,8
Ácido Fólico	22,2
Insulina Humana Regular	21,4
Prometazina	20,8
Codeína	20,0
Enoxaparina	19,2
Piperacilina Tazobactam	18,0
Atorvastina	17,9
Lactulose	17,0
Polimixina B	16,8
Ondansetrona	15,7

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 15 - Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Logistic Regression*

Variáveis	Importância Relativa
Hypnotics and sedatives	100,0
Antiepileptics	96,2
Antigout preparations	92,2
Sulfonamides and trimethoprim	81,1
Iron preparations	79,4
Other analgesics and antipyretics	64,9
Antipropulsives	60,2
Cardiac stimulants excl. Cardiac glycosides	49,9
Antipsychotics	48,0
Vasodilators used in cardiac diseases	41,6
Antidepressants	36,3
Calcium	33,1
Angiotensin II receptor blockers (arbs), plain	32,3
Macrolides, lincosamides and streptogramins	30,9
Potassium-sparing agents	29,9

Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants	29,0
Vitamin B1, plain and in combination with vitamin B6 and B12	27,5
Thyroid preparations	26,7
Vitamin B-complex, incl. Combinations	25,0
Low-ceiling diuretics, thiazides	24,6
Cough suppressants, excl. Combinations with expectorants	23,3
Anticholinergic agents	22,6
Antithrombotic agents	19,9
Antihistamines for systemic use	18,6
Beta-lactam antibacterials, penicillins	15,1

Fonte: dados da pesquisa

8 DISCUSSÃO

A maioria da população pertencia à faixa etária de 60 anos ou mais. Esses resultados vão ao encontro do crescente envelhecimento populacional evidenciado pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a) e pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2021). A mediana da idade no grupo queda foi maior em relação ao grupo não queda. Outros estudos encontraram resultados semelhantes (DE GROOT; AL-FATTAL; SANDVEN, 2020; DE SOUZA; MAESTRI; RÖHSIG; LORENZINI *et al.*, 2019; SATO; HASE; OSAKA; SAIRYO *et al.*, 2018). Outro estudo, assim como a presente investigação, identificou a mediana de 9 pontos na população, conforme o *Medication Fall Risk Score* (YAZDANI; HALL, 2017). Da mesma forma, a mediana entre os caídores foi maior em relação aos não caídores (YAZDANI; HALL, 2017).

Alguns medicamentos e classes prescritos com maior frequência, tanto no grupo queda, quanto no grupo não queda, podem ser prescritos como “se necessário”. Portanto, a análise relacionada a esses medicamentos deve ser cautelosa. A polifarmácia e a hiperpolifarmácia foram identificadas frequentemente. Um estudo de caso-controle identificou polifarmácia (cinco ou mais medicamentos em uso) em 85% dos participantes que tiveram queda e em 80% dos participantes que não caíram (NAJAFPOUR; GODARZI; ARAB; YASERI, 2019).

No grupo quedas, 64,9% dos participantes eram idosos. A polifarmácia foi identificada frequentemente, nos idosos caídores, e o percentual de idosos caídores com 10 ou mais medicamentos prescritos foi ainda maior. A polifarmácia revelou-se comum em idosos em outros dois estudos, apesar de os autores adotarem definições diferentes, como o uso de cinco ou mais e 10 ou mais medicamentos (SGANGA; VETRANO; VOLPATO; CHERUBINI *et al.*, 2014; VETRANO; LANDI; DE BUYSER; CARFÌ *et al.*, 2014).

O uso do *Medication Fall Risk Score* resultou em uma área sob a curva ROC de 0.603. Utilizando o ponto de corte de 6 pontos, especificado pelos autores do escore, o índice de Youden resultou em 0.045, chegando ao máximo de 0.218 com o valor do ponto de corte igual a 11. Estudo que avaliou a validade preditiva do MFRS identificou o índice de Youden igual a 0.156, quando o ponto de corte foi o definido pelos autores do escore (YAZDANI; HALL, 2017). No presente estudo, o melhor ponto de corte para maximização do índice de Youden também foi de 11 pontos, aumentando essa métrica para 0.259.

O *Medication Fall Risk Score*, apesar de apresentar baixa capacidade discriminatória, foi desenvolvido com o objetivo de ser um complemento a outras formas de avaliação do risco

de quedas (YAZDANI; HALL, 2017). Quando aplicado em conjunto com a *Morse Fall Scale* (escala de avaliação do risco de queda), apresentou melhor performance em relação ao uso da *Morse Fall Scale* individualmente. O MFRS, entretanto, é limitado a algumas classes medicamentosas. Relaxantes musculares, quimioterápicos, insulina e medicamentos oftalmológicos, identificados como fatores de risco em outros estudos, não são incluídos (INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS, 2017a; MALY; DOSEDEL; KUBENA; MALA-LADOVA *et al.*, 2020; NAJAFPOUR; GODARZI; ARAB; YASERI, 2019; O'NEIL; KRAUSS; BETTALE; KESSELS *et al.*, 2018).

Quando os mesmos medicamentos aplicados para cálculo do MFRS foram analisados nos quatro algoritmos de aprendizado de máquina, o que apresentou melhor performance foi o modelo desenvolvido por meio do algoritmo *Naive Bayes*. A área sob a curva ROC foi 0.678 e o índice de Youden alcançado foi 0.274, superando os respectivos escores de 0.603 e 0.218. O resultado do algoritmo *Naive Bayes* apresentando melhor performance em relação aos dois métodos *ensemble* surpreendeu os autores. Geralmente métodos *ensemble* apresentam melhor performance preditiva (SAGI; ROKACH, 2018).

Instituições diferentes podem receber populações com características diferentes. Ferramentas de predição de risco generalizáveis podem não funcionar apropriadamente, por não atenderem às individualidades de cada instituição (YU; FAROOQ; VAN ESBROECK; FUNG *et al.*, 2015). O presente estudo comprovou que, na população estudada, um modelo construído a partir de um conjunto de dados de um hospital específico apresenta resultados melhores em relação a uma ferramenta generalizável. Dois estudos desenvolveram modelos de predição de risco de readmissão hospitalar e realizaram análise comparativa com um método amplamente utilizado para calcular o risco de readmissão. Ambos identificaram que os modelos desenvolvidos apresentaram melhor performance (TUKPAH; CAWI; WOLF; NEHORAI *et al.*, 2021; YU; FAROOQ; VAN ESBROECK; FUNG *et al.*, 2015).

Ferramentas como o *Medication Fall Risk Score* são restritas a algumas variáveis, considerando que os próprios profissionais da saúde devem avaliar e calcular o escore (OBERMEYER; EMANUEL, 2016). O crescimento do volume de dados presente em prontuários eletrônicos permite que os modelos considerem maior número de variáveis preditoras. Além disso, o preenchimento dessas ferramentas exige tempo e dedicação desses profissionais, que poderiam ser aplicados na assistência.

Atendendo o objetivo principal deste estudo, foram desenvolvidos modelos incluindo variáveis adicionais às utilizadas no *Medication Fall Risk Score*. Destacaram-se os modelos construídos a partir do algoritmo *Gradient Boosting*, tanto com os medicamentos como

variáveis, quanto com as classes medicamentosas. A importância relativa das variáveis foi analisada, entretanto, não é possível concluir quais medicamentos e classes se relacionam com os desfechos queda e não queda. Medicamentos como tramadol, fenitoína, atenolol, carvedilol e furosemida não tiveram importância no modelo desenvolvido, apesar de pertencerem a classes medicamentosas consideradas de risco por outros estudos (DE VRIES; SEPPALA; DAAMS; VAN DE GLIND *et al.*, 2018; SEPPALA; VAN DER VELDE; MASUD; BLAIN *et al.*, 2019; SEPPALA, LOTTA J.; WERMELINK, ANNE M. A. T.; DE VRIES, MAX; PLOEGMAKERS, KIMBERLEY J. *et al.*, 2018). A frequência com que esses medicamentos foram prescritos pode ter influenciado esse resultado.

Os dois modelos foram aplicados nos subgrupos adultos e idosos, apresentando diminuição da performance nos idosos. Esperava-se que os modelos apresentassem melhor performance nos idosos, por constituírem mais da metade da população e a maioria entre os participantes do grupo queda, além do maior número de medicamentos prescritos. No entanto, as quedas, por sua característica multifatorial, e o envelhecimento, por agregar também vários outros fatores, podem vir acompanhados de diversos fatores de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007; 2018a). Considerando que os melhores modelos apresentaram redução da performance nos idosos, optou-se por desenvolver modelos específicos para essa amostra.

Na amostra de idosos, o modelo que apresentou melhor performance foi o de *Logistic Regression* e incluía as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia. A performance desse modelo superou o melhor modelo desenvolvido para a população na amostra de idosos. Neste modelo, alguns medicamentos e classes medicamentosas tidos como de risco para queda também não foram considerados.

Modelos de predição de risco de queda foram desenvolvidos por meio de aprendizado de máquina (LEE; JIN; PIAO; LEE, 2016; LUCERO; LINDBERG; FEHLBERG; BJARNADOTTIR *et al.*, 2019; YOKOTA; OHE, 2016). Entretanto, esses modelos dependem da qualidade dos registros eletrônicos. Um estudo analisou a qualidade do registro de quedas no prontuário eletrônico em comparação com as notificações e identificou uma lacuna no registro, assim como incongruências entre os registros no sistema de notificações e no prontuário eletrônico (MACIEL; BURIN; SILVA; SANTOS *et al.*, 2020). Outros estudos identificaram falhas nos registros em prontuários eletrônicos e relataram barreiras pessoais ou organizacionais para o registro de incidentes (BANAKHAR; TAMBOSI; ASIRI; BANJAR *et al.*, 2017; PALOJOKI; MÄKELÄ; LEHTONEN; SARANTO, 2016).

O presente estudo desenvolveu e validou modelos de predição de risco de queda com base nos medicamentos prescritos passíveis de reprodução em outras instituições. As quedas são multifatoriais e somente os medicamentos foram incluídos, o que confere a principal limitação deste estudo. Entretanto, sugere-se a aplicação dos modelos como um complemento às escalas de predição de risco de queda existentes. Outra limitação é a inclusão de medicamentos prescritos, não necessariamente administrados. Não foram analisadas interações medicamentosas, somente uma prescrição por internação foi incluída e não foram incluídas as doses dos medicamentos.

9 CONCLUSÃO

Ferramentas de predição de risco que dependem da correta aplicação e registro dos profissionais requerem tempo e atenção que poderiam ser direcionados à assistência dos pacientes. Respondendo à questão de pesquisa e atendendo aos objetivos desta investigação, o desempenho dos modelos de predição construídos por meio do algoritmo *Gradient Boosting*, na maioria das vezes, foi superior. O modelo de predição desenvolvido especialmente para a população que frequenta a instituição estudada apresentou melhor performance em relação ao *Medication Fall Risk Score*. A inclusão de outros medicamentos além dos que fazem parte do MFRS melhorou ainda mais a performance dos modelos. Nesta investigação foi necessária a construção de modelos voltados exclusivamente para os idosos. O envelhecimento da população é uma realidade mundial, demandando cuidados específicos para esses indivíduos.

Modelos de predição construídos por meio de algoritmos de aprendizado de máquina podem auxiliar na identificação de riscos para aprimorar a assistência prestada aos pacientes. O trabalho dos profissionais da saúde não será substituído e o tempo despendido na aplicação de escalas pode ser direcionado a outros aspectos importantes da assistência à saúde.

Os autores identificaram a necessidade de novos estudos que analisem outros aspectos relacionados aos medicamentos, como as interações medicamentosas, doses administradas e a análise de uma série de prescrições. Ainda, sugere-se que os modelos construídos sejam aplicados e analisados como complementares às escalas de predição de quedas utilizadas nas instituições.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Relatório dos Estados - Eventos Adversos: Brasil. Brasília: ANVISA 2020.
- ALLOGHANI, M.; AL-JUMEILY, D.; MUSTAFINA, J.; HUSSAIN, A. *et al.* A Systematic Review on Supervised and Unsupervised Machine Learning Algorithms for Data Science. *In: BERRY, M.; MOHAMED, A., et al (Ed.). Supervised and Unsupervised Learning for Data Science: Springer, Cham, 2020. p. 3-21.*
- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS (ASHP). **AHFS Drug Information**. 1 ed. ASHP, 2019. 978-1585286041.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Risk Management - Principles and guidelines. NBR ISO 31000. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas 2009.
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS. Manual de Gerenciamento e Assistência ao Idoso. Recomendações dos Hospitais da Associação Nacional de Hospitais Privados – Anahp. ANAHP 2018.
- AYODELE, T. O. Types of Machine Learning Algorithms. *In: ZHANG, Y. (Ed.). New Advances in Machine Learning: InTech, 2010. p. 19-48.* Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/new-advances-in-machine-learning/types-of-machine-learning-algorithms>.
- BANAKHAR, M. A.; TAMBOSI, A. I.; ASIRI, S. A.-A.; BANJAR, Y. B. *et al.* Barriers of Reporting Errors among Nurses in a Tertiary Hospital. **Int. Journ. of Nurs. & Clin. Practices**, v.4, p. 245-251, DOI: 10.15344/2394-4978/2017/245.
- BEASLEY, B.; PATATANIAN, E. Development and Implementation of a Pharmacy Fall Prevention Program. **Hospital Pharmacy**, v.44, p. 1095-1102, Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1310/hpj4412-1095>. Acesso em: June 13, 2020.
- BERRAR, D. Cross-Validation. **Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology**, v.1, p. 542-545, DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20349-X>.
- BERRY, M. W.; MOHAMED, A. H.; YAP, B. W. **Supervised and Unsupervised Learning for Data Science**. Springer International Publishing, 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-030-22475-2>. VIII, 187 p.
- BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Gestão de Riscos e Investigação de Eventos Adversos Relacionados à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa 2017.
- BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Anexo 03: Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. Ministério da Saúde: 45 p. 2013.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n. 529, de 1o de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília, DF: Ministério da Saúde 2013a.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. RDC No 36, de 25 de julho de 2013. Brasília, DF: Ministério da Saúde 2013b.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília: Ministério da Saúde 2014.

BY THE 2019 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **J Am Geriatr Soc**, 67, n. 4, p. 674-694, 04 2019.

CHOI, Y.; STALEY, B.; HENRIKSEN, C.; XU, D. *et al.* A dynamic risk model for inpatient falls. **Am J Health Syst Pharm**, 75, n. 17, p. 1293-1303, Sep 2018.

COLLINS, G. S.; MOONS, K. G. M. Reporting of artificial intelligence prediction models. **Lancet**, 393, n. 10181, p. 1577-1579, 04 2019.

COLLINS, G. S.; REITSMA, J. B.; ALTMAN, D. G.; MOONS, K. G. M. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. **BMC Medicine**, v.13, n. 1, DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0241-z>. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-014-0241-z>. Acesso em: July 06, 2019.

DE GROOT, G. C. L.; AL-FATTAL, A.; SANDVEN, I. Falls in hospital: a case-control study. **Scand J Caring Sci**, 34, n. 2, p. 332-339, Jun 2020.

DE SOUZA, A. B.; MAESTRI, R. N.; RÖHSIG, V.; LORENZINI, E. *et al.* In-hospital falls in a large hospital in the south of Brazil: A 6-year retrospective study. **Appl Nurs Res**, 48, p. 81-87, 08 2019.

DE VRIES, M.; SEPPALA, L. J.; DAAMS, J. G.; VAN DE GLIND, E. M. M. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. **J Am Med Dir Assoc**, 19, n. 4, p. 371.e371-371.e379, 04 2018.

DYKS, D.; SADOWSKI, C. A. Interventions to Reduce Medication-Related Falls. **CGS Journal of CME**, v.5, n. 1, p. 23-31, Disponível em: <http://www.rgpeo.com/media/69639/dyks%20article.pdf>.

FRIEDMAN, J.; HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent **Journal of Statistical Software**, v.33, n. 1, p. 1-22, Disponível em: <http://www.jstatsoft.org/v33/i01/>.

GREENWELL, B.; BOEHMKE, B.; CUNNINGHAM, J.; GBM DEVELOPERS. **gbm: Generalized Boosted Regression Models**. Versão R package version 2.1.8. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. Medicamentos associados à ocorrência de quedas. Belo Horizonte: ISMP Brasil. 6: 6 p. 2017a.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. Medicamentos Potencialmente Inadequados para Idosos. Belo Horizonte, MG: ISMP-Brasil. 7: 8 p. 2017b.

JORDAN, M. I.; MITCHELL, T. M. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*, 349, n. 6245, p. 255-260, Jul 2015.

KANE, R. L.; OUSLANDER, J. G.; ABRASS, I. B.; RESNICK, B. **Fundamentos de Geriatria Clínica**. 7ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. 544 p.

KHODYAKOV, D.; OCHOA, A.; OLIVIERI-MUI, B. L.; BOUWMEESTER, C. *et al.* STOPP/START Medication Criteria Modified for US Nursing Home Setting. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.65, n. 3, p. 586-591, DOI: 10.1111/jgs.14689. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370573/pdf/nihms815154.pdf>. Acesso em: June 12, 2019.

KOBYLARZ, J.; SANTOS, H. D. P. D.; BARLETTA, H.; SILVA, M. C. D. *et al.* A Machine Learning Early Warning System: Multicenter Validation in Brazilian Hospitals *In: IEEE 33rd International Symposium on Computer Based Medical Systems (CBMS) 2020*, 2020, Disponível em: <https://arxiv.org/pdf/2006.05514.pdf>.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON, M. S. **To Err is Human: Building a Safer Health System**. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000. 978-0-309-06837-6.

KUHN, M. **caret: Classification and Regression Training**. Versão R package version 6.0-86. 2020.

LEE, J. Y.; JIN, Y.; PIAO, J.; LEE, S.-M. Development and evaluation of an automated fall risk assessment system. **Int J Qual Health Care**, 2016/02/06, v.28, n. 2, p. 175-182, DOI: 10.1093/intqhc/mzv122. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26851379>. Acesso em: Apr.

LIAW, A.; WIENER, M. Classification and Regression by randomForest. **R News**, v.2, n. 3, p. 18-22, Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/doc/Rnews/>.

LUCERO, R. J.; LINDBERG, D. S.; FEHLBERG, E. A.; BJARNADOTTIR, R. I. *et al.* A data-driven and practice-based approach to identify risk factors associated with hospital-acquired falls: Applying manual and semi- and fully-automated methods. **Int J Med Inform**, 122, p. 63-69, 02 2019.

LUO, W.; PHUNG, D.; TRAN, T.; GUPTA, S. *et al.* Guidelines for Developing and Reporting Machine Learning Predictive Models in Biomedical Research: A Multidisciplinary View. **J Med Internet Res**, 18, n. 12, p. e323, 12 2016.

MACIEL, M. C. O.; BURIN, H. M. V.; SILVA, A. P. D.; SANTOS, H. P. D. D. *et al.* Análise da concordância entre prontuário eletrônico e notificações no registro de quedas: estudo de

coorte **Research, Society and Development**, v.9, n. 11, DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.XX>.

MAJKA, M. **naivebayes: High Performance Implementation of the Naive Bayes Algorithm in R**. Versão R package version 0.9.7. 2019.

MALY, J.; DOSEDEL, M.; KUBENA, A. A.; MALA-LADOVA, K. *et al.* Analysis of the fall-related risk of pharmacotherapy in Czech hospitals: A case control study. **J Eval Clin Pract**, 26, n. 3, p. 973-982, Jun 2020.

MARTINEZ, M. C.; IWAMOTO, V. E.; LATORRE, M. D. R. D. D. O.; NORONHA, A. M. *et al.* Transcultural Adaptation of the Johns Hopkins Fall Risk Assessment Tool. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v.24, p. e2783, DOI: 10.1590/1518-8345.1158.2783. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/0104-1169-rlae-24-02783.pdf>. Acesso em: 01/07/2019.

MASSOUD, L.; AGHA, H. A.; TALEB, M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in elderly people. **WJPMR**, v.3, n. 11, p. 14-23, Disponível em: https://www.wjpmr.com/home/article_abstract/883. Acesso em: June 12, 2019.

MCEVOY, G. K. **AHFS Drug Information**. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists 2008.

MOONS, K. G.; ROYSTON, P.; VERGOUWE, Y.; GROBBEE, D. E. *et al.* Prognosis and prognostic research: what, why, and how? **BMJ**, 338, p. b375, Feb 2009.

MORAES, E. N. D.; MARINO, M. C. D. A.; SANTOS, R. R. Principais síndromes geriátricas. **Rev Med Minas Gerais**, v.20, n. 1, p. 54-66, Disponível em: http://www.observatorionacionaldoidoso.fiocruz.br/biblioteca/_artigos/196.pdf. Acesso em: June 12, 2019.

MORSE, J. M. **Preventing patient falls: establishing a fall intervention program**. New York: Springer Publishing Company, LLC, 2009.

MUHAMMAD, I.; YAN, Z. Supervised Machine Learning Approaches: a survey. **ICTACT Journal on Soft Computing**, v.05, n. 03, p. 946-952, DOI: 10.21917/ijsc.2015.0133.

NAJAFPOUR, Z.; GODARZI, Z.; ARAB, M.; YASERI, M. Risk Factors for Falls in Hospital In-Patients: A Prospective Nested Case Control Study. **Int J Health Policy Manag**, 8, n. 5, p. 300-306, 05 2019.

OBERMEYER, Z.; EMANUEL, E. J. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. **N Engl J Med**, 375, n. 13, p. 1216-1219, Sep 2016.

OLIVEIRA, M. G.; AMORIM, W. W.; OLIVEIRA, C. R. D. B.; COQUEIRO, H. L. *et al.* Brazilian consensus of potentially inappropriate medication for elderly people. **Geriatr Gerontol Aging**, v.10, n. 4, p. 14 p., DOI: 10.5327/Z2447-211520161600054. Disponível em: <http://ggaging.com/details/397/pt-BR>. Acesso em: June 12, 2019.

OLIVER, D.; BRITTON, M.; SEED, P.; MARTIN, F. C. *et al.* Development and evaluation of evidence based risk assessment tool (STRATIFY) to predict which elderly inpatients will fall: case-control and cohort studies. **BMJ**, 315, n. 7115, p. 1049-1053, Oct 1997.

OSISANWO, F. Y.; AKINSOLA, J. E. T.; AWODELE, O.; HINMIKAIYE, J. O. *et al.* Supervised Machine Learning Algorithms: Classification and Comparison. **International Journal of Computer Trends and Technology (IJCTT)**, v.48, n. 3, p. 128-138, Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/J-E-T-Akinsola/publication/318338750_Supervised_Machine_Learning_Algorithms_Classification_and_Comparison/links/596474ae0f7e9b819497e053/Supervised-Machine-Learning-Algorithms-Classification-and-Comparison.pdf.

O'NEIL, C. A.; KRAUSS, M. J.; BETTALE, J.; KESSELS, A. *et al.* Medications and Patient Characteristics Associated With Falling in the Hospital. **J Patient Saf**, 14, n. 1, p. 27-33, 03 2018.

PALMER, K.; VILLANI, E. R.; VETRANO, D. L.; CHERUBINI, A. *et al.* Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. **Eur Geriatr Med**, 10, n. 1, p. 9-36, Feb 2019.

PALJOJOKI, S.; MÄKELÄ, M.; LEHTONEN, L.; SARANTO, K. An analysis of electronic health record-related patient safety incidents. **Health Informatics J**, v.23, n. 2, p. 134-145, DOI: 10.1177/1460458216631072.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing** Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2020.

RAMOS, L. R.; TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; ROCHA, M. F. *et al.* Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. **Rev Saúde Pública**, v.50, n. suppl 2, p. 1S-9S, DOI: 10.1590/S1518- 8787.2016050006145. Disponível em: http://www.rsp.fsp.usp.br/wp-content/uploads/articles_xml/0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006145/0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006145.x99338.pdf. Acesso em: June 12, 2019.

SAGI, O.; ROKACH, L. Ensemble learning: A survey. **WIRES Data Mining Knowl Discov.**, v.8, p. e1249, DOI: <https://doi.org/10.1002/widm.1249>.

SARAVANAN, R.; SUJATHA, P. A State of Art Techniques on Machine Learning Algorithms: A Perspective of Supervised Learning Approaches in Data Classification **Proceedings of the Second International Conference on Intelligent Computing and Control Systems (ICICCS 2018)**, p. 945:949, Disponível em: https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=8663155&casa_token=A4k3ouwnxWsAAAAA:qkilKU-AuzXtkuRYVxgXzR04vuGRNi5BHukrVqpHa4Kw4Gg28AJow07aaQ96l_MHITI00ejYGA. Acesso em: 19/02/2021.

SATO, N.; HASE, N.; OSAKA, A.; SAIRYO, K. *et al.* Falls among Hospitalized Patients in an Acute Care Hospital: Analyses of Incident Reports. **J Med Invest**, 65, n. 1.2, p. 81-84, 2018.

SCHISTERMAN, E. F.; PERKINS, N. J.; LIU, A.; BONDELL, H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. **Epidemiology**, 16, n. 1, p. 73-81, Jan 2005.

SEN, P. C.; HAJRA, M.; GHOSH, M. Supervised Classification Algorithms in Machine Learning: A Survey and Review. *In*: MANDAL, J. K. e BHATTACHARYA, D. (Ed.). **Emerging Technology in Modelling and Graphics: Proceedings of IEM Graph 2018**: Springer, 2020. p. 99:111. (Advances in Intelligent Systems and Computing).

SEPPALA, L. J.; VAN DER VELDE, N.; MASUD, T.; BLAIN, H. *et al.* EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research. **Drugs Aging**, 36, n. 4, p. 299-307, 04 2019.

SEPPALA, L. J.; WERMELINK, A. M. A. T.; DE VRIES, M.; PLOEGMAKERS, K. J. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. **J Am Med Dir Assoc**, 19, n. 4, p. 371.e311-371.e317, 04 2018.

SEPPALA, L. J.; WERMELINK, A. M. A. T.; DE VRIES, M.; PLOEGMAKERS, K. J. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. **J Am Med Dir Assoc**, 19, n. 4, p. 372.e371-372.e378, 04 2018.

SEVERO, I. M.; KUCHENBECKER, R.; VIEIRA, D. F. V. B.; PINTO, L. R. C. *et al.* A predictive model for fall risk in hospitalized adults: A case-control study. **J Adv Nurs**, 75, n. 3, p. 563-572, Mar 2019.

SGANGA, F.; VETRANO, D. L.; VOLPATO, S.; CHERUBINI, A. *et al.* Physical performance measures and polypharmacy among hospitalized older adults: results from the CRIME study. **J Nutr Health Aging**, 18, n. 6, p. 616-621, 2014.

SIDEY-GIBBONS, J. A. M.; SIDEY-GIBBONS, C. J. Machine learning in medicine: a practical introduction. **BMC Med Res Methodol**, 19, n. 1, p. 64, 03 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERONTOLOGIA E GERONTOLOGIA. **Quedas em idosos: prevenção**. São Paulo, SP: SBGG, 2008. 10 p. Disponível em: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/10/queda-idosos.pdf>.

SPEISER, J. L.; CALLAHAN, K. E.; HOUSTON, D. K.; FANNING, J. *et al.* Machine Learning in Aging: An Example of Developing Prediction Models for Serious Fall Injury in Older Adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, Jun 2020.

TEAM, R. **RStudio: Integrated Development Environment for R**. Boston, MA: RStudio, PBC, 2020.

THIELE, C. **cutpointr: Determine and Evaluate Optimal Cutpoints in Binary Classification Tasks**. Versão R package version 1.0.32. 2020.

THIMIRAS, P. S. **Physiological Basis of Aging and Geriatrics**. 4^a ed. New York: Informa Healthcare, 2007. 536 p. 9780849373053.

TRAN, T.; LUO, W.; PHUNG, D.; HARVEY, R. *et al.* Risk stratification using data from electronic medical records better predicts suicide risks than clinician assessments. **BMC Psychiatry**, 14, p. 76, Mar 2014.

TUKPAH, A. C.; CAWI, E.; WOLF, L.; NEHORAI, A. *et al.* Development of an Institution-Specific Readmission Risk Prediction Model for Real-time Prediction and Patient-Centered Interventions. **J Gen Intern Med**, Jan 2021.

TURNHEIM, K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. **Exp Gerontol**, 38, n. 8, p. 843-853, Aug 2003.

URBANETTO, J. D. S.; CREUTZBERG, M.; FRANZ, F.; OJEDA, B. S. *et al.* Morse Fall Scale: translation and transcultural adaptation for the Portuguese language. **Rev Esc Enferm USP**, 47, n. 3, p. 569-575, Jun 2013.

VETRANO, D. L.; LANDI, F.; DE BUYSER, S. L.; CARFÌ, A. *et al.* Predictors of length of hospital stay among older adults admitted to acute care wards: a multicentre observational study. **Eur J Intern Med**, 25, n. 1, p. 56-62, Jan 2014.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. **ATC/DDD Index 2020**. 2020. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report on Falls Prevention in Older Age**. Geneva: WHO, 2007. 978 92 4 156353 6. Disponível em: https://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety: final technical report**. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: https://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medication Without Harm**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf?sequence=1>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ageing and Health: Fact Sheets**. 2018a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em: June 12, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Falls: Fact Sheet**. 2018b. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/falls>. Acesso em: June 12, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medication Safety in Polypharmacy**. Geneva: World Health Organization 2019.

YAZDANI, C.; HALL, S. Evaluation of the "medication fall risk score". **Am J Health Syst Pharm**, 74, n. 1, p. e32-e39, Jan 2017.

YOKOTA, S.; OHE, K. Construction and evaluation of FiND, a fall risk prediction model of inpatients from nursing data. **Jpn J Nurs Sci**, 13, n. 2, p. 247-255, Apr 2016.

YU, S.; FAROOQ, F.; VAN ESBROECK, A.; FUNG, G. *et al.* Predicting readmission risk with institution-specific prediction models. **Artif Intell Med**, 65, n. 2, p. 89-96, Oct 2015.

APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Captopril	Ace inhibitors, plain
Enalapril	Ace inhibitors, plain
Salbumatol	Adrenergics for systemic use
Fenoterol	Adrenergics, inhalants
Metronidazol comprimido	Agents against amoebiasis and other protozoal diseases
Ácido folínico	All other therapeutic products
Flumazenil	All other therapeutic products
Poliestirenosulfonato de cálcio	All other therapeutic products
Amicacina	Aminoglycoside antibacterials
Estreptomicina	Aminoglycoside antibacterials
Gentamicina	Aminoglycoside antibacterials
Cetamina	Anesthetics, general
Propofol	Anesthetics, general
Bupivacaína	Anesthetics, local
Lidocaína injetável	Anesthetics, local
Losartan	Angiotensin ii receptor blockers (arbs), plain
Hidróxido de alumínio hidróxido de magnésio dimeticona	Antacids
Hidróxido de alumínio hidróxido de magnésio dimeticona	Antacids
Hidróxido de magnésio	Antacids
Clonidina	Antiadrenergic agents, centrally acting
Metildopa	Antiadrenergic agents, centrally acting
Doxazosina	Antiadrenergic agents, peripherally acting
Amiodarona	Antiarrhythmics, class i and iii
Biperideno	Anticholinergic agents
Amitriptilina	Antidepressants

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Fluoxetina	Antidepressants
Imipramina	Antidepressants
Dimenidrato piridoxina glicose frutose	Antiemetics and antinauseants
Ácido Valpróico	Antiepileptics
Carbamazepina	Antiepileptics
Clonazepam	Antiepileptics
Fenitoína	Antiepileptics
Fenobarbital	Antiepileptics
Gabapentina	Antiepileptics
Topiramato	Antiepileptics
Ácido tranexâmico	Antifibrinolytics
Acetazolamida	Antiglaucoma preparations and miotics
Alopurinol	Antigout preparations
Colchicina	Antigout preparations
Dexclorfeniramina	Antihistamines for systemic use
Prometazina	Antihistamines for systemic use
Ciprofloxacina oftalmológica	solução Antiinfectives
Dexametasona oftalmológica	solução Antiinflammatory agents
Ciprofloxacina dexametasona	Antiinflammatory agents and antiinfectives in combination
Cetoprofeno	Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids
Diclofenaco	Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids
Cloroquina	Antimalarials
Anfotericina	Antimycotics for systemic use

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Fluconazol	Antimycotics for systemic use
Itraconazol	Antimycotics for systemic use
Micafungina	Antimycotics for systemic use
Voriconazol	Antimycotics for systemic use
Albendazol	Antinematodal agents
Ivermectina	Antinematodal agents
Loperamida	Antipropulsives
Clorpromazina	Antipsychotics
Clozapina	Antipsychotics
Droperidol	Antipsychotics
Haloperidol	Antipsychotics
Levomepromazina	Antipsychotics
Lítio carbonato	Antipsychotics
Olanzapina	Antipsychotics
Risperidona	Antipsychotics
Ácido acetilsalicílico	Antithrombotic agents
Clopidogrel	Antithrombotic agents
Enoxaparina	Antithrombotic agents
Heparina	Antithrombotic agents
Varfarina	Antithrombotic agents
Tiamazol metimaxol	Antithyroid preparations
Diazepam	Anxiolytics
Hidralazina	Arteriolar smooth muscle, agents acting on
Nitroprussiato de sódio	Arteriolar smooth muscle, agents acting on
Atropina	Belladonna and derivatives, plain
Hioscina Butilbrometo de Escopolamina	Belladonna and derivatives, plain
Atenolol	Beta blocking agents
Carvedilol	Beta blocking agents

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Metoprolol	Beta blocking agents
Propranolol	Beta blocking agents
Amoxicilina clavulanato	Beta-lactam antibacterials, penicillins
Amoxicilina clavulanato	Beta-lactam antibacterials, penicillins
Ampicilina sulbactam	Beta-lactam antibacterials, penicillins
Ampicilina sulbactam	Beta-lactam antibacterials, penicillins
Benzilpenicilina benzatina	Beta-lactam antibacterials, penicillins
Oxacilina	Beta-lactam antibacterials, penicillins
Albumina Humana	Blood and related products
Gelatina	Blood and related products
Glibenclamida	Blood glucose lowering drugs, excl. Insulins
Metformina	Blood glucose lowering drugs, excl. Insulins
Carbonato de cálcio	Calcium
Gluconato de cálcio	Calcium
Digoxina	Cardiac glycosides
Lanatosídeo deslanosídeo	Cardiac glycosides
Adrenalina	Cardiac stimulants excl. Cardiac glycosides
Dobutamina	Cardiac stimulants excl. Cardiac glycosides
Noradrenalina	Cardiac stimulants excl. Cardiac glycosides
Betametasona acetato fosfato	Corticosteroids for systemic use, plain
Dexametasona oftalmológica	solução Corticosteroids for systemic use, plain
Fluorhidrocortisona	Corticosteroids for systemic use, plain
Hidrocortisona	Corticosteroids for systemic use, plain
Metilprednisolona	Corticosteroids for systemic use, plain
Prednisolona	Corticosteroids for systemic use, plain
Codeína	Cough suppressants, excl. Combinations with expectorants
Abacavir	Direct acting antivirals

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Aciclovir	Direct acting antivirals
Atazanavir	Direct acting antivirals
Efavirenz	Direct acting antivirals
Ganciclovir	Direct acting antivirals
Lamivudina	Direct acting antivirals
Lopinavir ritonavir	Direct acting antivirals
Raltegravir	Direct acting antivirals
Ritonavir	Direct acting antivirals
Tenofovir	Direct acting antivirals
Tenofovir lamivudina efavirenz	Direct acting antivirals
Zidovudina lamivudina	Direct acting antivirals
Cabergolina	Dopaminergic agents
Levodopa carbidopa	Dopaminergic agents
Bisacodil	Drugs for constipation
Glicerina	Drugs for constipation
Lactulose	Drugs for constipation
Mucilóide de psyllium	Drugs for constipation
Óleo mineral	Drugs for constipation
Simeticona dimeticona	Drugs for functional gastrointestinal disorders
Omeprazol	Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)
Dapsona	Drugs for treatment of lepra
Etambutol	Drugs for treatment of tuberculosis
Isoniazida	Drugs for treatment of tuberculosis
Pirazinamida	Drugs for treatment of tuberculosis
Rifampicina isoniazida pirazinamida etambutol	Drugs for treatment of tuberculosis

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Metadona	Drugs used in addictive disorders
Sais para reidratação oral	Electrolytes with carbohydrates
Furosemida	High-ceiling diuretics
Flunitrazepam	Hypnotics and sedatives
Midazolam	Hypnotics and sedatives
Octreotida	Hypothalamic hormones
Bicarbonato de sódio	I.v. solution additives
Cloreto de potássio	I.v. solution additives
Cloreto de sódio 20%	I.v. solution additives
Fosfato monoácido diácido de potássio	I.v. solution additives
Solução de reposição de cálcio	I.v. solution additives
Sulfato de magnésio	I.v. solution additives
Cloreto de sódio 0,9%	I.v. solutions
Glicose 5% e Cloreto de sódio 0,9%	I.v. solutions
Glicose	I.v. solutions
Manitol	I.v. solutions
Ringer com lactato de sódio	I.v. solutions
Filgrastima	Immunostimulants
Azatioprina	Immunosuppressants
Insulina lispro	Insulins and analogues
Insulina humana NPH	Insulins and analogues
Insulina Humana Regular	Insulins and analogues
Nistatina	Intestinal antiinfectives
Ferro coloidal	Iron preparations
Sulfato ferroso	Iron preparations
Atorvastatina	Lipid modifying agents, plain
Colestiramina	Lipid modifying agents, plain
Hidroclorotiazida	Low-ceiling diuretics, thiazides

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Azitromicina	Macrolides, lincosamides and streptogramins
Claritromicina	Macrolides, lincosamides and streptogramins
Clindamicina	Macrolides, lincosamides and streptogramins
Oligoelementos	Multivitamins, combinations
Polivitamínico	Multivitamins, combinations
Baclofeno	Muscle relaxants, centrally acting agents
Atracúrio	Muscle relaxants, peripherally acting agents
Pancurônio	Muscle relaxants, peripherally acting agents
Rocurônio	Muscle relaxants, peripherally acting agents
Fentanila	Opioids
Tramadol	Opioids
Dipirona	Other analgesics and antipyretics
Linezolida	Other antibacterials
Metronidazol solução injetável	Other antibacterials
Vancomicina	Other antibacterials
Hidroxiureia	Other antineoplastic agents
Tretinoína	Other antineoplastic agents
Cefalexina	Other beta-lactam antibacterials
Cefalotina	Other beta-lactam antibacterials
Cefazolina	Other beta-lactam antibacterials
Cefepima	Other beta-lactam antibacterials
Ceftazidima	Other beta-lactam antibacterials
Ceftriaxona	Other beta-lactam antibacterials
Cefuroxima	Other beta-lactam antibacterials
Ertapenem	Other beta-lactam antibacterials
Imipenem cilastatina	Other beta-lactam antibacterials
Meropenem	Other beta-lactam antibacterials

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Beclometasona	Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants
Ipratrópio	Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants
Metilcelulose	Other ophthalmologicals
Piridoxina vitamina B6	Other plain vitamin preparations
Aminofilina	Other systemic drugs for obstructive airway diseases
Cloreto de potássio solução aquosa com adoçante artificial	Potassium
Espironolactona	Potassium-sparing agents
Domperidona	Propulsives
Metoclopramida	Propulsives
Ciprofloxacina	Quinolone antibacterials
Norfloxacina	Quinolone antibacterials
Ofloxacina	Quinolone antibacterials
Verapamil	Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects
Anlodipino	Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects
Metronidazol suspensão oral	Stomatological preparations
Sulfadiazina	Sulfonamides and Trimethoprim
Sulfametaxol trimetoprima	Sulfonamides and Trimethoprim
Doxiciclina	Tetracyclines
Tigeciclina	Tetracyclines
Lidocaína aerossol	Throat preparations
L Tiroxina	Thyroid preparations
Isossorbida	Vasodilators Used in Cardiac Diseases

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE A - Medicamentos e as respectivas classificações conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), no terceiro nível, subgrupo farmacológico

Medicamento	Classe medicamentosa
Isossorbida dinitrato	Vasodilators Used in Cardiac Diseases
Isossorbida mononitrato	Vasodilators Used in Cardiac Diseases
Propatilnitrato	Vasodilators Used in Cardiac Diseases
Vitamina D + Vitamina A	Vitamin A and D, Incl. Combinations of the two
Vitaminas do complexo B	Vitamin B-Complex, Incl. Combinations
Tiamina Vitamina B1	Vitamin B1, Plain and in combination with Vitamin B6 and B12
Vitamina B1 + Vitamina B6 + Vitamina B12	Vitamin B1, Plain and in Combination With Vitamin B6 and B12
Ácido Fólico	Vitamin B12 and Folic Acid
Cianocobalamina vitamina B12	Vitamin B12 and Folic Acid
Fitomenadiona Vitamina K	Vitamin K and Other Hemostatics

Fonte: dados da pesquisa

APÊNDICE B – Códigos para o desenvolvimento dos modelos de aprendizado de máquina por meio dos algoritmos *logistic regression*, *naive bayes*, *random forest* e *gradient boosting*

Modelo de *logistic regression* com base na população e com as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# REGRESSÃO LOGÍSTICA - RL #
library(glmnet)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(1)
RL <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "glmnet",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *naive bayes* com base na população e com as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# NAIVE BAYES
library(naivebayes)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(11)
NB <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "naive_bayes",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *random forest* com base na população e com as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# RANDOM FOREST - RF #
library(randomForest)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(1)
RF <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "rf",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10,
                                     verboseIter = TRUE))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *gradient boosting* com base na população e com as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# GRADIENT BOOSTING
library(gbm)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(11)
GB <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "gbm",
            tuneGrid = expand.grid(interaction.depth = 2:4,
                                  n.trees = seq(50,500,50),
                                  shrinkage = c(0.1, 0.05, 0.01),
                                  n.minobsinnode = c(1,5,10)),
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10,
                                     verboseIter = TRUE))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *logistic regression* com base na população e com as variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# REGRESSÃO LOGÍSTICA - RL #
library(glmnet)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(1)
RL <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "glmnet",
            tuneLength = 5,
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *naive bayes* com base na população e com as variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# NAIVE BAYES
library(naivebayes)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(11)
NB <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "naive_bayes",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *random forest* com base na população e com as variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# RANDOM FOREST - RF #
library(randomForest)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(1)
RF <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "rf",
            tuneLength = 10,
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10,
                                     verboseIter = TRUE))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *gradient boosting* com base na população e com as variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# GRADIENT BOOSTING
library(gbm)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(11)
GB <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "gbm",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10,
                                     verboseIter = TRUE))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *logistic regression* com base na amostra de idosos e com as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# REGRESSÃO LOGÍSTICA - RL #
library(glmnet)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(1)
RL <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "glmnet",
            tuneLength = 10,
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *naive bayes* com base na amostra de idosos e com as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# NAIVE BAYES
library(naivebayes)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(11)
NB <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "naive_bayes",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *random forest* com base na amostra de idosos e com as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```
# RANDOM FOREST - RF #
library(randomForest)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(1)
RF <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "rf",
            tuneLength = 5,
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10,
                                     verboseIter = TRUE))
```

Fonte: os autores.

Modelo de *gradient boosting* com base na amostra de idosos e com as variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```

# GRADIENT BOOSTING
library(gbm)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(11)
GB <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "gbm",
            verbose = FALSE,
            tuneGrid = expand.grid(interaction.depth = 2:4,
                                  n.trees = seq(50,500,50),
                                  shrinkage = c(0.1, 0.05, 0.01),
                                  n.minobsinnode = c(1,5,10)),
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10,
                                     verboseIter = TRUE))

```

Fonte: os autores.

Modelo de *logistic regression* com base na amostra de idosos e com as variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```

# REGRESSÃO LOGÍSTICA - RL #
library(glmnet)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(1)
RL <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "glmnet",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))

# Ajustes finos a
seq(0.1, 1, length.out = 5)
lambda <- RL$bestTune$lambda
alpha <- seq(0.1, 1, length.out = 5)

ajuste <- expand.grid(alpha = alpha,
                     lambda = lambda)

# RL
set.seed(9)

RL <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "glmnet",
            tuneGrid = ajuste,
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))

```

Fonte: os autores.

Modelo de *naive bayes* com base na amostra de idosos e com as variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```

# NAIVE BAYES
library(naivebayes)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(11)
NB <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "naive_bayes",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10))

```

Fonte: os autores.

Modelo de *random forest* com base na amostra de idosos e com as variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```

# RANDOM FOREST - RF #
library(randomForest)

# CRIANDO O MODELO - RF
set.seed(1)
RF <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "rf",
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10,
                                     verboseIter = TRUE))

```

Fonte: os autores.

Modelo de *gradient boosting* com base na amostra de idosos e com as variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia.

```

# GRADIENT BOOSTING
library(gbm)

# CRIANDO O MODELO - RL
set.seed(11)
GB <- train(QUEDA ~ .,
            data = treino,
            method = "gbm",
            tuneLength = 5,
            tuneGrid = expand.grid(interaction.depth = 2:4,
                                   n.trees = seq(50,500,50),
                                   shrinkage = c(0.1, 0.05, 0.01),
                                   n.minobsinnode = c(1,5,10)),
            trControl = trainControl(method = "cv",
                                     number = 10,
                                     verboseIter = TRUE))

```

Fonte: os autores.

APÊNDICE C – Artigo submetido para a International Journal of Medical Informatics

Comparison of the Medication Fall Risk Score with models developed by machine learning: a case control

Amanda Pestana da Silva^a, Henrique Dias Pereira dos Santos^b, Ana Laura Olsefer Rotta^c, Graziella Gasparotto Baiocco^d, Renata Vieira^b, Janete de Souza Urbanetto^a.

^a Graduate Program in Biomedical Gerontology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6681, Partenon, Porto Alegre/RS, Brazil.

^b Graduate Program in Computer Science, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6681, Partenon, Porto Alegre/RS, Brazil.

^c School of Health and Life Sciences, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6681, Partenon, Porto Alegre/RS, Brazil.

^d Nossa Senhora da Conceição Hospital, Avenida Francisco Trein, 596, Cristo Redentor, Porto Alegre/RS, Brazil.

Corresponding author: Janete de Souza Urbanetto

E-mail: jurbanetto@pucrs.br

Postal address: Avenida Ipiranga, 6681, Partenon - Porto Alegre/RS - CEP: 90619-900 - Phone: +55 51 3320.3660

Keywords: Accidental falls; Drug utilization; Supervised machine learning; Hospitals, Patient Safety.

Abstract

Objective: to compare the performance of machine-learning models with the Medication Fall Risk Score (MFRS) in predicting fall risk related to prescription medications.

Methods: This is a retrospective case-control study of adult and elderly patients in a tertiary hospital in Porto Alegre, RS, Brazil. Prescription drugs and drug classes were investigated. Data were exported to the RStudio software for statistical analysis. The variables were analyzed using Logistic Regression, Naive Bayes, Random Forest, and Gradient Boosting algorithms. Algorithm validation was performed using 10-fold cross validation. The Youden index was the metric selected to evaluate the models. The project was approved by the Research Ethics Committee.

Results: The machine-learning model showing the best performance was the one developed by the Naive Bayes algorithm. The model built from a data set of a specific hospital showed better results for the studied population than did MFRS, a generalizable tool.

Conclusions: Risk-prediction tools that depend on proper application and registration by professionals require time and attention that could be allocated to patient care. Prediction models built through machine-learning algorithms can help identify risks to improve patient care.

Keywords: Accidental falls; Drug utilization; Supervised machine learning; Hospitals, Patient Safety.

1. Introduction

Falls are the second leading cause of death from accidental or unintentional injury in the world, and each year approximately 646,000 fatal falls occur. Individuals aged 65 years and older experience the largest number of fatal falls [1]. There are more than 700 million elderly individuals (age ≥ 65 years) in the world, and this number is expected to double by 2050 [2].

Falls are defined as inadvertently coming to rest on the ground or at another lower level [1]. Aspects related to fall occurrence may be modifiable and non-modifiable [3]. Medications are highlighted as modifiable risk factors.

Falls can be one of the consequences of using risky drugs and/or drug interactions, and hospitalization considerably increases risk among the elderly [4]. Drugs with central-nervous-system effects, such as opioids, hypnotics, anxiolytics, antidepressants, antipsychotics, and procedural sedatives, significantly increase the risk for falls [4].

The only tool found in the literature that assesses medication-related fall risk was the Medication Fall Risk Score (MFRS). This score was developed as part of a pharmaceutical fall-prevention program and generates a score based on the degree of risk of medications under use. The recommendation is to consider patients who score six or higher at risk. The MFRS authors recommend the use of this tool together with other fall-risk assessment tools [5].

Electronic health records contain a range of information regarding patients' health conditions and enable new approaches to identify risk factors [6]. Supervised and unsupervised machine-learning algorithms have shown great potential in acquiring knowledge from large data sets [7]. Machine learning is a field of artificial intelligence in which systems obtain knowledge automatically, without explicit programming [8]. Supervised learning, the technique applied in this study, reflects the ability of an algorithm to generalize knowledge from available data about a target variable so that it can be used to predict new cases [7].

The application of scores still requires time and interpretation from professionals, and it is one more among the many processes involving health care. The development of prediction models through machine learning can bring important information and even more qualified care, without depending on the correct application of scores. No medication-based fall-risk prediction models developed through machine-learning algorithms have been identified. This study was developed with the hypothesis that medication-related fall-risk prediction based on machine-learning models has better performance than the Medication Fall Risk Score. To this end, it aimed to compare the performance of machine-learning models with that of the Medication Fall Risk Score (MFRS) in predicting risk for falls related to prescription drugs.

2. Material and methods

This study was reported according to recommendations by the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD) [9] since specific recommendations for models developed from machine learning are still under construction [10].

2.1. Data sources and study population

This is a case-control study connected to an umbrella project, and it was conducted in a tertiary hospital in the southern region of Brazil. The population consisted of 9,037 adult (≥ 18 years) and elderly (≥ 60 years) patients who were hospitalized in 2016. Patients with notification of falls and medical prescription 48 hours before the fall were included in the fall group (case). All patients with no notification of falls comprised the non-fall group (control).

2.2. Outcome and predictors

Prescription drugs and drug classes were investigated. The medications were classified according to the American Hospital Formulary Service (AHFS) Pharmacologic-Therapeutic Classification System [11], a classification used in MFRS.

2.3. Data collection

All variables were extracted from a previously established database originating from the patients' electronic health records. Falls were extracted from the institution's computerized safety incident reporting system. Medications were extracted from electronic prescriptions. The medications prescribed 48 hours before the fall were identified for the fall group. As for the non-fall group, the mean number of days from hospital admission to the day when a fall occurred to the participants in the fall group was calculated, and the medications used 48 hours before that mean figure were then extracted.

2.4. Preprocessing and data analysis

The collected data were organized in Microsoft Excel 2010 spreadsheets and imported into the RStudio software, edition 1.3.1093, for statistical analysis [12,13]. Descriptive data with absolute and relative frequencies were calculated. Model development and validation were performed using the caret package, version 6.0-86 [14], for hyperparameter fitting, and packages glmnet, version 4.1-1 [15], Naive Bayes, version 0.9.7 [16], Random Forest, version 4.6-24 [17] and gbm, version 2.1.8 [18], for model fitting. To define the best cutoff point, the Cutpoint package, version 1.1.0 [19] was used.

Input data were medications belonging to the drug classes of analgesics, antipsychotics, anticonvulsants, benzodiazepines, antihypertensives, cardiac medications, antiarrhythmics, antidepressants, and diuretics. In the MFRS analysis, each medication was scored according to

MFRS, and a new variable was generated with the total score for each participant. Each high-risk medication receives three points and includes analgesics, antipsychotics, anticonvulsants, and benzodiazepines. Medium-risk medications receive two points each and encompass antihypertensives, cardiac medications, antiarrhythmics, and antidepressants. Diuretics are considered low risk and receive one point each [5].

The data were divided into training and testing data (see Appendix A.1), 80% and 20% respectively, to avoid overestimating the models' performance. The training data were used for model creation, and the testing data were used for performance evaluation. The division occurred randomly, based on the outcome fall. The training sample was equal to 7,230 hospitalizations and the testing sample was equal to 1,807 hospitalizations.

The variables were analyzed in the following algorithms: Logistic Regression, Naive Bayes, Random Forest, and Gradient Boosting (see Appendix A.2-A.5). The models output were fall and not fall.

The Logistic Regression algorithm is a likelihood-based statistical method used for classification problems. The goal is to create a straight line that best fits the data [20].

The Naive Bayes algorithm is a probabilistic algorithm, based on Bayes' Theorem. This algorithm seeks to assign a set of data to a specific class [7].

The Random Forest and Gradient Boosting algorithms are two ensemble methods. Ensemble methods combine multiple machine-learning algorithms for decision-making. Combining multiple models allows the error of a single algorithm to be compensated for by the others, resulting in better performance over single models [21].

The Random Forest algorithm builds multiple-decision tree models; each model votes for a decision and the choice of an outcome is a consensus among all the trees. Decision trees classify objects according to the value of variables. Each node in a decision tree represents a variable and the branches represent the values that the node can assume [22].

The Gradient Boosting algorithm is also the result of multiple-decision trees; however, the construction of each tree depends on the previously constructed trees. Each new tree will learn from the mistakes of the previous tree [22].

Algorithm validation was performed using 10-fold cross validation. Cross-validation is a data resampling method to evaluate the generalization ability of prediction models and avoid overfitting (when the model fits the training data very well, but performance reduces significantly when analyzing new data) [23].

In evaluating the models and the MFRS, the method of maximizing the metric function selected as a summary of the optimal cutoff points in each resampling was used for determining

the best cutoff point in each model (see Appendix A.6-A10). The metric selected was the Youden index, as it was used in the paper that evaluated MFRS [24]. The MFRS was also evaluated at a cutoff score of 6, the cutoff specified by the MFRS developers (see Appendix A.11).

2.5. Ethical considerations

The project was approved by the Medical School's Scientific Committee of Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, and it is connected to the doctoral project entitled "Automatic detection of adverse events using natural language processing in the electronic medical records of a tertiary hospital", approved by the Research Ethics Committee (CAEE: 71571717.7.0000.5530). The researchers signed a term of commitment for data use, committing to and being responsible for handling and storing the information with the sole objective of the proposed analysis and absolute secrecy regarding the identification of the patients involved.

3. Results

The population consisted of 9,037 patients. Of these, 4.9% ($n = 442$) were in the fall group and 95.1% ($n = 8,595$) were in the non-fall group. Regarding medication analysis, according to the Medication Fall Risk Score (MFRS), 24 belonged to the high-risk category, 19 belonged to the medium-risk category, and three belonged to the low-risk category. The median of the Medication Fall Risk Score was nine points (0-26). Most patients (83.9%) were classified as high risk for falls, according to the MFRS. In the fall group, the MFRS median was 10 points (2-25).

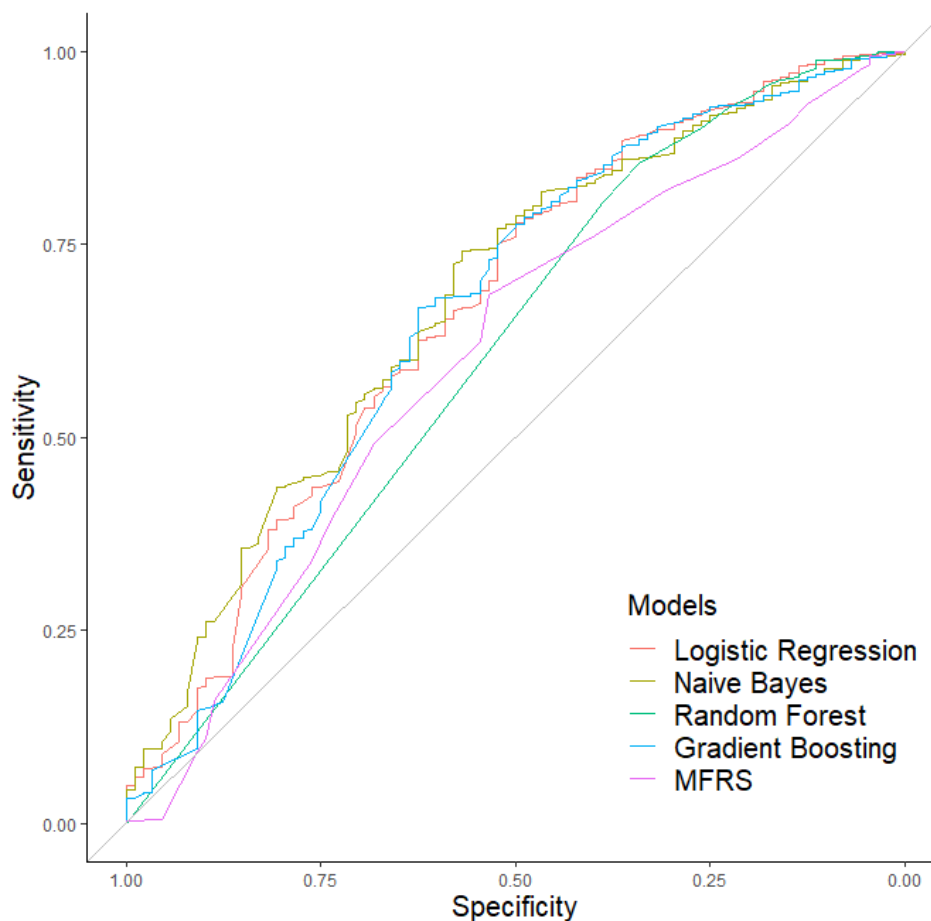
The four algorithms were trained and, when tested, the model showing the best performance was the Naive Bayes model. The MFRS-based models were generated with cutoff point six, as recommended by the authors (5), and 11, the best cutoff point for maximizing the Youden index. The model-related results are shown in Table 1 and Figure 1. Table 1 shows the metrics for model performance analysis, according to the Youden index, AUC, sensitivity, and specificity, and Figure 1 shows the ROC curves of the models generated from the algorithms and MFRS.

Table 1 - Area under the curve (AUC), Youden index, sensitivity, and specificity of the machine-learning models and MFRS with the two cutoff points applied.

Model	Youden	AUC	Sensitivity	Specificity
Logistic Regression	0.267	0.666	0.477	0.789
Naive Bayes	0.274	0.678	0.523	0.752
Random Forest	0.196	0.607	0.341	0.855
Gradient Boosting	0.260	0.656	0.534	0.726
Medication Fall Risk Score - MFRS (cutoff point = 11)	0.218	0.603	0.534	0.684
Medication Fall Risk Score - MFRS (cutoff point = 6)	0.045	0.603	0.886	0.159

Source: Study data.

Figure 1 - ROC curves of the models generated from the algorithms and MFRS.



Source: Study data

4. Discussion

The Medication Fall Risk Score, despite showing low discriminatory capacity, was developed to be a complement to other forms of fall-risk assessment [24]. When used together

with the Morse Fall Scale (fall risk assessment scale), it showed better performance than when the latter was used individually. MFRS, however, is limited to some drug classes. Muscle relaxants, chemotherapy drugs, insulin, and ophthalmic medications, identified as risk factors in other studies, are not included [25–28].

When the same drugs used to calculate MFRS were analyzed in the four machine-learning algorithms, the one showing the best performance was the model developed through the Naive Bayes algorithm. The area under the ROC curve was 0.678, and the Youden index achieved was 0.274, surpassing the respective scores of 0.603 and 0.218. The result of the Naive Bayes algorithm showing better performance compared to the two ensemble methods surprised the authors. Ensemble methods usually show better predictive performance [21].

Different institutions may host populations with different characteristics. Generalizable risk-prediction tools may not work properly because they do not meet the individualities of each institution [29]. This study proved that, in the study population, a model built from a specific hospital's data set performs better than a generalizable tool. Two studies developed hospital-readmission risk-prediction models and performed a comparative analysis with a widely used method to calculate readmission risk. Both identified that the models developed performed better [29,30].

Tools such as the Medication Fall Risk Score are restricted to a few variables, considering that health care professionals themselves must evaluate and calculate the score [31]. The increase in the data volume present in electronic medical records allows the models to consider a larger number of predictor variables. Moreover, filling out these tools requires time and dedication from these professionals, which could be applied in care provision.

This study developed and validated fall-risk prediction models based on medications prescribed, but not necessarily administered. This is the main limitation of the study. Furthermore, the analysis of the model built in combination with other fall-risk assessment scales was not performed.

Prediction models built by using machine-learning algorithms can help identify risks and improve patient care. Healthcare professionals' work will not be replaced, and the time spent applying scales can be allocated to other important aspects of healthcare.

5. Conclusion

This study proved the research hypothesis that the prediction model developed especially for the population attending the studied institution showed better performance as

compared to the Medication Fall Risk Score. The algorithms used are well-established methods; however, their use in predicting the fall risk related to prescribed medications is a novelty.

The need for further studies considering other medications in addition to those related to risk for falls by MFRS as well as new aspects, such as drug interactions, administered doses, and the analysis of a series of prescriptions, was identified. Furthermore, it is suggested that the models built should be applied and analyzed as complementary to the fall prediction scales used in institutions.

Authors' contributions

Study conception and design was created by APS, JSU, HPDS and RV. Acquisition of data was performed by HPDS and GGB. Data analysis and interpretation was performed by APS, JSU, ALOR and HPDS. APS and JSU drafted the article. All authors revised the article critically for important intellectual content and approved the final version to be submitted.

Acknowledgments

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001 and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

We would like to thank the Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Segurança do Paciente (GIPESP) and the Grupo de Inteligência Artificial na Saúde (GIAs) for valued contributions.

Statement on conflicts of interest

Declarations of interest: none.

Summary Table

What was already known on the topic:

- Falls can be one of the consequences of using risky drugs and/or drug interactions.
- The only tool found in the literature that assesses medication-related fall risk was the Medication Fall Risk Score.
- The application of scores still requires time and interpretation from professionals, and it is one more among the many processes involving health care.
- The development of prediction models through machine learning can bring important information and even more qualified care, without depending on the correct application of scores.

What this study added to our knowledge

- The model built from a data set of a specific hospital showed better results for the studied population than did Medication Fall Risk Score, a generalizable tool.
- Tools such as the Medication Fall Risk Score are restricted to a few variables, considering that health care professionals themselves must evaluate and calculate the score.
- Healthcare professionals' work will not be replaced, and the time spent applying scores can be allocated to other important aspects of healthcare.

References

- [1] World Health Organization, Falls: Fact Sheet, (2018). <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/falls>.
- [2] World Health Organization, Ageing and Health: Fact Sheets, (2018). <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/falls>.
- [3] Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Quedas em idosos: prevenção., (2008). <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/10/queda-idosos.pdf>.
- [4] Associação Nacional de Hospitais Privados, Manual de Gerenciamento e Assistência ao Idoso. Recomendações dos Hospitais da Associação Nacional de Hospitais Privados – Anahp, (2018).
- [5] B. Beasley, E. Patatanian, Development and Implementation of a Pharmacy Fall Prevention Program, *Hosp. Pharm.* 44 (2009) 1095–1102. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1310/hpj4412-1095>.
- [6] R.J. Lucero, D.S. Lindberg, E.A. Fehlberg, R.I. Bjarnadottir, Y. Li, J.P. Cimiotti, M. Crane, M. Prosperi, A data-driven and practice-based approach to identify risk factors associated with hospital-acquired falls: Applying manual and semi- and fully-automated methods., *Int. J. Med. Inform.* 122 (2019) 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.11.006>.
- [7] M. Alloghani, D. Al-Jumeily, J. Mustafina, A. Hussain, A.J. Aljaaf, A Systematic Review on Supervised and Unsupervised Machine Learning Algorithms for Data Science, in: M.W. Berry, A. Mohamed (Eds.), *Supervised Unsupervised Learn. Data Sci.*, Springer, Switzerland, 2020: pp. 3–21. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-22475-2_1.
- [8] R. Saravanan, P. Sujatha, A State of Art Techniques on Machine Learning Algorithms: A Perspective of Supervised Learning Approaches in Data Classification, in: *Proc. Second Int. Conf. Intell. Comput. Control Syst. (ICICCS 2018)*, 2018: pp. 945–949. https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=8663155&casa_token=A4k3ouwnxWsAAAAA:qkilKU-AuzXtkuRYVxgXzR04vuGRNi5BHukrVqpHa4Kw4Gg28AJoW07aaQ96l_MHITI00ejYGA&tag=1.
- [9] G.S. Collins, J.B. Reitsma, D.G. Altman, K.G. Moons, Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement, *BMC Med.* 13 (2015) 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0241-z>.
- [10] G.S. Collins, K.G.M. Moons, Reporting of artificial intelligence prediction models, *Lancet.* 393 (2019) 1577–1579. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30037-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30037-6).
- [11] American Society of Health System Pharmacists, AHFS Drug Information, 1st ed., ASHP, 2019.
- [12] R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, (2020).
- [13] Team R, RStudio: Integrated Development Environment for R, (2020).
- [14] M. Kuhn, caret: Classification and Regression Training, (2020). <https://cran.r-project.org/package=caret>.
- [15] J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani, Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent, *J. Stat. Softw.* 33 (2010) 1–22. <http://www.jstatsoft.org/v33/i01/>.
- [16] M. Majka, naivebayes: High Performance Implementation of the Naive Bayes Algorithm in R, (2019). <https://cran.r-project.org/package=naivebayes>.
- [17] A. Liaw, M. Wiener, Classification and Regression by randomForest, *R News.* 2 (2002)

- 18–22. <https://cran.r-project.org/doc/Rnews/>.
- [18] B. Greenwell, B. Boehmke, J. Cunningham, G. Developers, *gbm: Generalized Boosted Regression Models*, (2020). <https://cran.r-project.org/package=gbm>.
- [19] C. Thiele, *cutpointr: Determine and Evaluate Optimal Cutpoints in Binary Classification Tasks*, (2020). <https://cran.r-project.org/package=cutpointr>.
- [20] J. Kobylarz, H.D.P. dos Santos, H. Barletta, M.C. da Silva, R. Vieira, H.M.P. Morales, C. da C. Rocha, *A Machine Learning Early Warning System: Multicenter Validation in Brazilian Hospitals*, in: *IEEE 33rd Int. Symp. Comput. Based Med. Syst. 2020*, 2020. <https://arxiv.org/pdf/2006.05514.pdf>.
- [21] O. Sagi, L. Rokach, *Ensemble learning: A survey*, *WIREs Data Min. Knowl. Discov.* 8 (2018) 1–18. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/widm.1249>.
- [22] I. Muhammad, Z. Yan, *Supervised Machine Learning Approaches: a survey*, *ICTACT J. Soft Comput.* 5 (2015) 946–952. <https://doi.org/10.21917/ijsc.2015.0133>.
- [23] D. Berrar, *Cross-Validation*, *Encycl. Bioinforma. Comput. Biol.* 1 (2019) 542–545. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20349-X>.
- [24] C. Yazdani, S. Hall, *Evaluation of the “medication fall risk score,”* *Am. J. Heal. Pharm.* 74 (2017) e32–e39. <https://doi.org/10.2146/ajhp150745>.
- [25] Instituto para práticas seguras no uso de medicamentos, *Medicamentos associados à ocorrência de quedas*, (2017) 6. http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2017/02/IS_0001_17_Boletim_Fevereiro_ISMP_210x276mm.pdf.
- [26] J. Maly, M. Dosedel, A.A. Kubena, K. Mala-Ladova, J. Vosatka, I. Brabcova, H. Hajduchova, S. Bartlova, V. Tothova, J. Vlcek, *Analysis of the fall-related risk of pharmacotherapy in Czech hospitals: A case control study.*, *J. Eval. Clin. Pract.* 26 (2020) 973–982. <https://doi.org/10.1111/jep.13270>.
- [27] Z. Najafpour, Z. Godarzi, M. Arab, M. Yaseri, *Risk Factors for Falls in Hospital In-Patients: A Prospective Nested Case Control Study*, *Int. J. Heal. Policy Manag.* 8 (2019) 300–306. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2019.11>.
- [28] C.A. O’Neil, M.J. Krauss, J. Bettale, A. Kessels, E. Costantinou, W.C. Dunagan, V.J. Fraser, *Medications and Patient Characteristics Associated With Falling in the Hospital.*, *J. Patient Saf.* 14 (2018) 27–33. <https://doi.org/10.1097/PTS.000000000000163>.
- [29] S. Yu, F. Farooq, A. van Esbroeck, G. Fung, V. Anand, B. Krishnapuram, *Predicting readmission risk with institution-specific prediction models*, *Artif. Intell. Med.* 65 (2015) 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2015.08.005>.
- [30] A.C. Tukpah, E. Cawi, L. Wolf, A. Nehorai, L. Cummings-Vaughn, *Development of an Institution-Specific Readmission Risk Prediction Model for Real-time Prediction and Patient-Centered Interventions*, *J. Gen. Intern. Med.* (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11606-020-06549-9>.
- [31] Z. Obermeyer, E.J. Emanuel, *Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine*, *N. Engl. J. Med.* 375 (2016) 1216–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1606181>.

APÊNDICE D – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Clonazepam	100
Alopurinol	56,6
Fluoxetina	45,3
Amitriptilina	44,9
Haloperidol	38,3
Risperidona	36,7
Ipratrópio	34,2
Doxazosina	33,4
Ácido Acetilsalicílico	26,2
Prometazina	25,2
Poliestirenosulfonato de Cálcio	24,3
Hiperpolifarmácia	24,2
Insulina Humana Regular	23
Loperamida	22,9
Albendazol	21,9
Carbamazepina	21,3
Tiamina Vitamina B1	20,4
Ácido Folínico	19,2
Tenofovir Lamivudina	16,4
Hidrocortizona	15,3
Enoxaparina	14,5
Bisacodil	14,4
Clopidogrel	14,4
Clorpromazina	14,2
Diazepam	13,8
Vancomicina	13,8
Dexametasona	13,6
Cloreto de Sódio	13,2

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE D – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Espironolactona	12,7
Sulfato Ferroso	12,6
Vitaminas do Complexo B	10,9
Dexclorfeniramina	10,9
Paracetamol Codeína	10,5
Beclometasona	10,5
Fenobarbital	10,4
Losartan	9,9
Cloreto de Potássio	9,8
Metoprolol	9,8
Piridoxina Vitamina B6	9,5
Glicose e cloreto de sódio	9,3
Piperacilina Tazobactam	8,6
Sulfato de Magnésio	8,1
Metronidazol	8,1
Hidroclorotiazida	7,6
Propranolol	7,6
Isossorbida moninitrato	7,6
L Tiroxina	7,1
Clonidina	7
Enalapril	6,9
Mucilóide de Psyllium	6,7
Hioscina Butilbrometo de Escopolamina	6,4
Fenoterol	6,2
Omeprazol	6
Domperidona	6
Cloreto de Sódio - eletrólito	5,6
Prednisona	5,4

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE D – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Glicose	5,3
Polimixina B	5,2
Morfina	5,2
Fluconazol	5
Propatilnitrato	5
Pravastatina	4,6
Codeína	4,3
Varfarina	4,2
Metilprednisolona	4
Isossorbida Dinitrato	3,8
Lactulose	3,6
Paracetamol	3,5
Captopril	3,4
Vitamina B1 + Vitamina B6 + Vitamina B12	3,4
Amoxicilina Clavulanato	3,3
Tenofovir Lamivudina Efavirenz	3,3
Atorvastatina	3,2
Glicerina	3,1
Fentanila	3,1
Nifedipina	3,1
Digoxina	3
Heparina	2,8
Atazanavir	2,6
Sulfametoxazol Trimetoprima	2,6
Aciclovir	2,1
Cefuroxima	1,9
Midazolam	1,9
Óleo Mineral	1,9

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE D – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Carbonato de Cálcio	1,8
Simeticona Dimeticona	1,7
Dipirona	1,6
Noradrenalina	1,2
Anlodipino	1,1
Biperideno	1,1
Ácido Fólico	0,9
Salbutamol	0,9
Ácido Valpróico	0
Amiodarona	0
Ampicilina Sulbactam	0
Atenolol	0
Carvedilol	0
Cefalotina	0
Cefepima	0
Cetoprofeno	0
Cianocobalamina Vitamina B12	0
Cloreto de Potássio	0
Droperidol	0
Fenitoína	0
Fitomenadiona Vitamina K	0
Furosemida	0
Gluconato de cálcio	0
Hidralazina	0
Hidróxido de Magnésio	0
Insulina Humana NPH	0
Meropenem	0
Metformina	0

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE D – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Metoclopramida	0
Nistatina	0
Ondansetrona	0
Oxacilina	0
Ranitidina	0
Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol	0
Ringer com lactato de sódio	0
Ritonavir	0
Tramadol	0
Até três medicamentos	0
Polifarmácia	0

Fonte: dados da pesquisa

APÊNDICE E – Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Antiepileptics	100
Antigout preparations	72,4
Antipsychotics	58,3
Antidepressants	52,5
Antipropulsives	39,2
Lipid modifying agents, plain	31,7
Antiadrenergic agents, peripherally acting	29,6
All other therapeutic products	27,1
Insulins and analogues	25,4
Hiperpolifarmácia	24,6
I.v. solutions	24,3
Beta blocking agents	23,7
Beta-lactam antibacterials, penicillins	21,9
Macrolides, lincosamides and streptogramins	21,9
Direct acting antivirals	20,6
Vasodilators used in cardiac diseases	20,4
Ace inhibitors, plain	17,1
Other plain vitamin preparations	17
Antihistamines for systemic use	16,2
Potassium-sparing agents	15,9
Polifarmácia	15
Propulsives	14,6
Vitamin b1, plain and in combination with vitamin b6 and b12	14,1
Angiotensin II Receptor Blockers (arbs), Plain	13,5
Vitamin b-complex, incl. Combinations	13,5
High-ceiling diuretics	12,7
Antithrombotic agents	11,9
Anxiolytics	11,8

Fonte: dados da pesquisa.

Continuação do APÊNDICE E – Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Other beta-lactam antibacterials	11,3
Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants	11,2
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)	10,8
Antimycotics for systemic use	10,2
Corticosteroids for systemic use, plain	9,3
Drugs fo constipation	8,2
Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	8,2
Iron preparations	8
Cough suppressants, excl. Combinations with expectorants	7,7
Anticholinergic agents	7,5
Antinematodal agents	7,4
Vitamin b12 and folic acid	7,4
Sulfonamides and trimethoprim	7,2
Other antibacterials	6,2
Antiadrenergic agents, centrally acting	6,1
Belladonna and derivatives, plain	5,8
Thyroid preparations	5,3
Intestinal antiinfectives	5,1
Blood glucose lowering drugs, excl. Insulins	5
Antiemetics and antinauseants	4,8
I.v. solution additives	4,7
Hypnotics and sedatives	4,6
Cardiac glycosides	4,2
Calcium	3,8
Cardiac stimulants excl. Cardiac glycosides	3,4
Vitamin k and other hemostatics	3,3
Drugs for treatment of tuberculosis	2,8
Other analgesics and antipyretics	2,7

Fonte: dados da pesquisa.

Continuação do APÊNDICE E – Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a população, conforme o modelo *Gradient Boosting*

Variável	Importância Relativa
Opioids	2,3
Adrenergics, inhalants	1,9
Quinolone antibacterials	1,5
Antacids	1,5
Antiarrhythmics, class i and iii	1,4
Arteriolar smooth muscle, agents acting on	1,3
Aminoglycoside antibacterials	1,2
Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0
Drugs for functional gastrointestinal disorders	0
Low-ceiling diuretics, thiazides	0
Potassium	0
Até três medicamentos	0

Fonte: dados da pesquisa.

APÊNDICE F – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Gradient Boosting*.

Medicamento	Importância Relativa
Clonazepam	100,0
Haloperidol	61,9
Varfarina	57,1
Fluoxetina	48,7
Anlodipino	46,2
Alopurinol	43,6
Enalapril	42,9
Isossorbida Dinitrato	39,6
Amitriptilina	38,0
Heparina	36,7
Morfina	36,4
Paracetamol	36,1
Cloreto de sódio	35,6
Glicose	31,9
Ácido Acetilsalicílico	30,4
Cloreto de Sódio	30,1
Omeprazol	29,3
Tiamina Vitamina B1	29,1
Metoprolol	28,1
Doxazosina	27,7
Insulina Humana NPH	26,7
Captopril	25,8
Furosemida	25,8
Loperamida	25,0
Sulfato Ferroso	23,9
Glicose e Cloreto de Sódio	23,7
Amoxicilina Clavulanato	23,6
Pravastatina	23,6
Hidroclorotiazida	23,5

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE F – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Gradient Boosting*.

Medicamento	Importância Relativa
Diazepam	22,8
Ácido Fólico	22,2
Insulina Humana Regular	21,4
Prometazina	20,8
Codeína	20,0
Enoxaparina	19,2
Piperacilina Tazobactam	18,0
Atorvastina	17,9
Lactulose	17,0
Polimixina B	16,8
Ondansetrona	15,7
Clonidina	14,5
Ipratrópio	14,4
Polifarmácia	13,4
Losartan	13,1
Propranolol	12,5
Ácido Valpróico	12,2
Sulfametoxazol Trimetoprima	11,8
Biperideno	11,0
Fenoterol	10,4
Espironolactona	9,7
Bisacodil	8,9
Poliestirenosulfonato de Cálcio	8,3
Dipirona	8,3
Noradrenalina	7,5
Digoxina	7,1
Óleo Mineral	6,9
Isossorbida Mononitrato	6,5
Fentanila	6,4

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE F – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Gradient Boosting*.

Medicamento	Importância Relativa
Midazolam	6,0
Salbutamol	6,0
Carbamazepina	5,9
Hiperpolifarmácia	5,7
Metoclopramida	5,5
Cetoprofeno	5,2
Risperidona	4,9
L Tiroxina	4,6
Metformina	4,1
Hidralazina	3,9
Vitaminas do Complexo B	3,9
Cloreto de Potássio	3,8
Prednisona	3,8
Albendazol	3,4
Ringer com Lactato de Sódio	3,4
Hioscina Butilbrometo de Escopolamina	3,2
Fluconazol	2,9
Vancomicina	2,9
Clopidogrel	2,8
Atenolol	2,6
Domperidona	2,4
Paracetamol Codeína	2,3
Clorpromazina	2,3
Cefuroxima	2,0
Oxacilina	1,9
Nistatina	1,9
Tramadol	1,3
Carvedilol	1,1
Metronidazol	1,0

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE F – Importância relativa (IR) das variáveis medicamentos, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Gradient Boosting*.

Medicamento	Importância Relativa
Propatilnitrato	0,9
Meropenem	0,8
Sulfato de Magnésio	0,7
Carbonato de Cálcio	0,7
Beclometasona	0,6
Vitamina B1 + Vitamina B6 + Vitamina B12	0,5
Amiodarona	0,0
Ampicilina Sulbactam	0,0
Cefalotina	0,0
Cefepima	0,0
Cianocobalamina Vitamina B12	0,0
Cloreto de Potássio	0,0
Dexametasona	0,0
Dexclorfeniramina	0,0
Fenitoína	0,0
Glicerina	0,0
Hidrocortizona	0,0
Hidróxido de Magnésio	0,0
Metilprednisolona	0,0
Norfloxacina	0,0
Ranitidina	0,0
Salbutamol	0,0
Simeticona Dimeticona	0,0
Verapamil	0,0

Fonte: dados da pesquisa

APÊNDICE G – Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Logistic Regression*

Variáveis	Importância Relativa
Hypnotics and sedatives	100,0
Antiepileptics	96,2
Antigout preparations	92,2
Sulfonamides and trimethoprim	81,1
Iron preparations	79,4
Other analgesics and antipyretics	64,9
Antipropulsives	60,2
Cardiac stimulants excl. Cardiac glycosides	49,9
Antipsychotics	48,0
Vasodilators used in cardiac diseases	41,6
Antidepressants	36,3
Calcium	33,1
Angiotensin II receptor blockers (arbs), plain	32,3
Macrolides, lincosamides and streptogramins	30,9
Potassium-sparing agents	29,9
Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants	29,0
Vitamin B1, plain and in combination with vitamin B6 and B12	27,5
Thyroid preparations	26,7
Vitamin B-complex, incl. Combinations	25,0
Low-ceiling diuretics, thiazides	24,6
Cough suppressants, excl. Combinations with expectorants	23,3
Anticholinergic agents	22,6
Antithrombotic agents	19,9
Antihistamines for systemic use	18,6
Beta-lactam antibacterials, penicillins	15,1
I.V. solutions	13,6
Anxiolytics	13,6
Quinolone antibacterials1	12,8
Belladonna and derivatives, plain	12,0

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE G – Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Logistic Regression*

Variáveis	Importância Relativa
Intestinal antiinfectives	9,4
I.V. solution additives	8,4
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)	7,6
Antimycotics for systemic use	5,1
Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	4,8
Hiperpolifarmácia	4,0
Lipid modifying agents, plain	3,5
Adrenergics, inhalants	2,2
Ace inhibitors, plain	0,0
Adrenergics for systemic use	0,0
All other therapeutic products	0,0
Antacids	0,0
Antiadrenergic agents, centrally acting	0,0
Antiadrenergic agents, peripherally acting	0,0
Antiarrhythmics, class I and III	0,0
Antiemetics and antinauseants	0,0
Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0,0
Antinematodal agents	0,0
Arteriolar smooth muscle, agents acting on	0,0
Beta blocking agents	0,0
Blood glucose lowering drugs, excl. Insulins	0,0
Cardiac glycosides	0,0
Corticosteroids for systemic use, plain	0,0
Direct acting antivirals	0,0
Drugs for constipation	0,0
Drugs for functional gastrointestinal disorders	0,0
High-ceiling diuretics	0,0
Insulins and analogues	0,0
Opioids	0,0

Fonte: dados da pesquisa

Continuação do APÊNDICE G – Importância relativa (IR) das variáveis classes medicamentosas, até três medicamentos prescritos, polifarmácia e hiperpolifarmácia para a amostra de idosos, conforme o modelo *Logistic Regression*

Variáveis	Importância Relativa
Other antibacterials	0,0
Other beta-lactam antibacterials	0,0
Potassium	0,0
Propulsives	0,0
Vitamin B12 and folic acid	0,0
Polifarmácia	0,0

Fonte: dados da pesquisa

ANEXO A – Aprovação do projeto pela Comissão Científica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul



SIPESQ
Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 9422

Porto Alegre, 29 de julho de 2019.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Subprojeto de Pesquisa "Detecção automática do risco de quedas relacionado ao uso de medicamentos em pacientes adultos e idosos hospitalizados" vinculado ao Projeto Guarda-Chuva "8659 - Detecção Automática De Eventos Adversos Utilizando Processamento De Linguagem Natural Nos Prontuários Eletrônicos De Um Hospital Terciário".

Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A.
Dr. Francisco Trein, 598
CEP 91200-200 - Porto Alegre - RS
Fone: 3327.2000
CNPJ: 02.757.110/0001-20

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO
(Unidade Pediátrica do Hospital Nossa
Senhora da Conceição S.A.)

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.
Rua Domingos Rabelo, 20
CEP 91940-000 - Porto Alegre - RS
Fone: 3327.4100
CNPJ: 02.707.128/0001-70

HOSPITAL FEMINA S.A.
Trav. Moscatello, 17
CEP 91530-001 - Porto Alegre - RS
Fone: 3314.5090
CNPJ: 02.041.154/0001-03



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 93.244/90

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em reunião ordinária realizada no dia 10 de abril de 2019, avaliou a emenda do seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 17159

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

HENRIQUE DIAS PEREIRA DOS SANTOS
MARINA DE BORBA OLIVEIRA
CASSIANA GIL PRATES
FERNANDO PIVATTO JUNIOR
CLARISSA BOTH PINTO
JAQUELINE PANDOLFO
CLÁUDIA REGINA AMES
RENATA VIEIRA
JANETE DE SOUZA URBANETTO
ISABEL HARB MANSSOUR
SORAJA RAUPP MUSSE
FÁBIO DE OLIVEIRA TABALIPA
ANDRÉ WAJNER
GRAZIELLA GASPAROTTO BAIOTTO
PAULO RICARDO MOTTIN ROSA
ANA HELENA DIAS PEREIRA DOS SANTOS ULBRICH

Título: Detecção automática de eventos adversos utilizando processamento de linguagem natural nos prontuários eletrônicos de um hospital terciário.

Documentação: Aprovada
Aspectos Metodológicos: Adequados
Aspectos Éticos: Adequados

Parecer final: Este projeto de pesquisa, bem como o(s) Termo(s) de Consentimento Livre e Esclarecido (se aplicável), por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais e complementares do Conselho Nacional de Saúde, especialmente a Resolução 466/12, obteve o parecer de APROVADO(S) neste CEP.

Considerações finais:

- O estudo poderá ser iniciado somente a partir desta data. Entregue cópia deste documento ao Setor/Serviço onde será realizada a pesquisa.
- Toda e qualquer alteração do projeto deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/GHC.
- O Pesquisador responsável deve encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao CEP/GHC e ao Setor/Serviço onde está sendo realizada a pesquisa;



HOSPITAL H. S. DA CONCEIÇÃO S.A.
Av. Francisco Truh, 595
CEP 91325-290 - Porto Alegre - RS
Fone: 3357-2000
CNPJ: 02.757.115/0001-20

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO
(Unidade Pediátrica do Hospital H.S. da
Senhora da Conceição S.A.)

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.
Rua Domênico Rêgo, 20
CEP 91340-000 - Porto Alegre - RS
Fone: 3257-4100
CNPJ: 02.707.124/0001-76

HOSPITAL FEMINA S.A.
Rui Maciel Lima, 17
CEP 91430-001 - Porto Alegre - RS
Fone: 3314-5255
CNPJ: 02.693.134/0001-53



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 93.244/90

Porto Alegre, 10 de abril de 2019.

DANIELA MONTANO WILHELMS
Coordenadora-geral do CEP-GHC

ANEXO C – Termo de Compromisso com a utilização dos dados – TCUD



ESCOLA DE
MEDICINA

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto/Relato de Caso

DETECÇÃO AUTOMÁTICA DO RISCO DE QUEDAS RELACIONADO AO USO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES ADULTOS E IDOSOS HOSPITALIZADOS



Os autores do projeto de pesquisa/relato de caso se comprometem a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e/ou em bases de dados referentes aos participantes da pesquisa intitulada DETECÇÃO AUTOMÁTICA DO RISCO DE QUEDAS RELACIONADO AO USO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES ADULTOS E IDOSOS HOSPITALIZADOS.





Os pesquisadores concordam, igualmente, que tais informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos participantes.


Porto Alegre, 10 de julho de 2019


Autores do Projeto/ Relato de Caso	
Nome	Assinatura
Janete de Souza Urbanetto	
Amanda Pestana da Silva	

ANEXO D – Comprovação de submissão do artigo para a International Journal of Medical Informatics

Confirm co-authorship of submission to International Journal of Medical Informatics Caixa de entrada x  

 **International Journal of Medical Informatics** <em@editorialmanager.com> 15:28 (há 1 hora)   

 para mim ▾

 inglês ▾ > português ▾ Traduzir mensagem Desativar para: inglês x

This is an automated message.

Journal: International Journal of Medical Informatics

Title: Comparison of the Medication Fall Risk Score with models developed by machine learning: a case control

Corresponding Author: Mr Janete de Souza Urbanetto

Co-Authors: Amanda Pestana da Silva; Henrique Dias Pereira dos Santos; Ana Laura Olsefer Rotta; Graziella Gasparotto Baiocco; Renata Vieira

Manuscript Number:

Dear Ms. Pestana da Silva,

Mr Janete de Souza Urbanetto submitted this manuscript via Elsevier's online submission system, Editorial Manager, and you have been listed as a Co-Author of this submission.

Elsevier asks Co-Authors to confirm their consent to be listed as Co-Author and track the papers status. In order to confirm your connection to this submission, please click here to confirm your co-authorship: <https://www.editorialmanager.com/ijmedil.asp?i=119379&I=UGLJVOTY>

If you have not yet registered for the journal on Editorial Manager, you will need to create an account to complete this confirmation. Once your account is set up and you have confirmed your status as Co-Author of the submission, you will be able to view and track the status of the submission as it goes through the editorial process by logging in at <https://www.editorialmanager.com/ijmedil>

If you did not co-author this submission, please contact the Corresponding Author directly at iurbanetto@oucrs.br

Thank you,

International Journal of Medical Informatics

More information and support

FAQ: What is Editorial Manager Co-Author registration?
https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28460/supporthub/publishing/kw/co-author+editorial+manager/

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?
https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/kw/editorial+manager/

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

#AU_JMEDI#

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ijmedil/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br