

# Como uma ferramenta de prescrição eletrônica possibilita uma melhor qualidade na prescrição para os pacientes

*How an electronic prescription tool enables better prescription quality for patients*

Vanessa Gonçalves Pereira<sup>1</sup>, Stéphanie Kazniakowski Guassi<sup>1</sup>, Hugo Silva Pereira Mendes<sup>2</sup>, André Marques dos Santos<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.(Supl.1):9-14

## Palavras-chave:

prescrições de medicamentos, interações de medicamentos, sistemas de apoio a decisões clínicas

## Keywords

drug prescriptions, drug interactions, clinical decision support systems

## RESUMO

**Introdução:** Os erros relacionados à medicação de pacientes estão entre as maiores causas de danos e prejuízos evitáveis à saúde em todo o mundo. Nos Estados Unidos, esses erros causam pelo menos uma morte por dia e causam danos a aproximadamente 1,3 milhão de pessoas anualmente. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que o gasto global com erros relacionados à medicação seja de US\$ 42 bilhões por ano. No Brasil, a taxa de interações medicamentosas potenciais varia entre 28% e 63,6% em pacientes de serviços de atenção primária. A prevalência de interações medicamentosas tem aumentado, seguindo o envelhecimento populacional, aumento de condições crônicas, uso combinado de diferentes medicamentos e aumento na quantidade de medicamentos prescritos. **Métodos:** Os dados utilizados para o presente estudo foram obtidos por meio da base de dados da Nexodata do Brasil S.A., que é uma empresa privada de tecnologia em saúde que possui um sistema de prescrição eletrônica e uma área de inteligência de dados. **Resultados:** Foram avaliadas 65.867 prescrições eletrônicas durante o ano de 2019; dessas, 4.828 prescrições apresentaram em média 2,5 interações. Essas prescrições com interação foram geradas por 197 médicos diferentes, totalizando um total de 24,5 receitas com interação por médico ao longo de 12 meses. Foi identificado um total de 12.005 interações, sendo 15,6% classificadas como leves, 70,9% como moderadas e 13,5% como graves. **Conclusão:** Por meio da implementação de uma ferramenta de prescrição eletrônica, foi observada uma redução de 32,9% na quantidade de receitas com interação medicamentosa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Medication-related errors in patients are among the leading causes of preventable health damage and harm worldwide. In the United States, these errors cause at least one death a day and damage approximately 1.3 million people annually. According to the World Health Organization, the global expenditure on medication-related errors is estimated to be US\$ 42 billion per year. In Brazil, the rate of potential drug interactions varies between 28% and 63.6% in primary care patients. The prevalence of drug interactions has increased following an aging population, an increase in chronic conditions, combined use of different drugs and an increase in the amount of prescription drugs per patient. **Methods:** The data used for the present study were obtained through the database of Nexodata do Brasil S.A., which is a private health technology company that has an electronic prescription system and a data intelligence area. **Results:** 65,867 electronic prescriptions were evaluated during the year 2019, of these, 4,828 prescriptions had an average of 2.5 interactions. These interactive prescriptions were generated by 197 different doctors, totaling a total of 24.5 prescriptions with interaction per doctor over 12 months. A total of 12,005 interactions were identified, 15.6% of which were classified as mild, 70.9% as moderate and 13.5% as severe. **Conclusion:** Through the implementation of an electronic prescription tool, a reduction of 32.9% in the amount of prescriptions with drug interaction was observed.

Recebido em: 01/03/2020. Aprovado para publicação em: 30/11/2020.

1. Departamento de Saúde, Nexodata do Brasil S.A., São Paulo, SP, Brasil.

2. Departamento de Tecnologia, Nexodata do Brasil S.A., São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Nexodata do Brasil S.A.

Autor correspondente: André Marques dos Santos, Head of Intelligence. Nexodata do Brasil S.A. Rua Gomes de Carvalho, 1.629, 1º andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04547-006. Telefone: +55 (11) 4081-7481. E-mail: andre.santos@nexodata.com.br

## Introdução

Os erros relacionados à medicação de pacientes estão entre as maiores causas de danos e prejuízos evitáveis à saúde em todo o mundo. Nos Estados Unidos, esses erros causam pelo menos uma morte por dia e causam danos a aproximadamente 1,3 milhão de pessoas anualmente. Além disso, reações adversas a medicamentos podem aumentar em dois dias o tempo de hospitalização, em duas vezes o risco de morte e em mais de US\$ 2 mil os custos de internação. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que o gasto global com erros relacionados à medicação seja de US\$ 42 bilhões por ano (WHO, n.d.).

Entre esses erros, estão as interações medicamentosas (IMs), descritas como o fenômeno que ocorre quando os efeitos de um fármaco são modificados pela administração prévia ou simultânea de outro. O resultado final de uma IM pode aumentar ou diminuir os efeitos de um ou dos dois princípios ativos ou pode promover o aparecimento de um novo efeito que não ocorreu com um dos princípios ativos isoladamente. As interações podem ocorrer entre princípio ativo-princípio ativo, princípio ativo-alimentos, princípio ativo-exames laboratoriais e princípio ativo-substâncias químicas (Tatro, 2011; Anvisa, 2002).

Em termos clínicos, as IMs podem levar à redução da eficácia do tratamento ou à ocorrência de eventos adversos de diferentes gravidades – as IMs leves podem ocasionar desconforto para o paciente, sem necessidade de alteração do tratamento ou intervenção médica; as IMs moderadas podem exigir a modificação do tratamento e as IMs graves podem causar danos permanentes ou piora no quadro clínico do paciente, gerando hospitalização, aumento no tempo de internação, incapacidade física e até óbito (Zwart-van Rijkom *et al.*, 2009).

No Brasil, a taxa de IMs potenciais varia entre 28% e 63,6% em pacientes de serviços de atenção primária (Sousa *et al.*, 2014; Leão *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2019). A prevalência de IMs tem aumentado, seguindo o envelhecimento populacional, o aumento de condições crônicas e o uso combinado de diferentes medicamentos. A probabilidade de ocorrência aumenta conforme a quantidade de medicamentos prescritos (Coombes *et al.*, 2001; Johnell & Klarin, 2007; Baysari *et al.*, 2012). Entre os pacientes em atendimento ambulatorial, a prevalência de IMs potenciais é de aproximadamente 50%, podendo chegar a mais de 80% (Tragni *et al.*, 2013; Kennedy-Dixon *et al.*, 2015).

Diversas intervenções para reduzir a frequência e o impacto dos erros de medicação já foram desenvolvidas; uma delas é a implementação da prescrição eletrônica nos serviços de saúde como ferramenta de suporte à decisão clínica. Pelo fato de o número descrito de IMs potenciais ser alto, pesquisas mostram que os médicos têm dificuldade em identificá-las (Ko *et al.*, 2008). Dessa maneira, os sistemas de

prescrição eletrônica podem ser extremamente úteis para a redução de erros de medicação, por apresentarem alertas de potenciais IMs na tela conforme a prescrição é realizada.

Muitos médicos não aderem aos alertas – essa taxa pode variar entre 49% e 96% dos alertas. Entretanto, evidências mostram que esses alertas podem ter um efeito positivo no comportamento prescritivo, quando bem desenhados e para um público-alvo específico (van der Sijs *et al.*, 2006; Schedlbauer *et al.*, 2009; Baysari *et al.*, 2011; Bright *et al.*, 2012).

O presente estudo visa a quantificar e caracterizar as IMs potenciais presentes em prescrições eletrônicas geradas a partir de atendimentos em instituições brasileiras que aderem a tecnologia.

## Métodos

Os dados utilizados para o presente estudo foram obtidos por meio da base de dados da Nexodata do Brasil S.A., que é uma empresa privada de tecnologia em saúde que possui um sistema de prescrição eletrônica e uma área de inteligência de dados.

A extração para análise de prescrições considerou o ano completo de 2019 e estabelecimentos que utilizam o *software* da Nexodata em vez da API; esses dados possuem informações referentes às prescrições realizadas, contendo o médico e suas características, os pacientes e suas características, bem como os medicamentos e as possíveis interações para cada um dos casos.

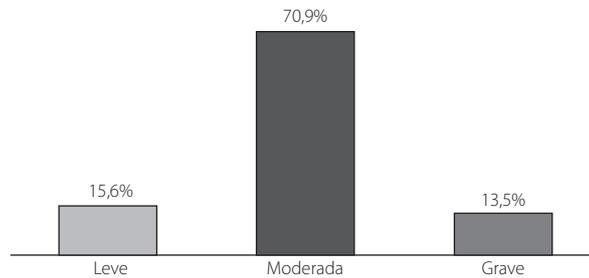
Para a análise, foram incluídos estabelecimentos médicos de onde foi originado pelo menos um alerta de IM durante a prescrição. As IMs consideradas foram apenas entre fármaco-fármaco, e foram classificadas como grave, moderada e leve de acordo com os eventos que aquelas interações poderiam vir a gerar.

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva com o intuito de mostrar o cenário atual de IMs nas instituições prescritoras.

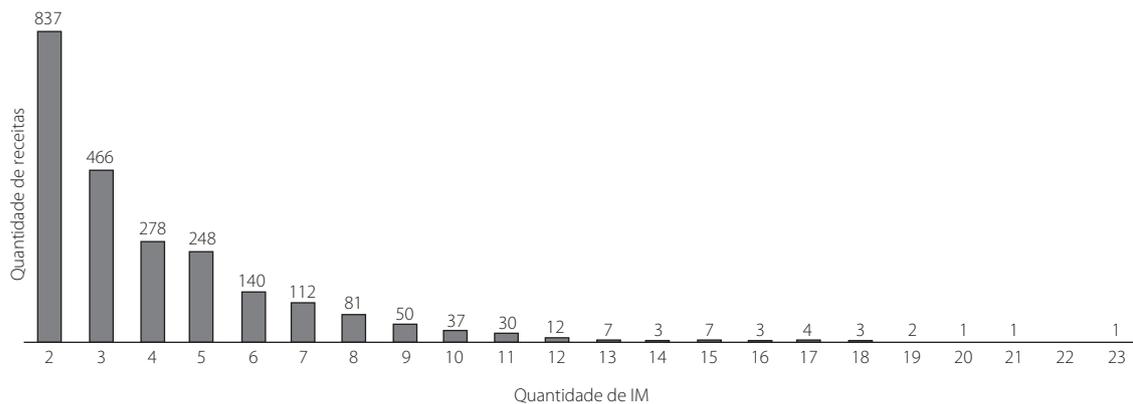
## Resultados

Foram avaliadas 65.867 prescrições eletrônicas durante o ano de 2019; dessas, 4.828 prescrições apresentaram em média 2,5 interações. Essas prescrições com interação foram geradas por 197 médicos diferentes, totalizando 24,5 receitas com interação por médico ao longo de 12 meses. Foi identificado um total de 12.005 interações, sendo 15,6% classificadas como leves, 70,9% como moderadas e 13,5% como graves.

Quando consideramos a quantidade de IM por receita, temos uma média de 2,5 interações, variando de 1 interação a 23 interações por receita. Mais da metade das receitas (51,9%) apresentam apenas uma IM, enquanto 17,3% apresentam duas IMs e 9,7% apresentam três IMs; os 21,1% estão distribuídos entre 4 e 23 IMs.



**Figura 1.** Distribuição das IMs de acordo com a gravidade da interação, registradas no ano de 2019 (n = 12.005).



**Figura 2.** Quantidade de receitas por quantidade de IMs que cada uma apresentou.

A Tabela 1 apresenta as métricas (mínimo, média, máximo e mediana) agrupadas pela gravidade da IM. A gravidade que aparece em maior quantidade por receita é a moderada, e as IMs classificadas como leve e grave apresentam métricas bem similares.

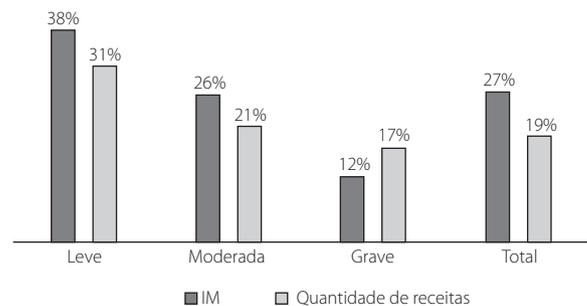
A distribuição da quantidade de IMs ao longo do tempo mostra uma média de 1.000 IMs por mês; agrupadas por gravidade, temos uma média mensal de 156, 710 e 135 para leve, moderada e grave, respectivamente. Quando analisadas por quantidade de receitas que apresentaram pelo menos uma IM, temos uma média de 402 receitas por mês e 114, 314 e 112 receitas por mês para leve, moderada e grave, respectivamente.

Quando comparada a quantidade de IM de janeiro a dezembro, temos uma redução de 26,7% da IM de forma geral, 37,6% para IMs leves, 26,3% para moderadas e 12,0% para graves. Na Figura 3, podemos observar as variações tanto da quantidade de IMs quanto da quantidade de receitas dispensadas com IMs.

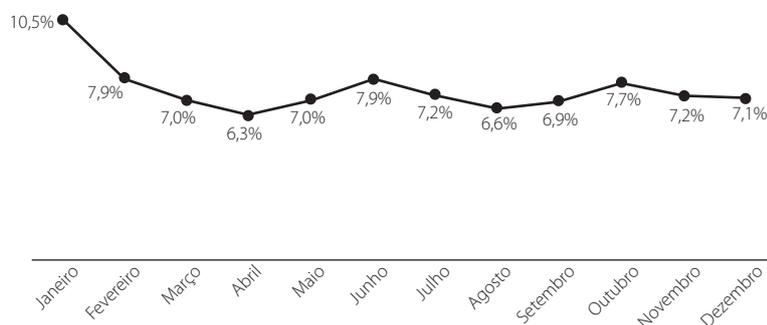
Ao longo do período, podemos observar uma redução do primeiro para o segundo mês de 27,8%; os meses seguintes apresentam uma variação com menos de 2 pontos percentuais.

**Tabela 1.** Avaliação das IMs de acordo com a gravidade

	Leve	Moderada	Grave	Geral
Mínimo	1	1	1	1
Médio	1,4	2,3	1,2	2,5
Máximo	6	19	6	23
Mediana	1	2	1	1



**Figura 3.** Redução da quantidade de IMs e receitas com pelo menos uma IM entre janeiro e dezembro de 2019.



**Figura 4.** Evolução temporal da quantidade de prescrições com pelo menos uma interação medicamentosa.

Dos 562 médicos prescritores, 197 (35,1%) dispensaram pelo menos uma receita que apresentava uma IM. Em média, os médicos prescrevem 24,5 receitas com pelo menos uma IM, sendo no mínimo uma e no máximo 806 receitas ao longo do período; os 197 médicos apresentam uma mediana de quatro receitas com pelo menos uma IM.

Quando foi considerada a porcentagem de receitas com pelo menos uma prescrição em relação ao total de receitas dispensadas, tem-se uma média de 15,59% de prescrições com IM, sendo o mínimo de 0,02% e o máximo de 100,0%. Quando foram considerados apenas médicos com mais de uma prescrição, temos 12,48%, 0,02% e 80,0% para média, mínima e máxima, respectivamente.

A média mensal de proporção de prescrições com interação por médico é de 9,7%. Quando analisados médicos que fizeram pelo menos uma prescrição por mês ao longo de todo o período, o que totaliza 48 médicos, temos uma proporção de prescrição com interação por mês média de 10,0%.

Quando comparado dezembro com janeiro, dos médicos que dispensaram pelo menos uma receita por mês no período, temos uma média de 5% de redução, sendo o mínimo um aumento de 272% e o máximo uma redução de 100% das receitas com pelo menos uma IM.

Do total de 42 médicos que prescreveram pelo menos uma receita por mês e apresentaram pelo menos uma receita com interação no período, temos que 10 (23,8%) aumentaram a quantidade de receitas com IM, 16 (38,1%) mantiveram

a mesma porcentagem de receitas com IM e 16 (38,1%) diminuíram a quantidade de receitas com IM.

Quando comparado pela classificação do grupo anatômico do código ATC, foi observado que 37% das interações correspondem ao mesmo grupo anatômico e que 63% correspondem a diferentes grupos anatômicos. Nas interações pelo mesmo grupo anatômico, temos que medicamentos classificados no grupo Sistema cardiovascular representam 72,3% dessas interações.

Nas interações dos medicamentos de diferentes grupos anatômicos, temos que a principal interação é entre o grupo Sangue e órgãos hematopoiéticos e Sistema cardiovascular, correspondendo a 33,1%, e em segundo entre os grupos Aparelho digestivo e metabolismo e Sistema cardiovascular, correspondendo a 21,1%.

## Discussão

Os principais benefícios da prescrição eletrônica incluem melhora na legibilidade e na disponibilidade da prescrição (sem a necessidade de portar o documento em papel), além de permitir o cuidado continuado de maneira mais adequada, pelo fato de o profissional de saúde ter acesso rápido e fácil aos medicamentos prescritos para o paciente em diferentes momentos.

**Tabela 2.** Proporção (%) de receitas com interação em relação às receitas totais

	Médicos com pelo menos uma IM	Médicos com pelo menos uma interação e mais de uma prescrição
Mínima	0,02	0,02
Média	15,59	12,48
Máxima	100,00	80,00
Mediana	7,27	6,9

**Tabela 3.** Proporção de IMs entre medicamentos do mesmo grupo anatômico (código ATC)

Grupo ANATÔMICO ATC	QTD. INTERAÇÕES
Sistema cardiovascular	3213 72,27%
Sistema nervoso	572 12,87%
Sangue e órgãos hematopoiéticos	339 7,62%
Aparelho digestivo e metabolismo	126 2,83%
Anti-infecciosos de uso sistêmico	99 2,23%
Sistema geniturinário e hormônios sexuais	35 0,79%
Órgãos dos sentidos	23 0,52%
Sistema respiratório	22 0,49%
Dermatológicos	16 0,36%

**Tabela 4.** Proporção de IMs entre medicamentos de diferentes grupos anatômicos (código ATC) – 10 maiores

Grupo ANATÔMICO ATC	Grupo ANATÔMICO ATC	QTD. INTERAÇÕES	
Sangue e órgãos hematopoiéticos	Sistema cardiovascular	2.501	33,1%
Aparelho digestivo e metabolismo	Sistema cardiovascular	1.592	21,1%
Sistema cardiovascular	Preparações do sistema hormonal, excl. hormônios sexuais	440	5,8%
Aparelho digestivo e metabolismo	Preparações do sistema hormonal, excl. hormônios sexuais	327	4,3%
Preparações do sistema hormonal, excl. hormônios sexuais	Anti-infecciosos de uso sistêmico	322	4,3%
Sistema cardiovascular	Sistema nervoso	221	2,9%
Aparelho digestivo e metabolismo	Sangue e órgãos hematopoiéticos	136	1,8%
Sistema musculoesquelético	Sistema nervoso	123	1,6%
Sistema cardiovascular	Sistema musculoesquelético	120	1,6%

Porém, sem dúvida, o maior benefício da prescrição eletrônica é o seu potencial na redução de erros de medicação (Baysari & Raban, 2019).

Os erros de medicação são uma prioridade de atenção global. Uma recente metanálise concluiu que, desde 2007, as estratégias de prescrição eletrônica conseguiram reduzir os erros de medicação, de dosagem e de eventos adversos. Os estudos incluíram as IMs, prescrições incompletas, correção da prescrição, erros na posologia e na dispensação e administração (Roumeliotis *et al.*, 2019).

Embora nem todos os erros de medicação sejam causadores de dano ou prejuízo direto à saúde do paciente, eles podem gerar um trabalho adicional para os profissionais de saúde e reduzir a confiança do paciente sobre o cuidado que está recebendo (Franklin & Puaar, 2020).

Uma limitação do atual estudo é de que só é possível identificar as interações que foram dispensadas na receita, caso o médico tenha recebido o alerta no *software* e tenha realizado a troca da medicação não é possível identificarmos essa troca. Outra limitação é que um mesmo medicamento pode apresentar mais de um fármaco, portanto mesmo com apenas dois medicamentos prescritos em uma única receita pode apresentar mais duas interações.

As principais interações são entre medicamentos de diferentes grupos. Esse fato corrobora as informações já apresentadas anteriormente de que um paciente que necessita tratar mais de uma doença tem um maior risco de possuir uma receita com IM. O grupo interação com maior quantidade foi entre medicamentos do grupo anatômico Sangue e órgãos hematopoiéticos e Sistema cardiovascular e Aparelho digestivo e metabolismo e Sistema cardiovascular, ambas as interações apresentam medicamentos para tratamento de doenças do sistema cardiovascular.

Também foram identificadas receitas com IMs para um mesmo grupo anatômico, fato que corrobora a questão de que a maior quantidade de medicamentos prescritos em uma mesma receita, mesmo que para o mesmo grupo

anatômico, aumenta a possibilidade de IMs. Para nossa amostra, os grupos anatômicos que apresentaram a maior quantidade de IMs são medicamentos do Sistema cardiovascular e do Sistema nervoso.

Ao longo do período, a amostra apresenta uma redução de 32,9% na quantidade de interações quando comparamos o total de receitas com pelo menos uma interação em relação ao total de prescrições. Isso pode indicar que uma ferramenta com alerta de IM auxilia na redução da quantidade de prescrições com fármacos que interagem entre si.

A maior redução foi observada no grupo das IMs classificadas como leves (31%), seguidas de IMs classificadas como moderadas (21%), e o grupo das IMs classificadas como graves apresentou a menor redução (17%). Esse resultado pode indicar que, em casos das interações mais graves, os médicos preferem correr o risco de tratar o paciente com os medicamentos, mesmo que eles apresentem interação, em vez de realizar uma troca que poderia diminuir a gravidade da interação e também a efetividade do tratamento.

Em relação ao comportamento dos médicos, ao analisarmos apenas aqueles que tiveram prescrição ao longo de todo o período, foi observado que 38,1% deles apresentam diminuição na quantidade de receitas prescritas com IM.

## Conclusão

Quando analisamos de forma isolada a quantidade de interações apenas pela receita, podemos observar uma redução e uma mudança no padrão de prescrição. Isso indica que uma ferramenta que auxilie o médico durante o momento da prescrição o auxilia a tomar a melhor decisão e a conhecer os riscos que está tomando.

Essas informações para apoiar a tomada de decisão e a mudança de padrão na prescrição auxiliam a diminuir os eventos causados pela administração de medicamentos com IMs, que vão desde tratamento de eventos adversos até interações e óbitos.

Uma ferramenta de prescrição eletrônica possibilita diversos outros benefícios que não estão relacionados somente com alertas de IMs. Uma ferramenta que contenha uma base de medicamentos atualizada (quais estão ativos ou não no órgão regulador – Anvisa) e todas as suas características, como forma farmacêutica e dosagem disponíveis, possibilita suporte aos médicos prescritores e auxílio por meio de informações atuais para que eles tomem a melhor decisão no momento da prescrição.

Além disso, uma ferramenta ainda pode ajudar o médico com a questão legal da dispensação, por exemplo, no caso de antibióticos que são necessários duas vias ou ainda em caso de medicamentos controlados que necessitam preenchimento de fichas específicas.

Com todo esse suporte à decisão, o maior beneficiado é o paciente, que sai com todas as informações e documentos necessários para que possa realizar a compra do medicamento e, conseqüentemente, seu tratamento. Além disso, uma receita digital significa uma informação legível, que possibilita uma dispensação correta nas farmácias. Isso traz uma maior segurança, pois, além de ter certeza do que está sendo prescrito e dispensado, o paciente também tem a segurança de que o médico possui conhecimento sobre eventuais IMs.

Como próximo passo, sugerimos uma análise dos dados clínicos em conjunto com os dados de prescrição eletrônica, pois isso pode nos auxiliar a entender em que momento os médicos assumem o risco de prescrever medicamentos, mesmo que esses apresentem IMs.

## Referências bibliográficas

- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 2, de 8 de janeiro de 2002. Available from: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B2723-1-0%5D.PDF>.
- Baysari MT, Raban MZ. The safety of computerised prescribing in hospitals. *Aust Prescr*. 2019;42(4):136-8.
- Baysari MT, Reckmann MH, Li L, Day RO, Westbrook JI. Failure to utilize functions of an electronic prescribing system and the subsequent generation of 'technically preventable' computerized alerts. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(6):1003-10.
- Baysari MT, Westbrook JI, Richardson KL, Day RO. The influence of computerized decision support on prescribing during ward-rounds: are the decision-makers targeted? *J Am Med Inform Assoc*. 2011;18:754-9.
- Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157:29-43.
- Coombes ID, Pillans PI, Storie WJ, Radford JM. Quality of medication ordering at a large teaching hospital. *Aust J Hosp Pharm*. 2001;31:102-6.
- Franklin BD, Puaar S. What is the impact of introducing inpatient electronic prescribing on prescribing errors? A naturalistic stepped wedge study in an English teaching hospital. *Health Informatics J*. 2020;26(4):3152-62.
- Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*. 2007;30(10):911-8.
- Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Hall J, Anglin-Brown B. The prevalence of major potential drug-drug interactions at a University health centre pharmacy in Jamaica. *Pharm Pract (Granada)*. 2015;13(4):601.
- Ko Y, Malone DC, Skrepnek GH, Armstrong EP, Murphy JE, Abarca J, et al. Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: a postal survey of US prescribers. *Drug Saf*. 2008;31:525-36.
- Leão DFL, Moura CS, Medeiros DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2014;19(1):311-8.
- Roumeliotis N, Sniderman J, Adams-Webber T, Addo N, Anand V, Rochon P, et al. Effect of Electronic Prescribing Strategies on Medication Error and Harm in Hospital: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2019;34(10):2210-23.
- Santos JS, Giordani F, Rosa MLG. Potential drug interactions in adults and the elderly in primary health care. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2019;24(11):4335-44.
- Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W, Bates DW, et al. What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior? *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16:531-8.
- Sousa SB, Moraes EV, Toledo OR, Davi FL. Interações medicamentosas em pacientes de um hospital público de Mato Grosso. *Experiências Exitosas de Farmacêuticos no SUS*. 2014;2:63-6.
- Tatro DS. Drug interaction facts 2011: the authority on drug interactions. Saint Louis, Mo: Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons; 2011.
- Tragni E, Casula M, Pieri V, Favato G, Marcobelli A, Trotta MG, et al. Prevalence of the Prescription of Potentially Interacting Drugs. *PLoS One*. 2013;8(10):e78827.
- van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13:138-47.
- WHO – World Health Organization. The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm. Available from: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>.
- Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;68:187-193.