
**SISTEMAS DE GERÊNCIA DA INFORMAÇÃO PARA O SUPORTE A
MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA:
uma aplicação a gerência de transplantes de órgãos**

PATRICK LETOUZÉ MOREIRA

TESE DE DOUTORADO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA

**SISTEMAS DE GERÊNCIA DA INFORMAÇÃO PARA O
SUPORTE A MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA:
uma aplicação a gerência de transplantes de órgãos**

PATRICK LETOUZÉ MOREIRA

ORIENTADOR: JOÃO YOSHIYUKI ISHIHARA

**TESE DE DOUTORADO EM
ENGENHARIA DE SISTEMAS ELETRÔNICOS E DE AUTOMAÇÃO**

PUBLICAÇÃO: PPGEE-TD-066/13

BRASÍLIA/DF: FEVEREIRO - 2013.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA

**SISTEMAS DE GERÊNCIA DA INFORMAÇÃO PARA O
SUPORTE A MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA:
uma aplicação a gerência de transplantes de órgãos**

PATRICK LETOUZÉ MOREIRA

TESE DE DOUTORADO SUBMETIDA AO DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA DA FACULDADE DE TECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM ENGENHARIA ELÉTRICA.

APROVADA POR:

Prof. João Yoshiyuki Ishihara, DSc. (ENE-UnB)
(Orientador)

Prof. Adson Ferreira da Rocha, PhD. (ENE-UnB)
(Examinador Interno)

Prof. Sérgio Manuel Serra da Cruz, DSc. (UFRRJ)
(Examinador Externo)

Prof. José Felício da Silva, DSc. (FGA-UnB)
(Examinador Externo)

Prof. Henrique Cezar Ferreira, DSc. (ENE-UnB)
(Examinador Interno)

BRASÍLIA/DF, 25 DE FEVEREIRO DE 2013.

FICHA CATALOGRÁFICA

MOREIRA, PATRICK LETOUZÉ

Sistemas de Gerência da Informação para o Suporte a Medicina Baseada em Evidência – uma aplicação a gerência de transplantes de órgãos. [Distrito Federal] 2013.

xiv, 83p., 297 mm (ENE/FT/UnB, Doutor, Engenharia Elétrica, 2013).

Tese de Doutorado.

Universidade de Brasília - Faculdade de Tecnologia.

Departamento de Engenharia Elétrica.

- | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Informática em Saúde | 2. Medicina-Baseada em Evidência |
| 3. Sistemas de Gerência da Informação | 4. Desenvolvimento de Sistemas |
| I. ENE/FT/UnB | II. Título (série) |

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

MOREIRA, P. L. (2013). Sistemas de Gerência da Informação para o Suporte a Medicina Baseada em Evidência – uma aplicação a gerência de transplantes de órgãos. Tese de Doutorado em Engenharia de Sistemas Eletrônicos e de Automação, Publicação PPGEE-TD-066/13, Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade de Brasília, Brasília, DF, xiv, 83p.

CESSÃO DE DIREITOS

NOME DO AUTOR: Patrick Letouzé Moreira.

TÍTULO DA TESE DE DOUTORADO: Sistemas de Gerência da Informação para o Suporte a Medicina Baseada em Evidência – uma aplicação a gerência de transplantes de órgãos.

GRAU / ANO: Doutor / 2013

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta qualificação de doutorado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta qualificação de doutorado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Patrick Letouzé Moreira

307 sul, QI 24, alameda 4, casa 19. Palmas - TO - Brasil. CEP 77.015-470

Dedico este trabalho à Deus.

Agradecimentos

Primeiramente eu gostaria de agradecer a minha mãe e a meus irmãos, pelo apoio e carinho.

Além disso, eu gostaria de agradecer aos amigos Cláudio Costa e Antonio Leonel que escutaram minhas lamúrias. Além desses dois amigos, eu agradeço pelo incentivo aos amigos e colegas Abraham Zuniga, Gentil Veloso, George Brito e Leandro Garcia, e na reta final ao amigo e colega Maxwell Diógenes.

Mais ainda, meus sinceros agradecimentos ao meu colega Ary H. M. de Oliveira e aos meus queridos alunos que auxiliaram no desenvolvimento dos sistemas: Fernando Chagas, Glaubos Climaco, Mariwaldo Caetano, Valéria Martins, Itamar Jr., Damião Lima dos Santos e Kristiano Bastos Fernandes.

Agradeço ainda, ao meu orientador, João Y. Ishihara, pela compreensão, apoio e companheirismo, todos fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a minha ex-mulher Mel (Meirilene M. Teixeira) que aguentou o quanto pode ao meu lado e me inspirou no início deste trabalho.

RESUMO

SISTEMAS DE GERÊNCIA DA INFORMAÇÃO PARA O SUPORTE A MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA – uma aplicação a gerência de transplantes de órgãos

Autor: Patrick Letouzé Moreira

Orientador: João Yoshiyuki Ishihara

Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica

Brasília, fevereiro de 2013

No Brasil, através do SUS – Sistema Único de Saúde, o governo federal financia aproximadamente 94% dos transplantes de órgãos sólidos representando em 2010 6.053 cirurgias de um total de 6.442 que foram executadas por 241 equipes. Esse contexto representa uma oportunidade para a realização de pesquisas médicas. Para tanto, faz-se necessário um sistema de gerência da informação. Portanto, neste trabalho foi proposta uma metodologia para o desenvolvimento de sistemas de gerência da informação para o suporte a medicina baseada em evidência. Para testar essa metodologia, desenvolveu-se um sistema *web* para a gerência de pacientes de transplante de órgãos sólidos que seja centrado no paciente e que apoie a pesquisa médica na área favorecendo a qualidade da evidência e a força da recomendação no diagnóstico, no tratamento e na prevenção, de modo a permitir o uso de estimativas matemáticas de probabilidade e riscos. Além disso, foi desenvolvido um sistema para a evolução de diretrizes médicas e um sistema wiki para a elaboração colaborativa dessas diretrizes e de relatos de pesquisa médica. Por fim, para testar esses sistemas, escolheu-se o transplante de rins como estudo de caso devido a sua importância no contexto brasileiro.

ABSTRACT

MANAGEMENT INFORMATION SYSTEMS TO SUPPORT EVIDENCE-BASED MEDICINE – an application to organ transplantation management

Author: Patrick Letouzé Moreira

Supervisor: João Yoshiyuki Ishihara

Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica

Brasília, February of 2013

In Brazil the federal government finances approximately 94% of solid organs transplantations. In 2010 that represented 6,053 surgeries of 6,442 that were performed by 241 teams. This context represents an opportunity for medical research and a management information system would be an asset. Therefore, in this work a methodology for the development of management information systems to support evidence based medicine was proposed. In order to test this methodology, a web system for transplantation management was developed that is patient-centered to support medical research promoting quality of evidence and strength of recommendation in the diagnosis, treatment, and prevention, allowing the use of mathematical estimates of probability and risk. Besides, it was developed a system for the evolution of medical initiatives and guidelines, and a wiki system for the collaborative writing of guidelines and study reports. Finally, to test these systems, kidney transplantation was chosen as study case due to its importance in the Brazilian context.

Sumário

Capítulo	Página
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 MOTIVAÇÃO E JUSTIFICATIVA	2
1.2 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	3
1.3 OBJETIVOS	4
1.3.1 Objetivo Geral	4
1.3.2 Objetivos Específicos	4
1.4 SÍNTESE DA TESE	5
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
2.1 A PESQUISA MÉDICA	6
2.2 AS DIRETRIZES MÉDICAS	8
2.3 AQUISIÇÃO EVOLUCIONÁRIA	13
2.4 MODELO-VISÃO-CONTROLADOR	13
2.5 ESTADO-DA-ARTE	14
2.6 COMENTÁRIOS FINAIS	17
3 METODOLOGIA DESENVOLVIDA	18
3.1 GERÊNCIA DE TRANSPLANTES	18
3.2 GERÊNCIA DE PROJETOS E MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA	20
3.3 METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO PARA SISTEMAS EM SAÚDE	24
3.4 SISTEMAS DESENVOLVIDOS	28
3.4.1 A Plataforma Computacional	29
3.4.2 O Sistema de Gerência de Transplantes	32
3.4.3 O Sistema Wiki para a Redação Colaborativa de Pesquisas Médicas	32

3.4.4	Considerações Finais	33
3.5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
4	TESTES DOS SISTEMAS	38
4.1	A CONSTRUÇÃO DO ESTUDO DE CASO	38
4.2	UMA PESQUISA EM TRANSPLANTE DE RINS NO TMS	40
4.3	UMA DIRETRIZ MÉDICA NO RGM	41
4.4	UM RELATO NO EBMWIKI	43
4.5	COMENTÁRIOS FINAIS	43
5	DISCUSSÃO	52
5.1	GERÊNCIA DE PROJETOS	52
5.2	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	53
5.3	FORÇA DA RECOMENDAÇÃO	54
5.4	A PADRONIZAÇÃO	55
5.5	O USO DE ESTIMATIVAS	56
5.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
6	CONCLUSÕES	58
6.1	CONCLUSÕES GERAIS	59
6.2	RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS	60
A	UNIFICAÇÃO DAS DIRETRIZES STARD, STROBE, CONSORT E PRISMA NA ESTRUTURA IMRAD	67
A.1	Título	67
A.2	Resumo	67
A.3	Introdução	68
A.4	Métodos	68
A.5	Resultados	71
A.6	Discussão	73
A.7	Outras Informações	73
B	DOENÇA RENAL CRÔNICA	74
C	ESTIMATIVAS DE <i>GFR</i>	80

Lista de Tabelas

Tabela	Página
4.1 Tabela da pesquisa da taxa de filtração glomerular – <i>GFR</i>	42
B.1 Estágios da doença renal crônica, a prevalência nos Estados Unidos em 2000, e recomendações específicas para estágio de detecção, avaliação e gestão	76
B.2 Tabela de exames realizados em receptores de transplante de rins.	77
B.3 Definições de proteinúria e albuminúria	79
C.1 Fórmula CKD-EPI para estimar o <i>GFR</i>	82

Lista de Figuras

Figura	Página
2.1	Relação entre as iniciativas. 11
2.2	Diagrama da aquisição evolucionária. 14
2.3	Diagrama do padrão MVC, Modelo-Visão-Controlador <i>Model-View-Controller</i> . 15
3.1	Diagrama de dois níveis para a gerência da pesquisa médica e de pacientes. 21
3.2	Diagrama da relação entre diretrizes médicas e gerência de projetos. EHR significa registro eletrônico de saúde, <i>Electronic Health Record</i> 22
3.3	Diagrama da gerência de projetos interdisciplinares. 24
3.4	Diagrama da incorporação da aquisição evolucionária na gerência de pro- jetos de pesquisas interdisciplinares. 25
3.5	Diagrama da junção da Aquisição Evolucionária ao MVC. 26
3.6	Diagrama do MVC-EA-IRPM. 28
3.7	Diagrama da metodologia proposta para o desenvolvimento de sistemas <i>web</i> de informação para biomedicina e saúde. 29
3.8	Diagrama do detalhamento da proposta para o desenvolvimento de sistemas <i>web</i> de informação para biomedicina e saúde. 30
3.9	Diagrama de classes do sistema de gerência de transplante. 35
3.10	Exemplo de unificação das diretrizes STARD, STROBE, CONSORT e PRIS- MA. 36
3.11	Tela do sistema EBMWIKI. 37
4.1	Tela do sistema TMS - cadastro de unidade de transplante. 40
4.2	Tela do sistema TMS – cadastro dos médicos. 41
4.3	Tela do sistema TMS – cadastro da gerência de transplantes e de uma pesquisa. 42
4.4	Tela do sistema TMS – aprovação da proposta de adesão dos pacientes na pesquisa. 43

4.5	Tela do sistema TMS – pacientes participantes no projeto de pesquisa. . . .	44
4.6	Tela do sistema TMS – visualização dos resultados do grupo caso.	45
4.7	Tela do sistema TMS – visualização dos resultados do grupo controle. . . .	45
4.8	Tela do sistema TMS – visualização da média e da variância.	46
4.9	Tela do sistema TMS – avaliação pelo paciente do tratamento recebido. . .	46
4.10	Tela do sistema RGM – cadastro do KDIGO.	47
4.11	Tela do sistema RGM – cadastro dos capítulos.	47
4.12	Tela do sistema RGM – cadastro dos colaboradores.	48
4.13	Tela do sistema RGM – comunicação entre o coordenador e seus colabora- dores.	48
4.14	Tela do sistema RGM – proposta do colaborador.	49
4.15	Tela do sistema RGM – interação do colaborador.	49
4.16	Tela do sistema RGM – controle de versão.	50
4.17	Tela do sistema EBMWIKI - estrutura IMRAD.	50
4.18	Tela do sistema EBMWIKI - gestão dos comentários.	51
4.19	Tela do sistema EBMWIKI - visualização do artigo.	51
B.1	Modelo conceitual de doença renal crônica.	75
B.2	Risco relativo composto por <i>GFR</i> e Albuminúria.	78

LISTA DE SÍMBOLOS, NOMENCLATURA E ABREVIACÕES

ACR, raz ao albumina-creatinina, *Albumin-Creatinine Ratio*.

CKD: Doença Crônica do Rim, *Chronic Kidney Disease*.

CKD-EPI – Doença Crônica Renal - Colaboração Epidemiologia, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

CONSORT: normas consolidadas de relatos de ensaios, *CONsolidated Standards Of Reporting Trials*.

EBM: Medicina Baseada em Evidência, *Evidence-Based Medicine*.

ECG: eletrocardiograma.

eGFR: taxa de filtração glomerular estimada, *estimated Glomerular Filtration Rate*.

EQUATOR: Melhorando a Qualidade e Transparência da Pesquisa em Saúde, *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*.

GRADE: determinação, desenvolvimento e avaliação da hierarquização das recomendações, *the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

GFR: taxa de filtração glomerular, *Glomerular Filtration Rate*.

HGP: Hospital Geral de Palmas.

IRPM: Gerência de Projetos de Pesquisas Interdisciplinares, *Interdisciplinary Research Project Management*.

KDOQI: Iniciativa para a Qualidade nos Resultados de Doença do Rim, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*.

KDIGO: Doença Renal: Melhoramento Global de Resultados, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

MDRD: modificação na dieta em doença renal, *Modification of Diet in Renal Disease*.

MIBBI: informação mínima para investigação Biológica e Biomédica, *Minimum Information for Biological and Biomedical Investigation*.

MOOSE: relatos de meta-análise de estudos observacionais em epidemiologia, *reports of Metanalysis Of Observational Studies in Epidemiology*.

MVC: Modelo-Visão-Controlador, *Model-View-Controller*

PCORI: Instituto para Pesquisa com Resultados Centrados no Paciente, *Patient-Centered Outcomes Research Institue*

PRISMA: itens preferidos para relatos de revisões sistemáticas e metanálises, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis*.

SGBD: Sistema Gerenciador de Banco de Dados.

SPIRIT: itens do protocolo padrão para os estudos randomizados, *Standard Protocol Items for Randomized Trials*.

STARD: normas para o relato de estudos de precisão de diagnóstico, *Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*.

STROBE: fortalecendo o relato de estudos observacionais em epidemiologia, *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*.

SUS: Sistema Único de Saúde.

URM: requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas, *Uniform Requirements for Manuscripts*.

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

No Brasil através do SUS – Sistema Único de Saúde, o governo federal financia aproximadamente 94% dos transplantes de órgãos sólidos [1]. Em 2010, isso representou 6.053 cirurgias de um total de 6.442 que foram executadas por 241 equipes [2]. Esse contexto representa uma oportunidade para a realização de pesquisas médicas, uma vez que cada transplante financiado pelo governo brasileiro deve seguir as regras estabelecidas pelo SUS. Contudo, para a concretização dessa oportunidade, faz-se necessário um sistema de gerência da informação.

Atualmente, “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência corrente na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais” é a mais ampla definição para medicina baseada em evidência [3]. No entanto, como Greenhalgh mesma observa, essa definição não inclui o uso da matemática, oferecendo assim uma definição alternativa em [3]:

“Medicina baseada em evidência é o reforço das habilidades tradicionais de um clínico no diagnóstico, no tratamento, na prevenção e nas áreas relacionadas, por meio da formulação sistemática de questões relevantes e passíveis de serem respondidas, e o uso de estimativas matemáticas de probabilidade e riscos.”

Essa é uma tendência crescente que visa promover as decisões médicas fundamentadas em fatos científicos tendo como preocupação a confiabilidade, o que implica em considerar a qualidade da evidência e a força da recomendação na pesquisa médica [4].

Contudo, os sistemas atuais de informática em saúde não a consideram sistematicamente em seus projetos, até onde este autor tem conhecimento. De fato, se um certo sistema der suporte a medicina baseada em evidência, então ele terá um apelo maior a comunidade médica.

Um sistema de informática em saúde que considere em seu projeto a medicina baseada em evidência não é simples, uma vez que envolve não somente conceitos de medicina, mas também de administração, estatística, protocolos, padronização, uso de banco de

dados e metadados, integração de sistemas, etc. Porém, se o objetivo for um sistema de gerência da informação que vise apoiar as pesquisas médicas, então é recomendável utilizar uma metodologia de desenvolvimento de sistemas que considere a medicina baseada em evidência na análise de requisitos e na construção da arquitetura do sistema.

Assim sendo, este trabalho consiste no desenvolvimento de um sistema *web* para a gerência de pacientes de transplantes de órgãos sólidos começando pelo momento do reconhecimento da necessidade do transplante (fase pré-transplante), passando pela intervenção cirúrgica (fase peri-transplante), até um ano após a cirurgia (fase pós-transplante). Para tanto, elaborou-se uma metodologia para o desenvolvimento de sistemas *web* que considera a medicina baseada em evidência e se implementou um estudo de caso hipotético baseado na literatura científica atual de transplantes de rins como forma de validação desse sistema.

1.1 MOTIVAÇÃO E JUSTIFICATIVA

Estima-se que no Brasil cerca de 1.4 milhão de pessoas sofrem da diminuição da função renal [5]. Além disso em 2009, 92.091 pacientes foram tratados com diálise, 35.639 pacientes foram registrados na lista de espera de transplante de rins e mais de 4.500 transplantes renais foram realizados [6].

As diretrizes brasileiras para doença crônica renal (CKD: *Chronic Kidney Disease*) foram publicadas em 2004, sendo inspiradas nas diretrizes do KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) – Iniciativa para a Qualidade nos Resultados de Doença do Rim, publicada inicialmente em 2002. Desde seu lançamento no Brasil, o uso de equações para estimar a taxa de filtração glomerular tem crescido, com muitos laboratórios fornecendo ambos resultados, a soro creatinina e a estimativa da taxa de filtração glomerular. Outra adoção importante devido a essas diretrizes foi o uso da razão proteína-creatinina urinária e a razão albumina-creatinina urinária, para respectivamente avaliar a proteinúria e albuminúria. Esses índices tem ajudado no diagnóstico e tratamento de doenças crônicas dos rins. [7]

Quando ocorre a falência renal, o paciente de doença crônica renal necessita de um transplante. Havendo o procedimento cirúrgico, balancear o nível da terapia anti-rejeição é o principal desafio que os clínicos enfrentam para administrar o receptor de um órgão sólido. A identificação de biomarcadores em amostras não invasivas tais como sangue e urina permitirá uma monitoração do estado imunológico de receptores de transplante renal, que pode prontamente mudar a terapia num estágio inicial sem a necessidade de testes invasivos, e antes de prejuízos significativos a saúde do paciente. Uma varredura de amostras inclui identificar novos mRNA, microRNA e marcadores de proteína que podem

potencialmente prever a rejeição aguda ou o desenvolvimento da tolerância operacional a terapia. Espera-se que a combinação de múltiplos marcadores proverá níveis de sensibilidade e especificidade que poderão ser aplicados na prática clínica. Deste modo, tornou-se claro que para a obtenção de testes adequados para uso clínico, necessita-se da combinação de marcadores para identificar fenótipos clínicos específicos. A identificação e validação de tais conjuntos de marcadores são necessários para o progresso de estudos clínicos com o objetivo de oferecer aos receptores regimes personalizados de terapia anti-rejeição, e portanto, uma abordagem multiplataforma se faz necessária [8].

1.2 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

Em 2010 foi transformado em lei nos Estados Unidos da América o “Ato de Proteção ao Paciente e Tratamento Acessível” (*Patient Protection and Affordable Care Act*), que criou o Instituto para Pesquisa com Resultados Centrados no Paciente (PCORI—*Patient-Centered Outcomes Research Institute*). Essa legislação estipula que o PCORI tenha um Comitê de Metodologia que passou a ser a primeira agência governamental dos EUA com o foco no financiamento em pesquisas sobre padrões metodológicos [9].

Padrões metodológicos podem auxiliar na garantia de que pesquisas médicas produzam informações que sejam válidas e generalizáveis, e são essenciais a pesquisas com resultados centrados no paciente. A centralidade no paciente se refere a extensão a qual as preferências, necessidades de tomada de decisão, e características dos pacientes são abordadas. Isto se aplica através do projeto, implementação, análise e disseminação das pesquisas médicas. O Comitê de Metodologia do PCORI identificou quatro grandes áreas nas quais os padrões serão desenvolvidos [9]:

1. priorização de questões de pesquisa,
2. utilização apropriada de projeto de estudos e análises,
3. incorporação da perspectiva do paciente no contínuo das pesquisas,
4. promoção da disseminação e implementação eficiente de resultados.

A grande quantidade de questões de pesquisa que podem ser abordadas em termos das características e preferências dos pacientes é um desafio, e portanto, priorizar torna-se essencial para identificar e estudar as lacunas evidentes mais urgentes. Neste caso, as revisões sistemáticas da literatura servem para identificar benefícios, prejuízos e lacunas que são necessárias *a priori* para o lançamento de novas pesquisas, especialmente sob o ponto de vista das agências governamentais de fomento a pesquisa.

Neste contexto, uma metodologia para a padronização de pesquisa na área de transplantes é desejável. Em particular, uma metodologia para gerência de pacientes de transplante centrada no paciente e com foco no suporte a pesquisa médica foi proposta por Letouze e Teixeira em [10].

Considerando a realidade brasileira, ou seja, o financiamento público e regulado de aproximadamente 94% dos transplantes de órgãos sólidos que é executado através de uma única entidade – o SUS, e que uma parcela significativa desses transplantes é de rins, torna-se desejável que o SUS possa fazer uso de uma ferramenta computacional que dê suporte a administração desses tratamentos centrado no paciente e com foco ao apoio a pesquisa médica.

Mais especificamente, o SUS tem o poder de impor o uso de um tal sistema. Ele já faz isso com o sistema pelo qual as unidades de transplante prestam contas ao SUS pelas intervenções cirúrgicas realizadas. Além disso, por uma questão de custos, facilidade de instalação e uso, manutenção e pela possibilidade de fornecer os dados *online* é interessante que tal sistema seja um serviço *web* e que sua validação seja com um estudo de caso em transplante de rins.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Este trabalho visa desenvolver um protótipo de sistema *web* para a gerência de pacientes de transplante de órgãos sólidos que seja centrado no paciente e que apoie a pesquisa médica na área favorecendo a qualidade da evidência e a força da recomendação no diagnóstico, no tratamento e na prevenção, de modo a permitir o uso de estimativas matemáticas de probabilidade e riscos. Esse protótipo poderá potencialmente auxiliar a discussão no âmbito do SUS no intuito de fomentar o desenvolvimento futuro de um sistema dessa natureza que venha atender as prerrogativas do PCORI de modo a tornar mais eficiente o uso dos recursos públicos no atendimento ao paciente e no suporte a pesquisa na área de transplante no Brasil.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Elaborar uma metodologia de desenvolvimento de sistemas para informática em saúde que inclua em sua análise de requisitos conceitos e diretrizes de medicina baseada em evidências.
2. Propor uma unificação de algumas das mais reconhecidas diretrizes para o desenvolvimento e relato de pesquisas médicas, de modo a demonstrar a factibilidade

de simplificação no processo de análise de requisitos que considere os conceitos e diretrizes de medicina baseada em evidências.

3. Desenvolver um sistema *wiki* para a redação colaborativa de textos científicos que atenda a estrutura amplamente adotada no relato de pesquisas médicas: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão; e que seja baseado na unificação de diretrizes para o relato de pesquisas médicas.
4. Desenvolver um protótipo de sistema *web* que facilite a evolução de diretrizes para o desenvolvimento e relato de pesquisas médicas.
5. Desenvolver um protótipo de sistema *web* centrado no paciente de transplante de órgãos sólidos que apoie a gestão do diagnóstico, tratamento e prevenção, de modo a promover a medicina baseada em evidência e apoiar as pesquisas médicas.
6. Elaborar um estudo de caso hipotético em transplante de rins para a validação dos sistemas desenvolvidos.

1.4 SÍNTESE DA TESE

Nesta capítulo foram abordados o problema tratado - um sistema *web* para gerência de transplantes; a motivação para e justificativa para o abordar – a necessidade de pesquisas centradas no paciente de transplante e de melhorias na gestão de seu tratamento; e os objetivos gerais e específicos deste estudo – desenvolver um protótipo de um sistema *web* para a gerência de pacientes de transplante de órgãos sólidos que seja centrado no paciente e que apoie a pesquisa médica. Deste modo, no capítulo 2 são abordados os fundamentos teóricos em medicina e transplantes dos rins que dão sustentação a este estudo, e os trabalhos correlatos. A seguir, no capítulo 3, a metodologia elaborada e validada com o desenvolvimento deste trabalho é apresentada. Então no capítulo 4 o desenvolvimento dos sistemas é comentado. Já no capítulo 5 os resultados são apresentados, isto é, o estudo de caso hipotético de uma pesquisa em transplante renal é apresentado como forma de validação do sistema e demonstração de sua potencialidade. Assim no capítulo 6 esses resultados são discutidos abordando suas implicações e restrições. Por fim, no capítulo 7 faz-se um fechamento deste estudo com a sugestão de trabalhos futuros.

Capítulo 2

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo trata dos aspectos conceituais em medicina e transplante de órgãos necessários ao desenvolvimento do sistema de gerência de transplantes, e dos trabalhos científicos relacionados, tanto em medicina quanto em sistemas biomédicos e informática em saúde. Deste modo, as seções tratam dos conceitos básicos da pesquisa em medicina; das diretrizes médicas; da doença crônica renal, transplante de rins e das estimativas dos seus principais marcadores; e dos trabalhos relacionados em termos de sistemas. Cabe salientar que os trabalhos científicos em medicina são mencionados conforme a necessidade durante todo o capítulo.

2.1 A PESQUISA MÉDICA

Esta seção 2.1 baseia-se no livro de Greenhalgh [3]: “Como Ler Artigos Científicos: fundamentos da medicina baseada em evidências”. Basicamente há dois tipos de estudos, os primários que tratam da obtenção de dados e informações em primeira mão, e os secundários que tentam analisar e sintetizar informações de estudos primários. Os estudos primários normalmente se dividem em três categorias:

- Experimentos, que são estudos de intervenção realizadas em animais ou em voluntários em ambientes artificiais e controlados.
- Ensaio clínico, que são estudos nos quais a intervenção ocorre em um grupo de pacientes que são então acompanhados para verificar o que acontece, tal como um tratamento medicamentoso.
- Inquéritos, que representam uma medição em um grupo de pacientes, profissionais de saúde ou alguma amostra de indivíduos.

Já as pesquisas secundárias podem ser classificadas em:

- Revisões, que podem ser não sistemáticas (resumo de estudos primários), sistemáticas (com uma metodologia rigorosa e pré-definida) e metanálises (que integram os dados numéricos de mais de um estudo).
- Diretrizes, que concluem a partir de estudos primários como os médicos devem se comportar.
- Análise de decisão, que utilizam estudos primários para, por exemplo, gerar uma árvore de probabilidade a ser usada por profissionais de saúde e pacientes na tomada de decisões sobre o manejo clínico ou alocação de recursos.
- Análises econômicas, que são usadas para avaliar o uso de recursos.

Com relação as questões da pesquisa médica, a maioria envolve um ou mais dos seguintes enfoques:

- Tratamento – visa avaliação da eficácia dos tratamentos, por exemplo, medicamentosos, procedimentos cirúrgicos, métodos alternativos de educação do paciente ou outras intervenções. A preferência é o ensaio clínico randomizado.
- Diagnóstico – visa a demonstração da validade e reprodutibilidade de um novo teste diagnóstico. A preferência é o estudo transversal em que o novo teste e o teste-padrão são realizados.
- Rastreamento – visa a demonstração do valor de testes que podem ser aplicados a grandes populações e detectar a doença em um estágio pré-sintomático. A preferência é o estudo transversal.
- Prognóstico – visa a determinação do que provavelmente ocorreria a um paciente com a detecção de uma doença em seu estágio inicial. A preferência é o estudo de coorte.
- Causalidade – visa determinar se um agente está relacionado ao desenvolvimento de uma doença, como por exemplo a poluição ambiental. As preferências são o estudo de coorte ou um estudo de caso-controle.

O ensaio clínico randomizado envolve a distribuição aleatória dos participantes do estudo para uma das intervenções (*p.ex.* um tratamento medicamentoso) ou para outra (o tratamento com placebo). Todos os participantes são acompanhados por determinado tempo especificado e os desfechos específicos definidos no início do estudo são analisados.

Já um estudo de coorte dois ou mais grupos de pessoas são selecionados de acordo com a diferença na exposição a determinado agente (*p.ex.* uma vacina, um remédio ou uma

toxina ambiental) e são acompanhados para verificar quantos desenvolvem ou não uma doença. Em particular, cabe observar que usualmente ensaios clínicos randomizados são realizados em pacientes, enquanto que estudos de coorte em pessoas em risco.

No estudo de caso-controle, os casos identificados são representados por pacientes com determinada doença ou condição, enquanto que os controles são pacientes com alguma outra doença, a população em geral, vizinhos ou parentes. A coleta de dados é realizada com base na exposição passada a um possível agente causal da doença.

Nos estudos transversais a coleta de dados é realizada em um momento apenas, porém pode se referir a experiências de saúde anteriores, por exemplo pelo uso de prontuários dos pacientes. São comumente conduzidas por epidemiologistas em uma amostra representativa de sujeitos ou pacientes com o uso de entrevistas ou exames.

Outra forma de estudo é o relato de caso que descreve a história médica de um paciente somente. Quando vários relatos de caso são reunidos tem-se uma série de casos onde uma condição particular é descrita para ilustrar seus aspectos, tratamento ou reações adversas.

Por fim, cabe comentar que há uma hierarquia tradicional da evidência sobre os diferentes tipos de estudo para a tomada de decisão sobre intervenções clínicas, e a ordem de maior peso ao menor é a seguinte:

1. Revisões sistemáticas e metanálises.
2. Ensaios clínicos randomizados com resultados definitivos.
3. Ensaios clínicos randomizados com resultados não definitivos.
4. Estudos de coorte.
5. Estudos de caso-controle.
6. Estudos transversais.
7. Relatos de casos.

2.2 AS DIRETRIZES MÉDICAS

A preocupação com a confiabilidade e a validade da pesquisa em saúde cresce na comunidade médica. Essa percepção torna-se evidente com o sistema EQUATOR¹ – Melhorando a Qualidade e Transparência da Pesquisa em Saúde (*Enhancing the Quality and Transparency Of health Research*) que contém pelo menos 90 diferentes diretrizes para o relato e execução de pesquisas médicas [11]. Logo, a questão da qualidade na pesquisa

¹<http://www.equator-network.org>

médica motivou diversas iniciativas ou diretrizes para cada tipo de estudo, algumas delas são apresentadas a seguir:

- A Colaboração Cochrane [12] (www.cochrane.org), “é uma rede internacional de pessoas ajudando os profissionais de saúde, decisores políticos, pacientes, seus defensores e encarregados de educação, tomar decisões bem informadas sobre os cuidados a saúde humana pela elaboração, atualização e promoção da acessibilidade das Revisões Cochrane - mais de 4.000 até agora, publicadas online na revista *The Cochrane Library*.”
- STARD – normas para o relato de estudos de precisão de diagnóstico (*Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) [13] (www.stard-statement.org), “o objetivo da iniciativa STARD é melhorar a precisão e integridade dos relatórios de estudos de precisão do diagnóstico, para permitir aos leitores avaliar o potencial de viés no estudo (validade interna) e avaliar a sua generalização (validade externa).”
- STROBE - fortalecendo o relatório de estudos observacionais em epidemiologia, *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* [14],[15] (www.strobe-statement.org): “STROBE representa uma iniciativa de colaboração internacional de epidemiologistas, estatísticos, pesquisadores e editores envolvidos na realização e difusão de estudos observacionais, com o objetivo comum de reforçar a comunicação de estudos observacionais em epidemiologia.”
- MOOSE – relatos de metanálise de estudos observacionais em epidemiologia (*reports of Metanalysis Of Observational Studies in Epidemiology*) [16].
- CONSORT 2010 – normas consolidadas de relatos de ensaios (*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*) [17], [18] (www.consort-statement.org), “o principal produto do CONSORT é sua declaração, que é um conjunto mínimo de recomendações para o relato de ensaios clínicos randomizados baseado em evidência. Ele oferece uma maneira padrão para os autores a elaborarem relatos dos resultados dos estudos, facilitando a sua informação completa e transparente, e ajudando a sua avaliação crítica e interpretação.”
- PRISMA – itens preferidos para relatos de revisões sistemáticas e metanálises (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis*) [19], [20] (www.prisma-statement.org), “o objetivo da declaração PRISMA é ajudar autores a melhorar a comunicação de revisões sistemáticas e metanálises. Temos focado em estudos randomizados, mas PRISMA também pode ser usado como base para a comunicação de revisões sistemáticas de outros tipos de pesquisa, em particular

avaliações de intervenções. PRISMA também pode ser útil para a apreciação crítica de revisões sistemáticas publicadas, embora não seja um instrumento de avaliação de qualidade para avaliar a qualidade de uma revisão sistemática.”

- GRADE – determinação, desenvolvimento e avaliação da hierarquização das recomendações (*the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [4], [21], [22], [23], [24], [25] (www.gradeworkinggroup.org): “o grupo de trabalho para a determinação, desenvolvimento e avaliação da hierarquização das recomendações iniciou no ano de 2000 como uma colaboração informal de pessoas com um interesse em abordar as deficiências dos sistemas de classificação atuais em saúde. O grupo de trabalho desenvolveu uma abordagem comum, sensata e transparente para classificação de qualidade da evidência e força de recomendações. Muitas organizações internacionais contribuíram para o desenvolvimento da abordagem e começaram a usá-la.”
- URM – requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas (*Uniform Requirements for Manuscripts*) [26] (www.icmje.org), “um pequeno grupo de editores de revistas médicas reuniu-se informalmente em Vancouver, British Columbia, em 1978, para estabelecer diretrizes para o formato dos manuscritos submetidos a suas revistas. Este grupo ficou conhecido como o Grupo de Vancouver. Seus requisitos para manuscritos, incluindo formatos para referências bibliográficas elaborados pela *National Library of Medicine* (NLM) foram publicadas pela primeira vez em 1979. O Grupo de Vancouver se expandiu e evoluiu para o Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (ICMJE), que se reúne anualmente. O ICMJE gradualmente ampliou suas preocupações para incluir princípios éticos relacionados à publicação em revistas biomédicas.”
- SPIRIT – itens do protocolo padrão para os estudos randomizados (*Standard Protocol Items for Randomized Trials*) [27], [28], [29], “o objetivo é produzir recomendações baseadas em evidência de informações chave para serem incluídos em um protocolo de ensaio.”
- MIBBI - informação mínima para investigação Biológica e Biomédica (*Minimum Information for Biological and Biomedical Investigation*) [30] (www.mibbi.org), “ao longo das ciências biológicas e biomédicas, listas prescritivas especificando as informações-chave a serem incluídas ao relatar os resultados experimentais estão começando a achar apoio em experimentalistas, analistas, editores e financiadores também. No entanto, tais listas de informações mínimas são geralmente desenvolvidas de forma independente, dentro de determinados domínios biologicamente ou

tecnologicamente delineados. Consequentemente, a gama completa de listas pode ser difícil estabelecer sem uma busca intensiva, e o acompanhamento de sua evolução não é trivial, pois elas são também, inevitavelmente, parcialmente redundantes umas com as outras, e onde elas se sobrepõem ocorrem decisões arbitrárias na formulação e estruturação tornando difícil a sua integração. Isto apresenta dificuldades significativas para os usuários de listas de verificação, por exemplo, na área de biologia de sistemas, onde os dados de múltiplos domínios biológicos e as plataformas tecnológicas são rotineiramente combinadas. Nós oferecemos um portal comum para tais listas; para atuar como um *one-stop shop* para aqueles que querem explorar a gama de projetos existentes, promover o desenvolvimento colaborativo e, finalmente, promover a integração gradual.”

Para facilitar a compreensão de como essas iniciativas se relacionam, na figura 2.1 é apresentado um diagrama de relacionamentos.

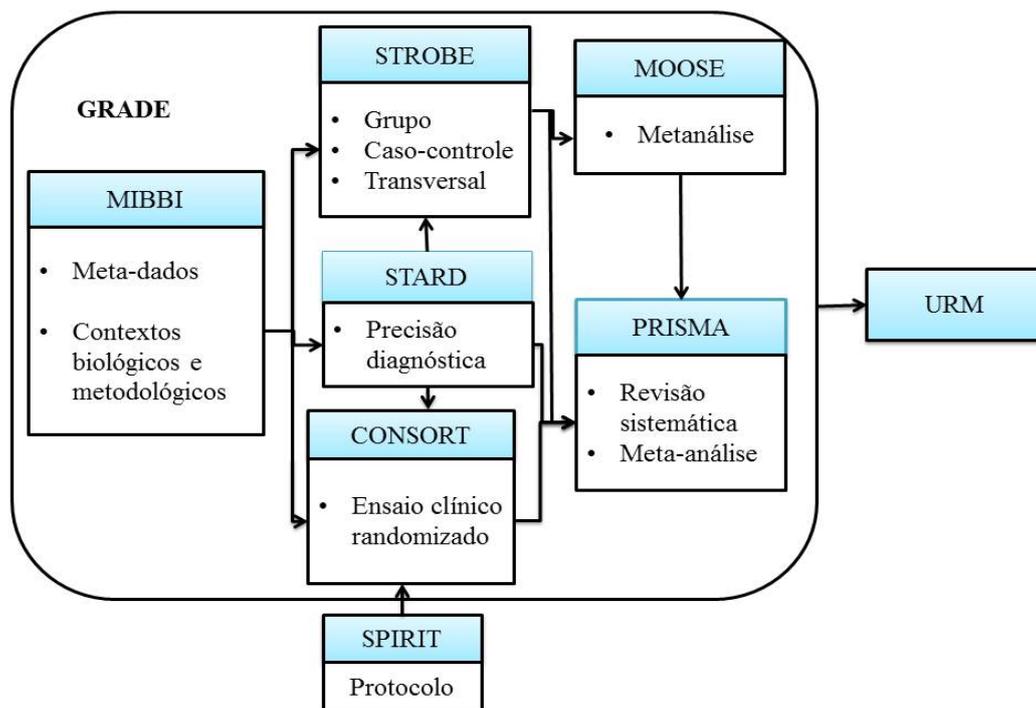


Figura 2.1: Relação entre as iniciativas.

A partir de uma abordagem de baixo para cima com relação a hierarquia dos estudos em termos de evidências, o projeto das informações mínimas de investigações biológicas e biomédicas (MIBBI) fornece e mantém recursos na *web* de livre acesso para os projetos (listas de verificação, formatos de dados complementares, vocabulários controlados, ferramentas e bases de dados), para aqueles que querem explorar a variedade de listas

de verificação de informação mínimas existentes e promover seu desenvolvimento coordenado aumentando assim a transparência e acessibilidade [30]. Claramente, o MIBBI é um candidato para apoiar os estudos primários como listado acima complementando as iniciativas STARD, STROBE e CONSORT.

A iniciativa STARD visa a melhoria da precisão e perfeição para o relato de estudos de precisão do diagnóstico, tornando avaliável para os leitores o potencial de viés no estudo e avaliar a sua generalização. Como a acurácia diagnóstica pode ser importante para a qualidade da evidência em estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, STARD pode ser visto como um suporte para STROBE e CONSORT, o primeiro visa fornecer orientações sobre como relatar pesquisas observacionais, e o segundo é um conjunto mínimo de recomendações baseadas em evidências para relatar ensaios clínicos randomizados.

A metanálise de estudos observacionais em epidemiologia (MOOSE) é o próximo passo para a pesquisa observacional, especialmente quando ensaios clínicos randomizados não são viáveis e somente dados de estudos observacionais estão disponíveis [16]. Consequentemente, os estudos observacionais que aplicam STROBE têm maior chance de atender as exigências MOOSE e quanto maior o número de estudos avaliados em uma metanálise maior a solidez estatística de seus resultados.

Além disso, o PRISMA pode ser aplicado a estudos de observação e a metanálise de MOOSE pode ser utilizado em uma revisão sistemática. Embora, o PRISMA seja um conjunto mínimo baseada em evidências de itens para relatar revisões sistemáticas e metanálises, se for considerado no projeto da pesquisa, Liberati *et al.* em [20] reconhecem que:

“Nós desenvolvemos a declaração PRISMA e este documento explanatório para ajudar autores a relatar uma grande variedade de revisões sistemáticas para avaliar os benefícios e riscos de uma intervenção de saúde. Nós consideramos a maioria dos itens da lista de verificação relevantes ao relatar revisões sistemáticas de estudos não randomizados avaliando os benefícios e os danos das intervenções. No entanto, reconhecemos que os autores que abordam questões relacionadas ao diagnóstico, etiologia, ou prognóstico, por exemplo, e quem aborda revisão de estudos epidemiológicos ou de precisão de diagnóstico podem precisar modificar ou incorporar itens adicionais para suas revisões sistemáticas.”

Nesta citação é explícita a idéia de considerar um padrão em um nível superior ao projetar uma pesquisa de mais baixo nível, em termos de hierarquia de evidências. Além disso, o SPIRIT “finalizou uma lista de verificação baseada em evidências, que define os principais itens a serem abordados em protocolos de pesquisa, levando à melhoria da qualidade dos protocolos e permitindo uma interpretação precisa dos resultados dos

estudos.” [27]

O sistema GRADE tenta resolver essas questões pelo desenvolvimento de uma abordagem comum para graduar a qualidade e a força da evidência [4]. Em princípio, graduar uma pesquisa é uma atividade *a posteriori*, ela ocorre após a realização da pesquisa. No entanto, o projeto de uma pesquisa pode levar isso em consideração, e isso pode melhorar a qualidade dos resultados [22]. O mesmo princípio pode ser aplicado para o desenvolvimento de novos sistemas biomédicos e de informática em saúde.

A importância de mensurar a qualidade da evidência para tomar decisões médicas é que pacientes e médicos devem comparar diferentes alternativas que serão influenciadas não somente pelas vantagens e desvantagens esperadas, mas também por sua confiança nessas evidências [21]. Além disso, o GRADE estabelece que considerações acerca do contexto são um requisito para julgar a qualidade da evidência [22].

2.3 AQUISIÇÃO EVOLUCIONÁRIA

A capacidade de um sistema evoluir é desejável. A Aquisição Evolucionária provê essa característica tendo sido amplamente adotada pelo Departamento de Defesa do governo dos Estados Unidos da América [58]. Essa arquitetura para o desenvolvimento de sistemas está representada na figura 2.2. Inicia-se com uma análise de requisitos geral do sistema e específica para o núcleo dele, pois a evolução ocorre de forma incremental agregando-se novos desenvolvimentos ou correções a esse núcleo mínimo. Para se gerar uma arquitetura preliminar do núcleo do sistema elabora-se o conceito de operações. Caso estejam disponíveis informações de usuário e uma avaliação das oportunidades tecnológicas e das ameaças insurgentes ao sistema, reuni-se essas informações para uma análise de requisitos adicional. Em seguida, o núcleo deve ser desenvolvido e testado para então ser colocado em operação para aperfeiçoamento e atualização de requisitos.

2.4 MODELO–VISÃO–CONTROLADOR

Um padrão de arquitetura para sistemas *web* é MVC (Modelo-Visão-Controlador, *Model-View-Controller*) [60], [61]. O padrão MVC tem a intenção de separar a lógica de negócios (Modelo), a interface do usuário (Visão), e a entrada do usuário (Controlador). Como consequência, ele fornece uma maneira de dividir as funcionalidades para desenvolvimento, testes e manutenção independentes. Basicamente, o Modelo representa os dados de aplicação e as regras de negócio que comandam o acesso de dados e suas modificações. Ele também mantém o estado de negócios e provê ao Controlador a capacidade de acessar as funcionalidades encapsuladas. A Visão mostra o estado do sistema e o

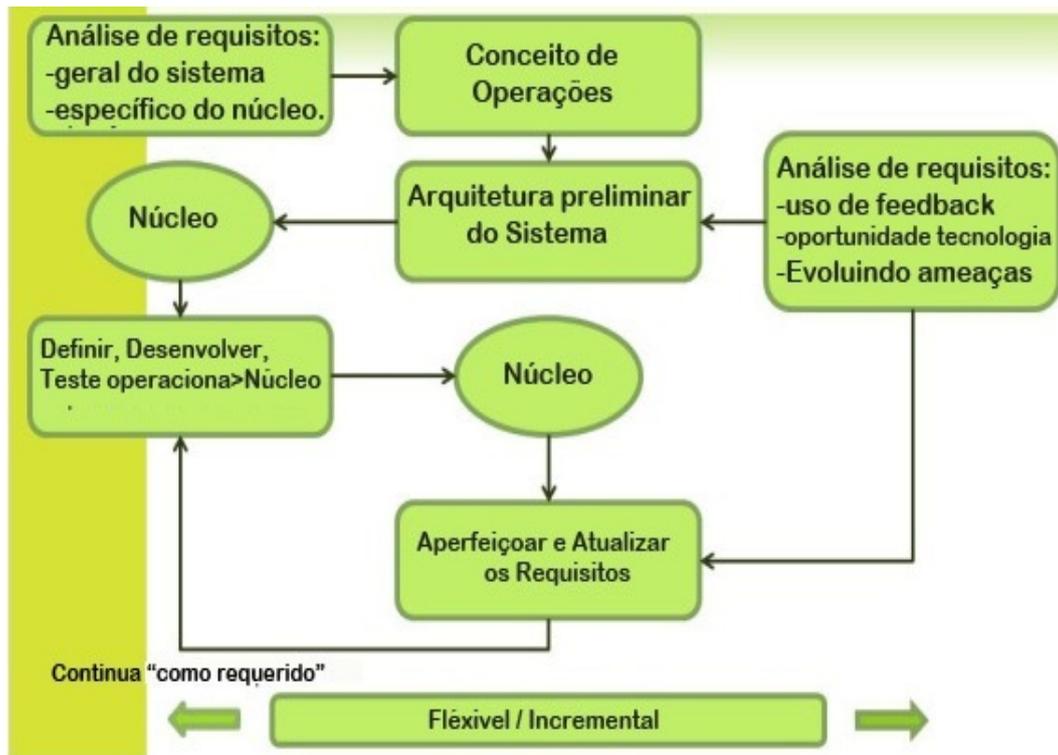


Figura 2.2: Diagrama da aquisição evolucionária.

Controlador define o comportamento do aplicativo. Na figura 2.3 apresentamos o padrão MVC e suas relações.

2.5 ESTADO-DA-ARTE

Nest seção são apresentados os sistemas que de certo modo estão relacionados ao tema deste trabalho em termos de informática em saúde:

- Calisti *et. al* em [44] propuseram um sistema multi-agente para a gerência de transplante no sentido de prover apoio computacional a decisão de fazer a melhor correspondência entre órgãos e receptores, com uma base de dados para registro clínico e para rastrear eventos. Basicamente eles apresentam a modelagem do banco de dados sem a análise do sistema, nem sua validação ou um estudo de caso.
- Karl *et. al* em [45] afirmam que sua contribuição é programa de internet para o aumento a aderência. Eles abordam o problema da aderência a um tratamento, isto é, motivar, induzir e aumentar o número de pacientes que de fato cumprem com as recomendações médicas. Seu programa pela internet foca em promover estratégias específicas na manutenção do elevado nível de aderência inicial no primeiro ano pós-transplante. O programa fornece retorno relacionado a monitoração de dados da

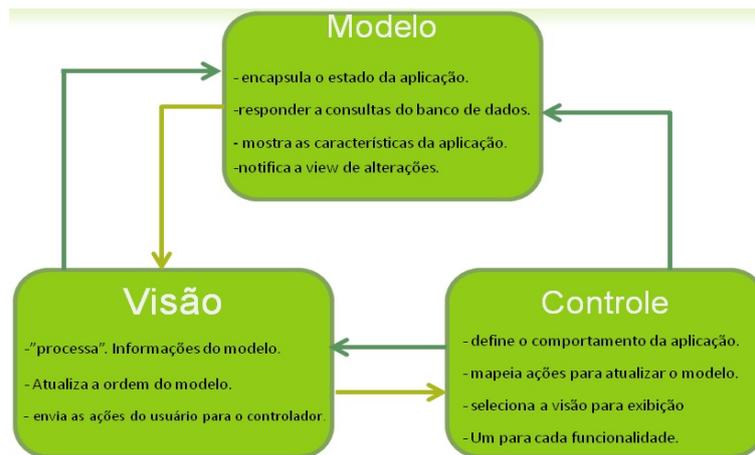


Figura 2.3: Diagrama do padrão MVC, Modelo-Visão-Controlador *Model-View-Controller*.

casa dos pacientes, lembretes aos cuidadores, material educacional, e diretrizes para lidar com barreiras específicas a aderência. Em realidade, esse sistema trata primordialmente da comunicação com o paciente, tanto em termos de interação quanto de esclarecimento, porém não produz dados ou outras informações que auxiliem na gerência do receptor de transplante, ou mesmo para a verificação da eficiência das estratégias adotadas para a análise comparativa de eficiência.

- Oztekin *et. al* em [46] tiveram como principal objetivo melhorar a predição dos resultados de transplantes simultâneos de coração e pulmão através de uma metodologia integrada de mineração de dados. Este trabalho apesar de sua especificidade é em realidade a proposta de uma metodologia generalizável. Entretanto, por se basear na mineração de dados apresenta as limitações decorrentes da existência ou não da base de dados, do acesso ou não a base de dados, e da representatividade estatística da base de dados. Assim sendo, preditores como os apresentados por Jardine *et al.* em [42] baseados em fórmulas matemáticas e taxas de exames dos pacientes (*GFR* e *ACR*) apresentam uso clínico prático, enquanto que o método baseado em mineração de dados encontraria maiores dificuldades para sua adoção.
- Hayrinen *et. al* em [47] estudaram a definição, a estrutura, o conteúdo, o uso e o impacto dos registros eletrônicos de saúde. Este trabalho foi uma revisão da literatura. Eles ressaltaram que previamente ao seu estudo já se sabia que os registros eletrônicos de saúde existem a muito tempo e que seu conteúdo consiste de uma narrativa não estruturada, mas também de dados codificados estruturados. Assim, eles concluíram que seu estudo representou uma visão geral de todas variedades de sistemas da informação em registros eletrônicos de saúde, uma visão geral do conteúdo desses registros e que no desenvolvimento deles não são considerados tanto

os sistemas de informação de enfermagem, quanto o papel do paciente na produção de dados.

- Lamintakanen *et. al* em [48] estudaram a percepção das gerências de enfermagem quanto ao uso de sistemas eletrônicos de informação. Salientou-se que a implementação prematura desses sistemas causou ineficiência nos processos de trabalho, mas ao mesmo tempo foram considerados essenciais no uso diário.
- Letouze e Teixeira em [10], propuseram uma metodologia de gerência de transplante para o suporte estatístico a pesquisa médica, isto é, para o suporte a medicina baseada em evidência. Essa metodologia é centrada no paciente, onde seu tratamento é entendido como um projeto, assim os conceitos de gerência de projetos [49] naturalmente provêm certas medidas e parâmetros que podem auxiliar no tratamento e na pesquisa baseada em evidência. Contudo, a proposta não abrange a gestão da pesquisa médica em si, concentrando-se apenas no foco ao paciente.
- Letouze em [50] generalizou a proposta em [10]. Agora, a metodologia proposta aplica-se não somente a transplantes, mas objetiva qualquer tratamento médico complexo, como por exemplo o tratamento oncológico. Mais ainda, o método é uma abordagem em dois níveis que considera a centralidade do paciente encapsulada na pesquisa médica, ou seja, mantém-se a centralidade no paciente e se inclui o foco na pesquisa médica. No entanto, o trabalho não apresenta como esse suporte seria implementado na prática em termos computacionais. Como método para organizar a pesquisa, tratar o paciente e oferecer novos parâmetros para análise é adequado, mas imediatamente limitado se for implementado manualmente, uma vez que a geração ou obtenção de dados aumentaria tornando a análise dos resultados ainda mais difícil.
- Letouze e Oliveira em [51] apresentam uma modelagem de banco de dados para o trabalho de Letouze em [50]. Aqui é apresentado apenas o modelo conceitual de um possível sistema *web*, similarmente ao trabalho de Calisti *et. al* em [44], e portanto, apresentando as mesmas limitações.
- Mattila *et al.* em [52] propõem um sistema genérico de apoio a decisão clínica, que modela estatisticamente o estado de uma doença de um paciente a partir de dados multi-escala heterogêneos. O propósito é ajudar o diagnóstico através da análise de todos os dados disponíveis do paciente e ressaltar para o clínico as informações relevantes. Esse sistema é interessante por sua abordagem multi-escala, onde são utilizados quaisquer dados esparsos e não processado. Contudo eles próprios definem um índice de estado da doença e não fazem a validação dessa função. Mais ainda, em

sua seção de resultados comentam que seu método teve um desempenho um pouco inferior ao melhor método de referência.

- Wu *et. al* em [53] desenvolveram um sistema wiki para a aprendizagem colaborativa em biomedicina. Esse sistema possui a estrutura e funcionalidades normais de um sistema wiki de modo que os instrutores sejam capazes de estabelecer tutorias centradas na comunidade. No entanto, o sistema não favorece a redação científica colaborativa e nem a pesquisa médica com ênfase em medicina baseada em evidência.

2.6 COMENTÁRIOS FINAIS

Neste capítulo foram abordados tanto os conceitos básicos de medicina baseada em evidência quanto os avanços mais recentes em termos de estimativas e preditores relacionados a doença renal crônica. Evidencia-se a necessidade dessas estimativas que apoiam-se principalmente em recursos matemáticos e computacionais. Sua importância reflete-se não somente na qualidade do tratamento recebido pelos pacientes, mas também no apoio a pesquisa de novos medicamentos e do aumento da longevidade dos receptores de transplante. Mais ainda, foram comentados os sistemas de informação conhecidos na área de transplantes.

No capítulo seguinte, foca-se na metodologia utilizada para o desenvolvimento do sistema de gerência de transplantes que faz uso das diretrizes médicas apresentadas neste capítulo.

Capítulo 3

METODOLOGIA DESENVOLVIDA

Neste capítulo apresentam-se as metodologias utilizadas para a implementação do sistema de gerência de transplantes. Portanto, baseando-se em conceitos de gerência de pacientes de transplante para o suporte a medicina baseada em evidência e na aplicação da gerência de projetos para pesquisa em medicina com centralidade no paciente foi elaborada uma metodologia para o desenvolvimento de sistemas *web* para biomedicina e saúde.

Assim sendo, a gerência de transplantes é revisada na Seção 3.1. Já na Seção 3.2 é abordada uma revisão da gerência de projetos em dois níveis para pesquisas médicas e com a proposição da integração das diretrizes médicas na gerência da pesquisa, e na Seção 3.3 é apresentada a metodologia utilizada no desenvolvimento do sistema de gerência de transplantes.

3.1 GERÊNCIA DE TRANSPLANTES

A pesquisa médica tem utilizado técnicas de gerência de projetos a muito tempo, especialmente quanto a gestão financeira e até mesmo de recursos materiais em termos de compra e alocação [54]. No entanto, conforme proposto por Letouze e Teixeira em [10], um processo de transplante pode ser visto como um projeto devido à sua natureza temporária, ou seja, a partir do primeiro minuto que um paciente recebe a notícia da necessidade de um transplante, o paciente deverá passar por três fases diferentes, o pré-transplante, o peri-transplante, e depois de uma intervenção cirúrgica bem sucedida uma fase pós-transplante. Portanto, é evidente que tem um início e um fim, ou seja, o reconhecimento da necessidade de transplante e após o transplante, o reconhecimento de que o paciente tem uma condição estável com uma melhor qualidade de vida, respectivamente. Por conseguinte, como um campo bem estabelecido, gerência de projetos apresenta-se como uma metodologia adequada para um sistema de transplante, além de fornecer novas instâncias para o suporte estatístico a pesquisa em saúde [10]. De fato, essa é uma metodologia para controlar e

otimizar o processo de transplante em termos de resultados médicos para estatisticamente prover suporte a pesquisa medicina baseada em evidência, e pode ser estendida a qualquer tratamento complexo em dois níveis, o do paciente e o da pesquisa [50], para então ser modelada em termos computacionais [51].

A base estatística é fundamental para um método científico. Por exemplo, um teste de razão de probabilidade é usado para decidir entre duas hipóteses. Num caso médico, o pré-teste de probabilidade de um determinado diagnóstico multiplicado por esta razão dá o pós-teste de probabilidade, que pode ser empregado para dar prioridade a testes clínicos de acordo com a sua utilidade numa dada situação clínica. Por conseguinte, para fortalecer o método científico na medicina baseada em evidência, o apoio estatístico é vital.

Um exemplo em transplantes seria um experimento concebido para a avaliação de alterações em percentagens de gordura corporal, resistência à insulina e os perfis de lípidos durante o primeiro ano após o transplante renal [55]. A unidade de transplante poderia realizar o teste de um medicamento que supostamente tem menor resistência à insulina. Um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado poderia ser realizado, e em um número suficiente de pacientes daria uma medida estatística representativa. Além disso, se várias unidades de transplante realizassem a mesma experiência, então teríamos dados suficientes para uma revisão sistemática, ou mesmo uma metanálise se houver uma padronização dos dados.

A metodologia proposta em [10] para a gerência de transplantes é composta por cinco fases. Estas fases não são exatamente sequenciais e podem interagir. A primeira, a Fase de Iniciação, começa com o reconhecimento da necessidade de transplante e termina com a elaboração de um documento denominado Documento de Iniciação. Este documento deve ser aprovado pelo médico designado para o transplante ou pelo médico principal da unidade de transplante de acordo com a estratégia escolhida adotado por cada centro. A fase de Iniciação é caracterizada pela determinação de restrições médicas e psico-sociais, e hipóteses a partir das quais os protocolos médicos e estratégias psicossociais são definidos. A fim de proporcionar novos casos de investigação no campo, os critérios de desempenho devem ser definidos. Normalmente, os critérios são variáveis mensuráveis em exames e avaliações, como por exemplo a taxa de filtração glomerular (*GFR*) e a razão albumina-creatinina (*ACR*).

A segunda fase é chamada de fase de Planejamento. A equipe de transplante elabora documentos de planejamento a serem usados em todo processo de transplante. A partir do Documento de Iniciação outros documentos são criados, como um plano de gestão de recursos e um de controle de transplante. Protocolos de transplante e planos contêm horários, atividades, identificação de risco, atribuição de pessoal, medicamentos, exames, avaliações e planejamento da intervenção cirúrgica. Além disso, é aqui que os requisitos

de transplantes são identificados.

A próxima fase é de Execução. Nela se colocam os planos de transplante em ação. Os recursos designados de acordo com os documentos de planejamento são comprometidos e coordenados. A implementação real do transplante ocorre aqui, isto é, a intervenção cirúrgica, o peri-transplante. Além disso, nesta fase a evolução do paciente é avaliada constantemente em relação aos procedimentos de garantia de qualidade que consiste nos critérios de desempenho estabelecidos no documento de Iniciação.

A quarta fase é de Controle. Toda medida ou parâmetro de desempenho utilizado no processo de transplante deve ter seus limites definidos na fase de Planejamento que estarão sob controle aqui, por exemplo a composição de risco *GFR* e *ACR*, tal qual apresentado na tabela B.2. A ação corretiva, o qual estará sujeita a avaliações de eficácia, deve ser realizada quando uma dessas medidas ou parâmetros de desempenho ficarem fora dos limites. Por exemplo, quando mudar a dosagem ou a medicação de imunossupressão, isto é, baixar a dosagem de *tacrolimus* ou a substituí-lo em pacientes receptores de transplante renal sob imunossupressão pelo *tacrolimus*, pelo *micofenolato mofetil* (MMF) ou por medicamentos a base de esteróides [56]. Além disso, aqui as atividades de transplante são monitoradas.

A última fase, que é chamada de Fechamento, analisa a documentação recolhida para evitar problemas potenciais sobre os transplantes no futuro. Ele libera os recursos comprometidos e se fecham os registros.

3.2 GERÊNCIA DE PROJETOS E MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA

A generalização dessa metodologia para tratamento de doenças complexas com uma abordagem em dois níveis (do paciente e da pesquisa médica) apresentada por Letouze em [50] é apresentada na figura 3.1. Assim, a pesquisa médica fornece algumas normas para o tratamento de cada paciente facilitando a aquisição, o armazenamento e a comparação de dados de modo a propiciar um apoio estatístico, o que ajudaria no fortalecimento dos resultados em termos de evidências.

Para cada tipo de pesquisa em medicina, as técnicas de gerência de projetos podem ser aplicadas para administrar a pesquisa como um todo. Antes de iniciar a pesquisa é interessante combinar as diretrizes médicas aplicáveis com as fases de gerência de projetos. Assim, propõe-se aqui essa combinação que é apresentada a seguir na figura 3.2.

Como se pode observar na figura 3.2, as diretrizes médicas são consideradas na fase de Planejamento. Contudo, pode-se perguntar: por que não as considerar na fase de Iniciação? A resposta é “é possível”, porém a Iniciação é supostamente breve, nela se pretende obter a aprovação para comprometer os recursos da organização para trabalhar

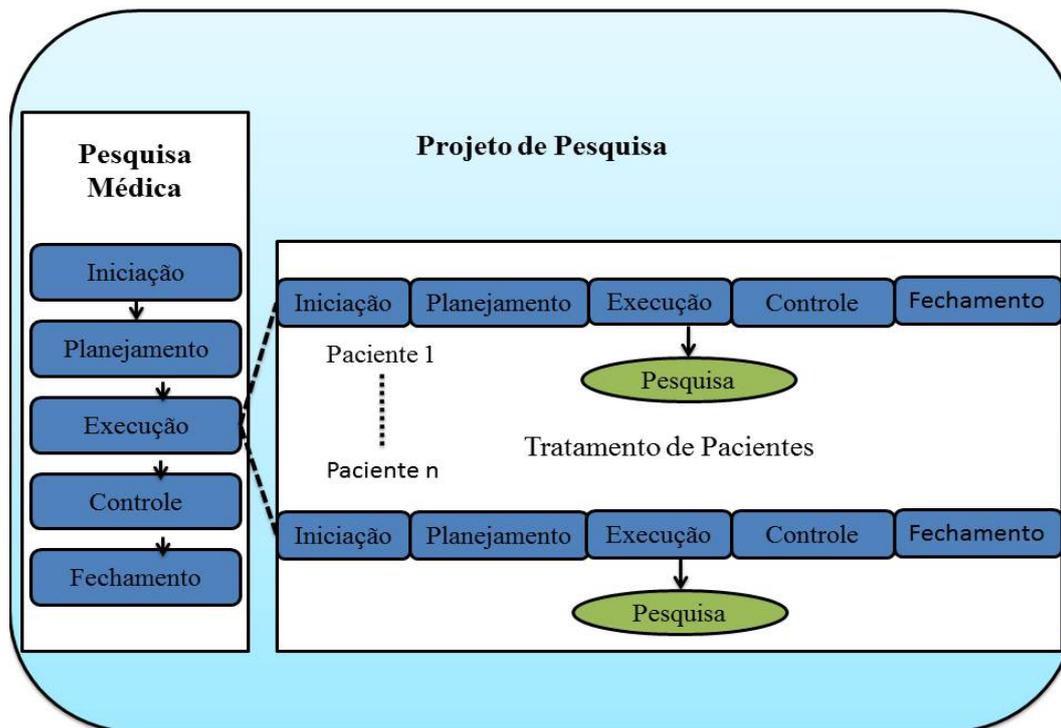


Figura 3.1: Diagrama de dois níveis para a gestão da pesquisa médica e de pacientes.

no projeto. Assim, a consideração na fase de Iniciação poderia representar um esforço desnecessário antes da aprovação. Além disso, o documento final de Iniciação pode ser considerado como uma proposta de pesquisa a uma comissão, órgão de financiamento, ou conselho de diretores do hospital.

Assim, a Iniciação teria: uma descrição da pesquisa; um plano estratégico, ou seja, como uma pesquisa específica se insere em outra de maior nível hierárquico e como ela se insere na instituição promotora; um critério de seleção, isto é, quais pacientes ou pesquisas aceitar ou rejeitar, e informações sobre trabalhos anteriores. Esta fase deve apresentar o documento de visão geral de pesquisa, que contém os objetivos da pesquisa, seus requisitos, entregáveis e saídas de processos, restrições e premissas. Os objetivos são os fins para realizar a pesquisa, eles descrevem o resultado final da pesquisa e descrevem o que é que você está tentando fazer, realizar, ou produzir. A determinação de objetivos deve seguir a seguinte regra: específicos, mensuráveis, precisos, realistas e tangíveis, e com prazos determinados. Os requisitos são especificações que compõem os objetivos ou resultados finais, enquanto os entregáveis são resultados mensuráveis, ou itens específicos que devem ser produzidos para considerar a pesquisa concluída. Elaborar o documento de restrições que consiste em avaliar o orçamento, os recursos, o tempo e a qualidade. As restrições são qualquer coisa que dita ou restringe as ações da equipe de pesquisa. Além disso, as premissas são uma das saídas da fase de Iniciação e serão usados como entradas para outros

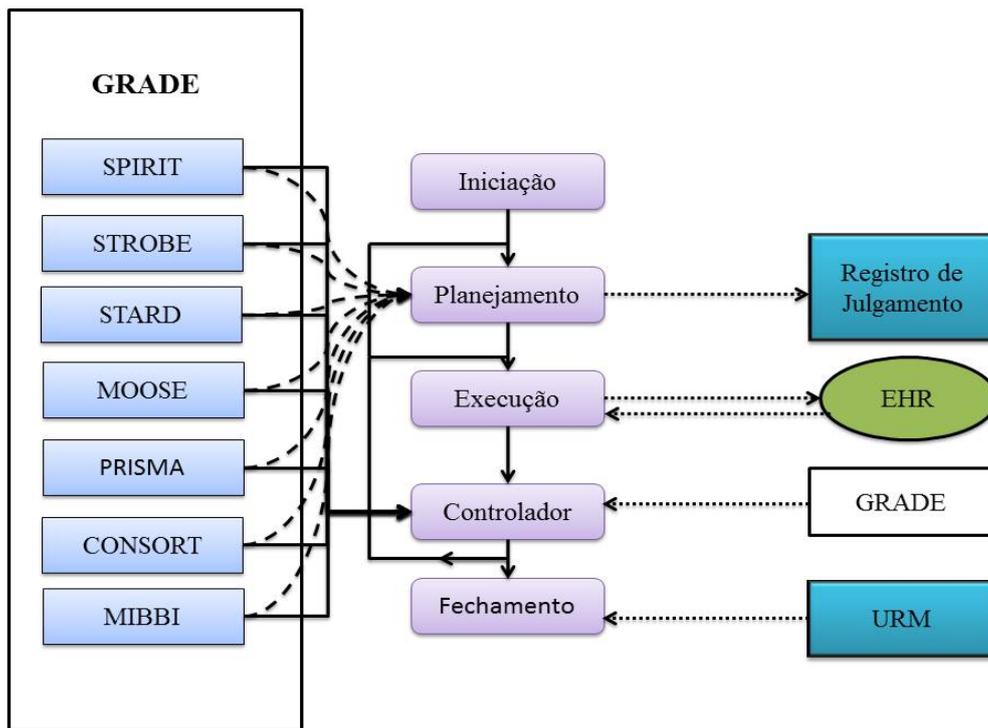


Figura 3.2: Diagrama da relação entre diretrizes médicas e gestão de projetos. EHR significa registro eletrônico de saúde, *Electronic Health Record*.

processos mais tarde na pesquisa. É importante entender e documentar suposições sobre a pesquisa porque elas podem falhar, algumas vezes depois que muito progresso foi feito, as premissas podem ser esquecidas ou lembradas de forma incorreta. Após a aprovação, a carta de pesquisa é o reconhecimento oficial e escrito de que existe uma pesquisa, e deve reunir os três outros documentos (visão geral, restrições e premissas), deve também descrever as funções e responsabilidades preliminares de todo o pessoal, do patrocinador (financiador) e demais envolvidos. Além disso, deve incluir recursos e as estimativas de custo e, se possível o estudo de viabilidade. Esta fase termina com o *sign-off* (assinatura) carta de pesquisa do patrocinador ou da autoridade em questão.

A fase de Planejamento começa com o planejamento do escopo. O principal objetivo dele é produzir a declaração do escopo e um plano de gestão do escopo, que deverá considerar todos as diretrizes médicas aplicáveis. A declaração do escopo trata da justificativa, resultados e objetivos. Aqui, a carta de pesquisa é uma entrada, se for bem escrita, então é suficiente para transferir as informações dos objetivos e dos entregáveis. Além disso, ele deve conter uma lista completa de todos os requisitos. Este documento é importante porque é a base para um acordo entre as partes interessadas e da equipe de pesquisa deste ponto em diante.

A partir da declaração do escopo é produzida a definição do escopo, onde os resultados

da pesquisa são divididos em componentes menores e gerenciáveis para o planejamento das tarefas e atividades. A decomposição visa a melhoria das estimativas, porque é mais fácil estimar custos, tempo e recursos necessários para os componentes individuais de trabalho do que para estimá-los para um corpo inteiro de trabalho ou de entregáveis. Além disso, tornam mais fáceis as medidas de desempenho e atribuição de controles que asseguram que a responsabilidade vá para as partes apropriadas.

O planejamento de recursos e as estimativas são um processo para desenvolver o Plano de Gestão de Recursos, onde as estimativas de tempo e custo são refinadas. Este plano abrange vários processos incluindo planejamento de recursos, planejamento organizacional, a aquisição de pessoal, planejamento de solicitação e planejamento das aquisições. Aqui, os pacientes podem ser vistos como recursos, e em seguida, a seleção e gestão deles pode ser incluída. O documento dos requisitos de recursos é uma descrição detalhada dos tipos de recursos necessários para a pesquisa e a sua quantidade, com estimativas de duração das atividades envolvendo a identificação e seu sequenciamento na ordem correta. Em seguida, as estimativas de tempo são atribuídas como medidas de base, e usadas para rastrear as atividades do projeto para garantir a que a pesquisa seja concluída a tempo.

O estabelecimento dos controles de planejamento da pesquisa envolve a identificação de padrões de qualidade incluindo o GRADE. Portanto insumos de qualidade são a política de qualidade, normas e regulamentos, e custo da qualidade. Um Plano de Gestão da Qualidade tem definições operacionais e listas de verificação (todas as diretrizes médicas envolvidas e suas listas de verificação). O Planejamento de Riscos trata da criação de um Plano de Gestão de Riscos, onde se identificam os riscos potenciais para a pesquisa, tais como orçamento (financiamento), cronograma, escopo ou mudança de requisitos, as questões técnicas, de pessoal e dos problemas do paciente, etc.

Além disso, aqui se propõe a criação do plano de pesquisa médica, que pode conter o modelo para o tratamento do paciente, quando aplicável. Aqui, todas as diretrizes médicas apropriadas devem ser identificadas, a fim de conectar todos os requisitos para a medicina baseada em evidências, isto é, todas as medidas devem ser avaliadas com o GRADE na fase de controle.

Portanto, é desejável que a fase de Execução utilize um sistema de registro de saúde eletrônico. Aqui, todas as medidas devem ser registradas de acordo com normas. Além disso, todos os registros poderiam ser GRADE controlados, isso significa que, poderia-se verificar se todas as medições são efetuadas de modo a assegurar a força da evidência na fase de Controle. Então a fase de Fechamento deve seguir as orientações URM.

3.3 METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO PARA SISTEMAS EM SAÚDE

Os projetos de sistemas biomédicos e de saúde podem ser considerados em sua essência como projetos interdisciplinares. Assim sendo, a estratégia utilizada no desenvolvimento dos sistemas relacionados a este trabalho é a Gerência de Projetos de Pesquisas Interdisciplinares (IRPM - *Interdisciplinary Research Project Management*) [57], que é apresentada na figura 3.3. Nesse caso, a fase de Iniciação escolhe-se um problema real a ser resolvido e se identificam dois ou mais campos de pesquisa distintos para uma abordagem interdisciplinar. Já a fase de Planejamento consiste em um estudo mais aprofundado do problema e dos campos escolhidos em relação a ele. Estes estudos devem buscar gerar uma nova metodologia ou fundamento teórico. A partir desses estudos, na fase de Execução, pode-se preparar um material didático a ser aplicado em sala de aula com uma abordagem de aprendizado baseado em problem. Caso haja a geração de novos conceitos, uma nova tecnologia (sistema, ferramenta, produto, serviço ou processo) pode ser desenvolvida e aplicada. Se controles forem estabelecidos na fase de planejamento, os parâmetros tecnológicos, educacionais, econômicos e sociais podem estar disponíveis para sua mensuração, permitindo que a fase de Controle seja executada. Finalmente, dependendo dos resultados dos parâmetros medidos, artigos científicos podem ser redigidos para publicação.



Figura 3.3: Diagrama da gerência de projetos interdisciplinares.

Em particular, a Aquisição Evolucionária foi incorporada a estratégia de gerência de projetos de pesquisas interdisciplinares por Letouze em [59], como mostrado na figura 3.4. Ela mostra como a aquisição evolucionária pode ser inserida nas fases de Planejamento, Execução e Controle da figura 3.3. Na figura 3.4 RA significa Análise de Requisitos de:

- RA 1: gerais para o sistema e específicos para o núcleo;
- RA 2: *feedback* do usuário, oportunidades tecnológicas e de ameaças surgentes.

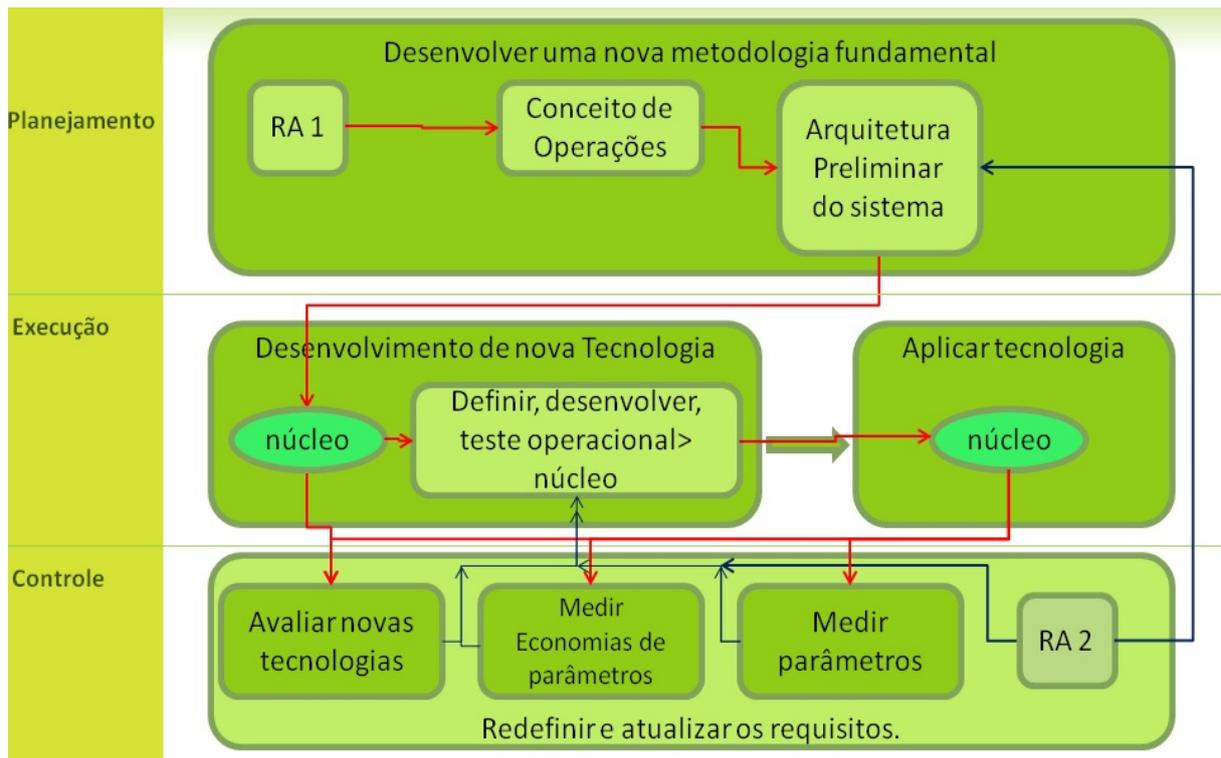


Figura 3.4: Diagrama da incorporação da aquisição evolucionária na gerência de projetos de pesquisas interdisciplinares.

Assim, na fase de Planejamento, mais especificamente depois de estudar o problema real através dos campos interdisciplinares escolhidos na fase de Iniciação, a tentativa de desenvolver uma nova metodologia ou fundamento consiste em gerar a arquitetura do sistema preliminar, ou seja, começando com RA 1, para em seguida elaborar o conceito de operações visando a construção da arquitetura preliminar do sistema, e se houver as informações disponíveis, realiza-se o RA 2.

Em seguida, a fase de Execução começa com o desenvolvimento do sistema, que consiste na implementação do núcleo a partir da arquitetura preliminar do sistema seguida por novas definições e desenvolvimentos a partir dos testes funcionais. Depois, o núcleo deve ser avaliado em produção, isto é, aplicado na realidade do problema.

A fase de Controle consiste no refino e atualização dos requisitos, o que implica na avaliação tecnológica, medindo parâmetros económicos e sociais quando possível. Estes parâmetros devem ser considerados e verificados conjuntamente com o *feedback* dos usuários, as oportunidades tecnológicas e ameaças surgentes, isto é, o RA 2.

Em particular, o sistema de gerência de transplante é um sistema *web* de gerência da informação. A idéia de incorporar MVC na Aquisição Evolucionária é apresentada na figura 3.5 e foi proposta por Letouze em [62]. A arquitetura do núcleo do serviço web é um padrão MVC modificado que é conectado à Análise de Requisitos - RA2 da figura 2.2, através do *feedback* do usuário, que deve ser um sistema de banco de dados independente.

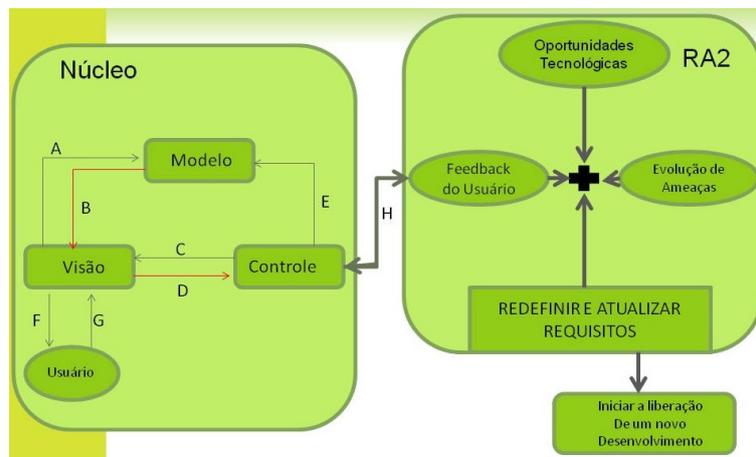


Figura 3.5: Diagrama da junção da Aquisição Evolucionária ao MVC.

Na figura 3.5 as letras das ligações significam:

- A - para consultar o estado do modelo;
- B - notificar visão de mudança no modelo de Estado;
- C - o estado de exibição;
- D - as ações do usuário / comandos;
- E - invocar métodos nos modelos de APIs públicas;
- F - saída para usuário;
- G - entrada do usuário;
- H - para relatar problema / sugestão / requisito (PSR).

A conexão entre o núcleo de serviços web e a Análise de Requisitos ocorre do seguinte modo:

1. usuário identifica o PSR no sistema;
2. em seguida, o usuário acessa a Visão para relatar o PSR, por exemplo, através de um botão específico disponível na interface gráfica do usuário;
3. a Visão solicita ao Controlador o estado de PSR;
4. o Controlador notifica a Visão da mudança de estado para PSR;
5. a Visão exibe o estado PSR para o usuário;
6. o usuário relata o PSR através da Visão;
7. a Visão transmite o relatório do usuário para o Controlador;
8. o Controlador acessa o sistema de banco de dados de *feedback* de usuário para relatar o PSR;
9. os refinamentos e requisitos de atualização são definidos usando os *feedback* de usuário, oportunidades tecnológicas e de considerações sobre ameaças surgentes;
10. uma decisão de começar uma nova versão pode ser tomada.

Assim, o MVC é incorporado a Aquisição Evolucionária em Gerência de Projetos de Pesquisa Interdisciplinar, tal qual proposto por Letouze *et al.* em [62]. Essa incorporação é apresentada na figura 3.6 e sua descrição como método para adaptabilidade de e evolução de pesquisas interdisciplinares foi apresentada por Letouze *et al.* em [63]. Vale a pena notar que uma nova versão pode implicar em uma mudança na arquitetura do sistema.

Em termos de sistemas de informação para biomedicina e saúde algumas considerações adicionais devem ser realizadas. Basicamente, isso corresponde a combinação da gerência de projetos em pesquisa médica – figura 3.2, e a metodologia de sistemas *web* apresentada até aqui, figura 3.6. Essa proposta de metodologia para o desenvolvimento de sistemas *web* de informação para biomedicina e saúde é mostrada na figura 3.7.

Agora, necessariamente, as diretrizes médicas aplicáveis ao problema, os sistemas de gerência da informação e os sistemas *web* fazem parte dos campos interdisciplinares de estudo. Então, a fase de Planejamento começa com o estudo do sistema biomédico ou de saúde, as áreas de conhecimento escolhidas e as diretrizes. Se possível, uma nova metodologia deve ser elaborada, e quando necessário, deve-se registrar a pesquisa ou ensaio. Outra inclusão consiste em considerar o registro eletrônico de saúde (EHR, *Electronic Health Record*) na execução, isto é, o sistema deve interagir com o registro. Já na fase de Controle um sistema para avaliar a qualidade da evidência ou força da recomendação deve ser considerado, por exemplo o sistema GRADE.

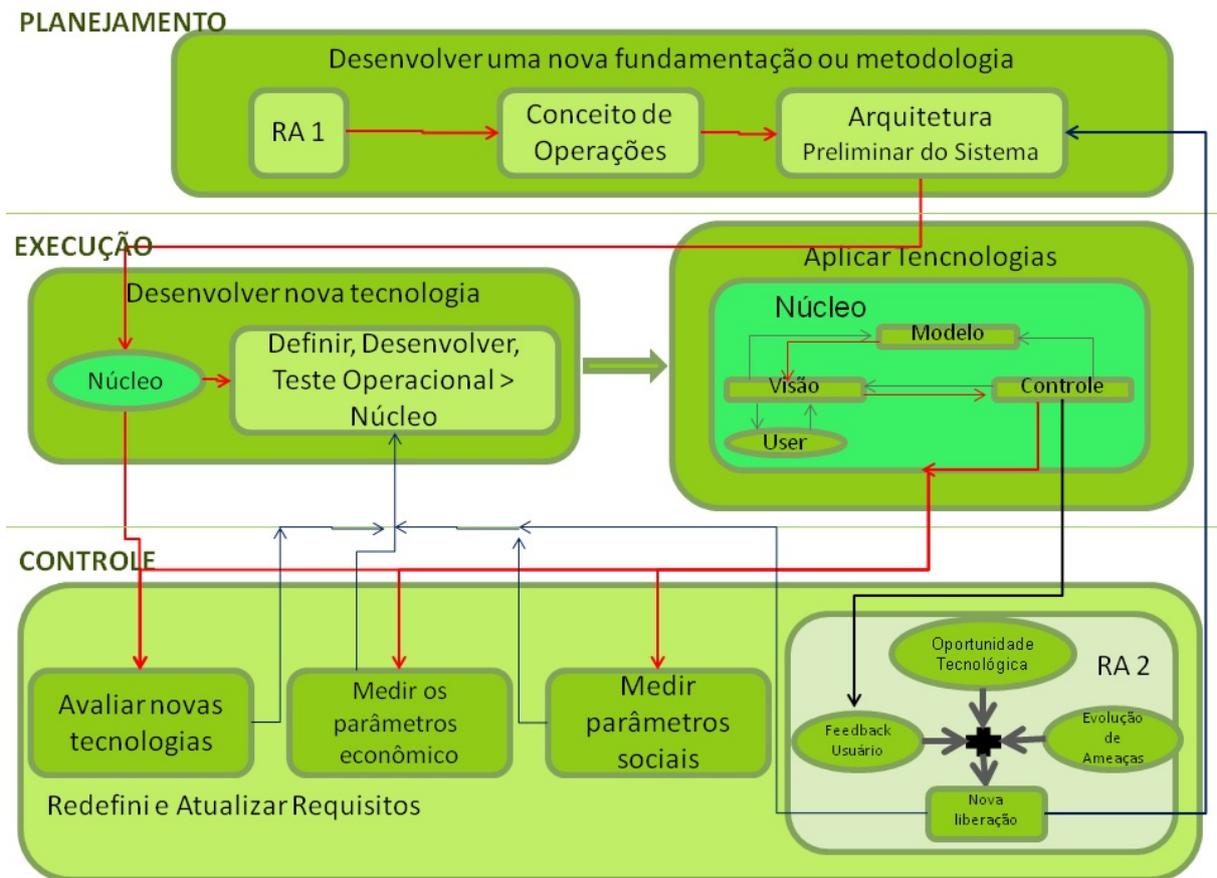


Figura 3.6: Diagrama do MVC-EA-IRPM.

O detalhamento desse desenvolvimento é mostrado na figura 3.8. A análise de requisitos vem de todos os estudos para identificar as necessidades gerais para o sistema e requisitos específicos para o núcleo. Depois disso, determinam-se os conceitos de operações para projetar a arquitetura do sistema. O uso de conceitos de sistemas web é fortemente recomendável, assim como os registros eletrônicos de saúde devem ser considerados *a priori*, porque o sistema poderá interagir com ele, em realidade, deverá interagir se possível.

3.4 SISTEMAS DESENVOLVIDOS

Neste capítulo aborda-se a implementação de três sistemas computacionais que foram desenvolvidos utilizando a mesma plataforma computacional, a mesma metodologia que foi apresentada no capítulo anterior e o mesmo processo ágil de desenvolvimento iterativo e incremental de software, o *scrum*. Assim, na Seção 3.4.1 são apresentadas as ferramentas computacionais utilizadas para o desenvolvimento dos sistemas. Em seguida na Seção 3.4.2, apresenta-se e se comenta o diagrama de classes do sistema de gestão de

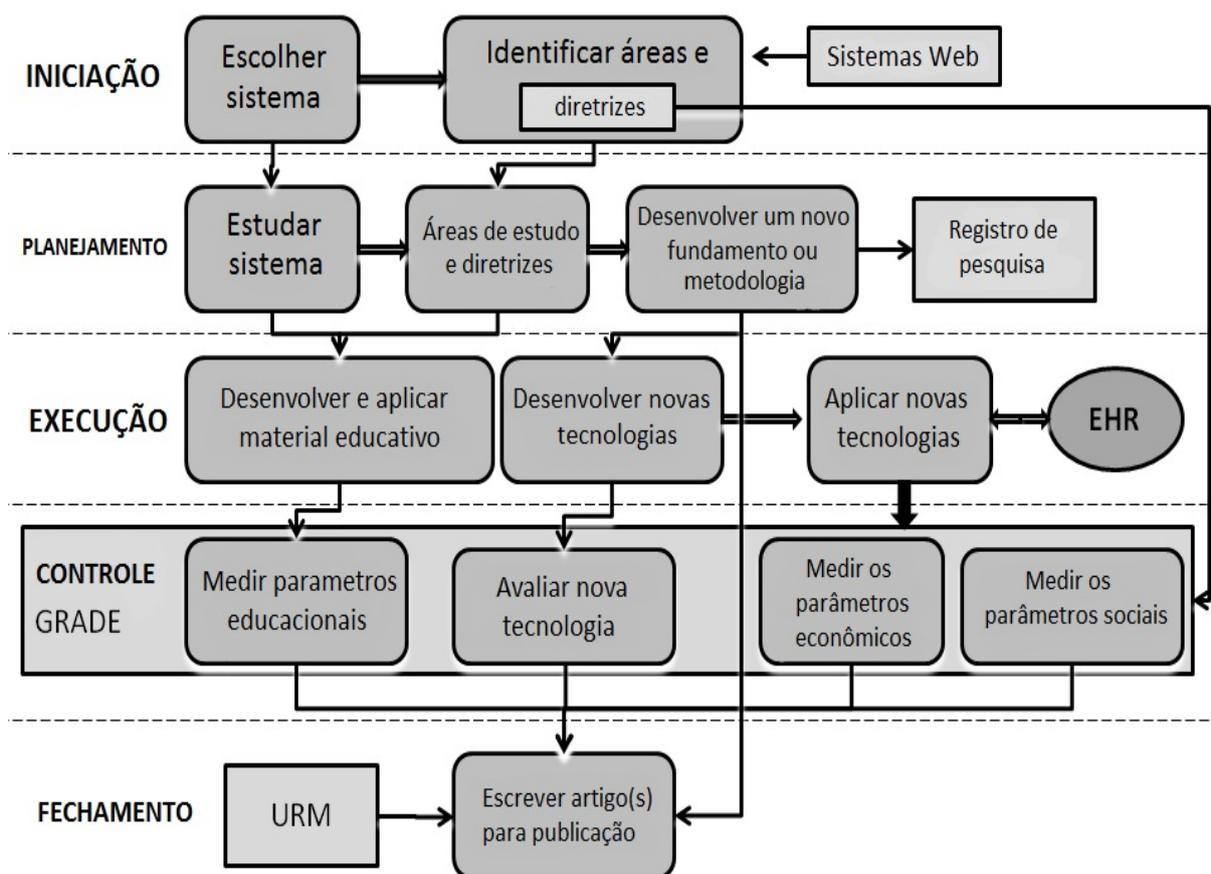


Figura 3.7: Diagrama da metodologia proposta para o desenvolvimento de sistemas *web* de informação para biomedicina e saúde.

transplantes. Para evitar a redundância, omite-se a descrição do sistema para evolução de diretrizes médicas, pois este em termos estruturais é uma simplificação com mudanças de rótulos do sistema de gerência de transplantes, provando assim a elevada reusabilidade do sistema. Já na Seção 3.4.3 aborda-se o sistema *wiki* para a redação colaborativa de pesquisas médicas, em particular a unificação de algumas diretrizes médicas que serviram de base para sua modelagem.

3.4.1 A Plataforma Computacional

Primeiramente, é digno de nota que este projeto somente fez uso de ferramentas de uso gratuito, isto é, de software livre, de modo que sua implantação e operação não necessitam da aquisição de licenças de uso.

Os sistemas foram escritos em linguagem *Java*¹ [64]. Essa linguagem de programação é orientada a objetos e executada por uma máquina virtual, após ser compilada para um

¹<http://www.java.com>

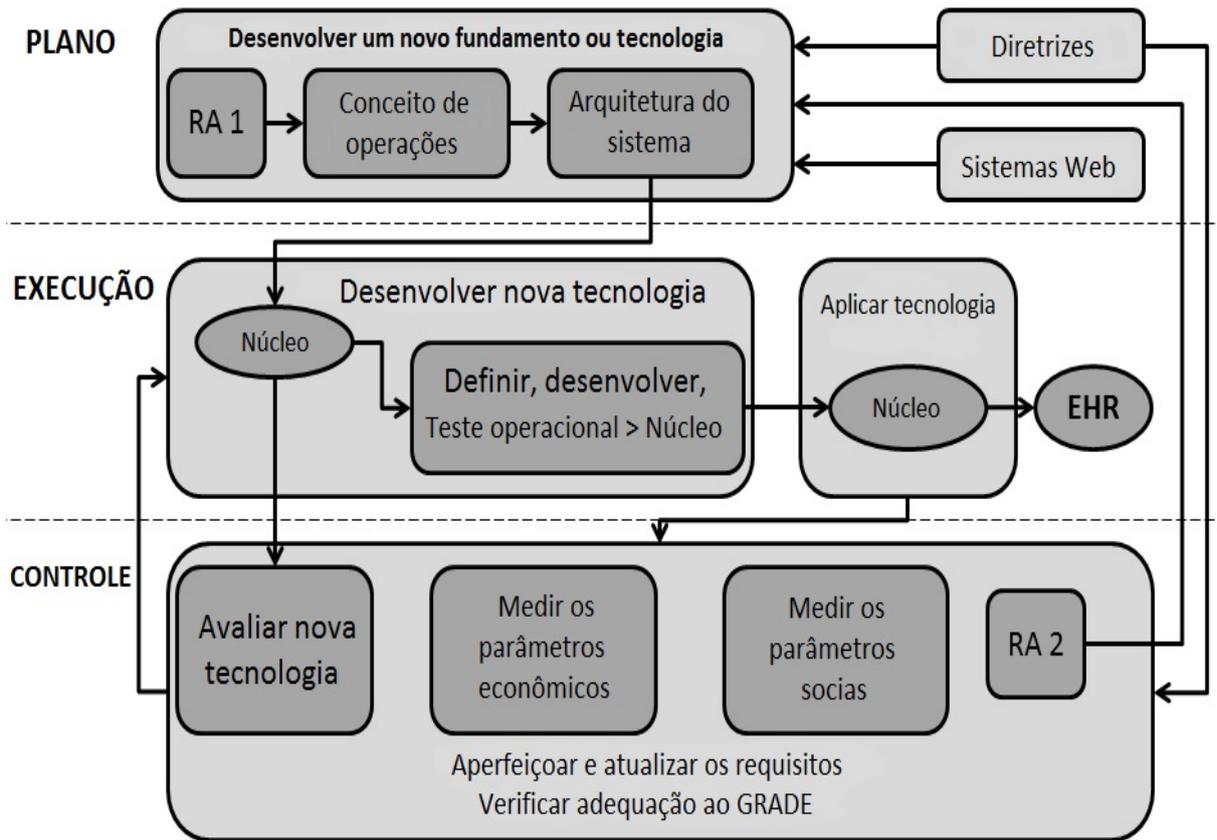


Figura 3.8: Diagrama do detalhamento da proposta para o desenvolvimento de sistemas *web* de informação para biomedicina e saúde.

bytecode, diferentemente de outras linguagens que compilam para código nativo.

Como ambiente integrado de desenvolvimento (IDE, *Integrated Development Environment*) foi utilizado o *Netbeans*² [65], em sua versão 7.1.1, que é de código aberto para desenvolvedores de software nas linguagens *Java*, *C*, *C++*, *PHP*, *Groovy*, *Ruby* e etc. O *Netbeans* pode ser executado em várias plataformas como Windows, Linux, Solaris e MacOS.

Para a execução do projeto, o servidor de aplicações Java para *web* utilizado foi o *GlassFish Server*³ [66]. Ele é um servidor de aplicação de código livre e para comunicação entre código e o serviço *web*.

Assim sendo, foi utilizado o *JavaServer Faces*⁴ [67] como o padrão para construção da interface com usuário baseado em componentes para aplicações *web*. Já como fonte de

²<http://www.netbeans.org>

³<http://glassfish.java.et>

⁴<http://javaserverfaces.java.net/>

componentes *JavaServer Faces* foi usado o *PrimeFaces*⁵ [67], que é de código aberto e com mais de 100 componentes completos; e para criação de URLs o *PrettyFaces*⁶ [67], que também é de código aberto, que consiste numa extensão de *servelets* baseada em filtros com suporte ao *JavaServer Faces*.

Entretanto, com o uso dessa variedade de ferramentas o desenvolvimento de sistemas pode se tornar mais difícil de administrar. Por conseguinte, foi utilizado o *Maven*⁷ como uma ferramenta para gerenciamento e automação de projetos em Java. Ele é utilizado para o gerenciamento, construção e implementação de projetos auxiliando no processo de administração de dependências no *build*, na geração de relatórios e de documentação.

Para o mapeamento objeto-relacional escrito na linguagem *Java*, usou-se o *Hibernate*⁸. Este é um ambiente que facilita o mapeamento dos atributos entre uma base tradicional de dados relacionais e o modelo objeto de uma aplicação. Ele também é de código aberto. Junto com o *Maven*, a biblioteca do *Hibernate* só precisa declarar as coordenadas do projeto de modelo de objetos para que o *Maven* faça automaticamente o *download* das dependências que o *Hibernate* precisa. Deste modo, sua principal característica é a transformação das classes em *Java* para tabelas de dados, e dos tipos de dados *Java* para SQL. O *Hibernate* gera as chamadas SQL e libera o desenvolvedor do trabalho manual da conversão dos dados resultante, mantendo o programa portátil para quaisquer bancos de dados SQL, porém causando um pequeno aumento no tempo de execução.

Para suporte a base de dados utilizou-se do Sistema Gerenciador de Banco de Dados (SGBD) *PostGres SQL*⁹ [68]. Este SGBD é um servidor de bancos de dados relacionais, gratuito, eficiente e otimizado, multiplataforma, sendo compatível com Windows, Linux, entre outros sistemas operacionais, além de ser código aberto.

Por fim, para estruturar a segurança do sistema, como o controle de acesso e autenticação, utilizou-se o *Spring Security 3*¹⁰ [69]. O *Spring Security 3* trabalha a segurança através de declarações baseadas em papéis (*roles*). Ele não necessita chamar método algum para realizar uma autenticação ou uma autorização. Através dos papéis definidos, pode-se informar ao aplicativo em questão, quais recursos podem ser acessados ou restringidos a uma determinada pessoa ou usuário.

⁵<http://primefaces.org/downloads.html>

⁶<http://ocpssoft.org/prettyfaces/>

⁷<http://maven.apache.org>

⁸<http://hibernate.org/>

⁹<http://www.postgresql.org/download/>

¹⁰<http://static.springsource.org/spring-security/site/>

3.4.2 O Sistema de Gerência de Transplantes

Previamente foi desenvolvido um sistema para a gestão de projetos acadêmicos através de uma experiência de ensino pela simulação de uma empresa de desenvolvimento de software [70]. No entanto, o resultado se mostrou ineficiente em termos da capacidade do sistema evoluir. Portanto, decidiu-se por uma refatoração completa do código utilizando a metodologia proposta em [62]. Essa experiência de refatoração foi relatada em [71] e a nova versão do sistema com suas evoluções em [72]. Esse sistema recebeu o nome de SIGD¹¹.

O sistema de gerência de transplantes e o sistema para a evolução de diretrizes médicas são ambos casos de reusabilidade do SIGD, assim como um sistema para a gestão de fazenda e de cadeia produtiva agrícola familiar¹² [73]. Esses sistemas foram denominados TMS¹³, RGM¹⁴ e EESTO¹⁵, respectivamente.

Contudo, apesar da reusabilidade, cada sistema possui certas especificidades e o sistema de gerência de transplantes representou uma evolução em termos de funcionalidades devido a complexidade inerente ao problema que ele aborda. Assim sendo, em termos evolutivos iniciou-se com o SIGD, passando-se para o RGM e então finalizando com o TMS. Esta abordagem incremental visou dar maior estabilidade aos sistemas, pois houveram validações sucessivas tal qual o proposto na metodologia utilizada [62], [63].

Deste modo, o diagrama de classes do sistema de gerência de transplantes é mostrado na figura 3.9.

3.4.3 O Sistema Wiki para a Redação Colaborativa de Pesquisas Médicas

Apesar do sistema EQUATOR¹⁶ – Melhorando a Qualidade e Transparência da Pesquisa em Saúde (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*) conter pelo menos 90 diferentes diretrizes para o relato e execução de pesquisas médicas [11], pode ser difícil localizar as diretrizes apropriadas e as conciliar ao se projetar um sistema “pronto” para medicina baseada em evidência. O tempo requerido seria dispendioso, além de ser uma tarefa cansativa realizar para cada projeto uma avaliação das diretrizes. Isso dificultaria a análise de requisitos para o desenvolvimento de sistemas biomédicos e de informática em saúde.

¹¹<http://comp.uft.edu.br/sigd>

¹²Projeto financiado: convênio MCT/FINEP/SECT-TO/CNPq.

¹³<http://comp.uft.edu.br/tms>

¹⁴<http://comp.uft.edu.br/rgm>

¹⁵<http://comp.uft.edu.br/eesto>

¹⁶<http://www.equator-network.org>

Por conseguinte, a unificação é um ambiente para armazenar, analisar e comentar essas diretrizes são desejáveis. Nesta Seção apresenta-se o ambiente para armazenar e comentar essas diretrizes. Para tanto, aborda-se a questão da unificação de algumas diretrizes para o relato de pesquisas médicas que serviu de base para a implementação desse sistema *wiki* para redação colaborativa dessas diretrizes e de pesquisas médicas¹⁷, doravante denominado EBMWIKI.

A unificação dessas diretrizes não é somente importante para simplificação, ela também aumenta a chance de ensaios e estudos experimentais serem selecionados para metanálises e revisões sistemáticas. Se um experimento não satisfizer os requisitos mínimos de dados para uma metanálise ele será excluído. Por exemplo, se o estudo não relatar nenhum critério de seleção, então será excluído de uma revisão sistemática. Alguns outros problemas relativos às recomendações médicas são: podem orientar mal quando não consideram a qualidade da evidência [4]; desenvolvedores de diretrizes podem usar uma variedade de sistemas em suas recomendações para avaliar a qualidade da evidência [22]; e as diretrizes podem ser inconsistentes na avaliação da qualidade da evidência e força das recomendações [4].

Assim sendo, procedeu-se com a unificação de algumas diretrizes para o relato de pesquisas médicas baseadas em evidência, sendo elas: STARD, STROBE, CONSORT e PRISMA. O método utilizado para realizar essa unificação foi a análise racional com a comparação direta entre as diretrizes e a inserção na estrutura IMRAD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (emphIntroduction, Methods, Results And Discussion). Um exemplo desse processo é apresentado na figura 3.10. Essa unificação é apresentada por completo no apêndice A.

Assim sendo, no sistema de EBMWIKI, depois de criar uma conta, o usuário pode iniciar um novo projeto, ser um co-autor, marcar projetos favoritos, e convidar outros usuários a colaboração para escrever um artigo, como na figura 3.11.

3.4.4 Considerações Finais

Neste capítulo foi apresentada a plataforma computacional utilizada para desenvolver os sistemas na Seção 3.4.1. Destacam-se a linguagem de programação *Java* que é orientada a objetos, e as ferramentas compatíveis com ela para o desenvolvimento de aplicações *web*. Em seguida na Seção 3.4.2, comentou-se o diagrama de classes do sistema de gerência de transplantes e seu histórico de desenvolvimento. Omitiu-se uma explicação do sistema para a evolução de diretrizes médicas porque este é um caso simplificado de reusabilidade do sistema de gerência de transplantes. Por fim, apresentou-se um exemplo da unificação

¹⁷<http://comp.uft.edu.br/ebmwiki>

de diretrizes para o relato de pesquisa médicas que conjuntamente com a estrutura IMRAD levou a estruturação do sistema wiki para a redação colaborativa de pesquisas médicas. Neste último caso, evitou-se apresentar os conceitos usuais de um sistema wiki por serem amplamente conhecidos.

No próximo capítulo é apresentado um estudo de caso para a validação desses sistemas. Por exemplo, os membros de uma diretriz podem criar um projeto para avaliar o seu trabalho, isto seria realizado na página apresentada na figura 3.11. Em seguida, eles iriam selecionar no EBMWIKI *Reporting Guidelines* no início de sua página *wiki* (artigo). Então, após terminar a colaboração e redação, eles poderiam exportar seu trabalho para MS-WORD ou PDF. Deste modo, seu artigo pode ser carregado para o sistema RGM a fim de controlar suas versões das diretrizes e para ajudar a avaliar a eficácia de suas recomendações.

3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Usualmente um capítulo de metodologia trata de métodos, processos e ferramentas, contudo pela importância que a metodologia tem neste trabalho, isto é, ela faz parte das contribuições realizadas, optou-se por incluir as ferramentas, ou plataforma computacional, no capítulo seguinte, que trata da implementação dos sistemas objeto deste estudo. Assim sendo, neste capítulo foram abordadas as metodologias tanto para gerência de transplante e para suporte a pesquisa médica quanto para gerência de desenvolvimento de pesquisas interdisciplinares culminando na proposta de uma metodologia para desenvolvimento de sistemas biomédicos e de saúde que foi empregada neste trabalho para a implementação de um sistema *web* para gerência de transplantes.

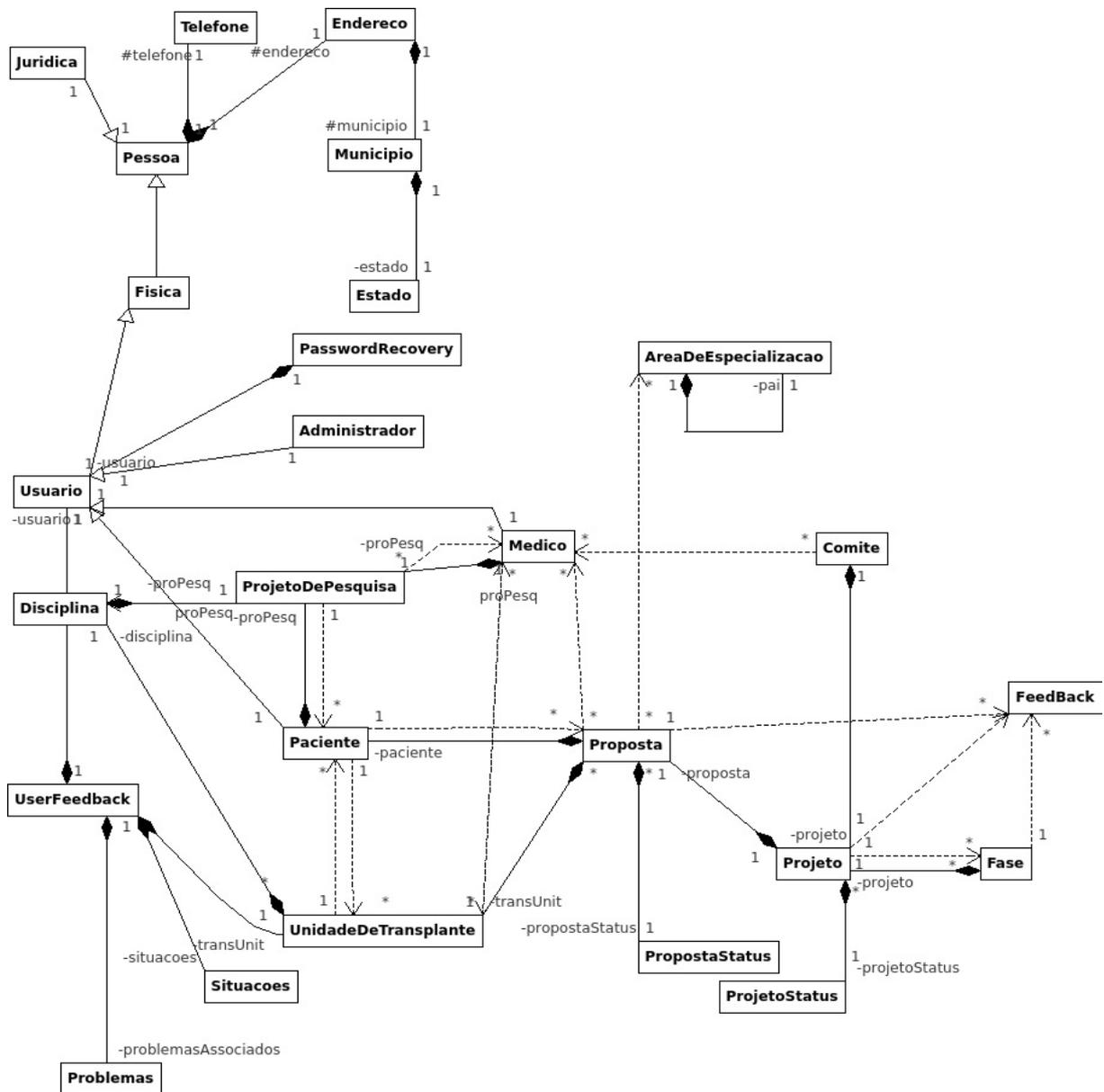


Figura 3.9: Diagrama de classes do sistema de gestão de transplante.

Diretriz\Item	Introdução
STARD	(a) Declare as questões da pesquisa ou os objetivos do estudo, tal como estimar a precisão do diagnóstico ou comparar a precisão entre testes ou através de grupos de participantes.
STROBE	(a) Fundamentos/análise racional: Explicar a base científica e a análise racional para a investigação sendo relatada. (b) Objetivos: Declarar os objetivos específicos, incluindo qualquer hipótese pré-especificada.
CONSORT	(a) Fundamentos: fundamentos específicos e a explicação da análise racional. (b) Objetivos: objetivos específicos ou hipóteses.
PRISMA	(a) Análise racional: Descrever a análise racional para a revisão no contexto do que já se sabe. (b) Objetivos: Prover uma declaração explícita das questões abordadas com referência aos participantes, intervenções, comparações, resultados e esquema do estudo.
Unificação	(a) Fundamentos/análise racional: Explicar a base científica e a análise racional para a investigação sendo relatada no contexto do que já se sabe. (b) Objetivos: Explicitamente declarar as questões de pesquisa, especificar os objetivos, incluindo qualquer hipótese pré-especificada, e quando aplicável, com referência aos participantes, intervenções, comparações, resultados e esquema do estudo; se o estudo em questão é sobre precisão de diagnóstico, ou uma comparação de precisão entre testes, ou através de grupos de participantes, então os objetivos devem incluir uma estimativa para a precisão.

Figura 3.10: Exemplo de unificação das diretrizes STARD, STROBE, CONSORT e PRISMA.

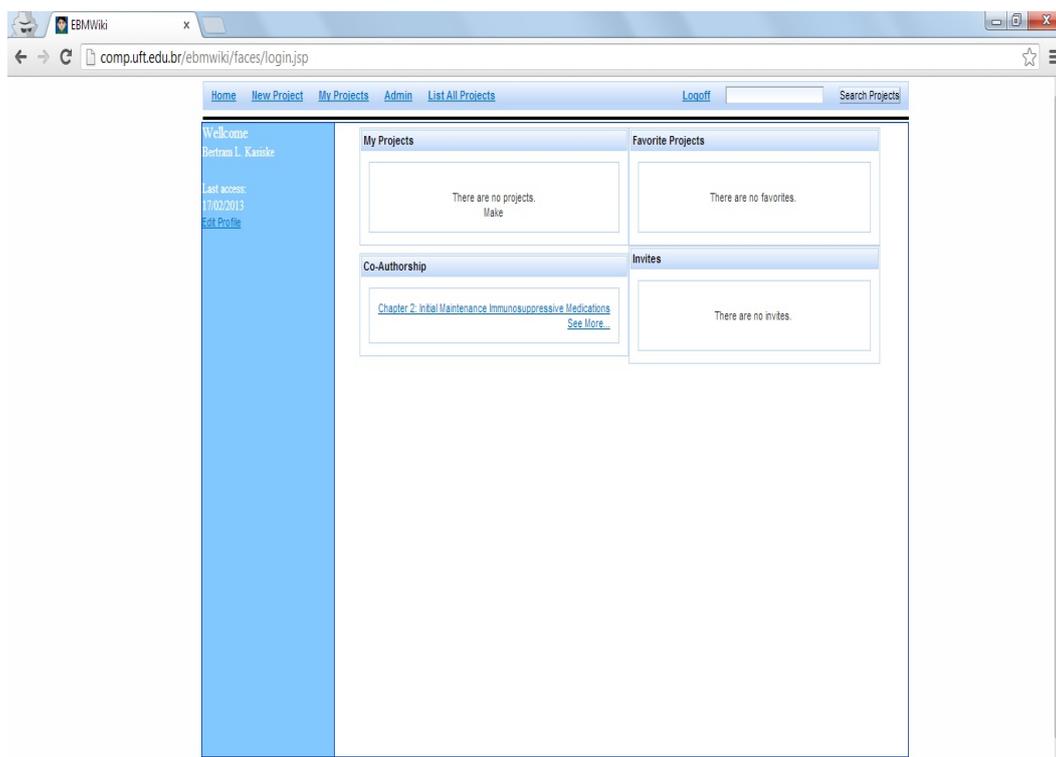


Figura 3.11: Tela do sistema EBMWIKI.

Capítulo 4

TESTES DOS SISTEMAS

Neste capítulo é tratado o estudo de caso hipotético para validar os sistemas desenvolvidos. O estudo é construído de forma integrada e gradativa. Primeiro ele é elaborado teoricamente na Seção 4.1. Depois ele é abordado em termos do sistema TMS¹ para a gerência de transplantes na Seção 4.2. As possíveis consequências desse estudo em termos de diretriz são comentadas com o uso do sistema RGM². Então na Seção 4.4, mostra-se como seria a redação colaborativa dessas alterações na diretriz com o uso do EBMWIKI³.

4.1 A CONSTRUÇÃO DO ESTUDO DE CASO

Quando um pesquisador elabora uma proposta de pesquisa científica, ele é considerado seu coordenador. No entanto, quando a pesquisa envolve seres vivos, em particular, seres humanos, ela deve ser aprovada por um comitê de ética na pesquisa científica, ou por um comitê médico, dependendo de onde ela for submetida, por exemplo numa universidade ou num hospital, respectivamente. Assim sendo, caso a proposta seja aprovada então se tem um projeto de pesquisa com registro e protocolo, e caso contrário, a proposta deve ser reelaborada.

Para efeitos explanatórios, seja a recomendação de pesquisa proposta em “Guia Clínico Prático para o Cuidado com o Receptor de Transplante Renal da KDIGO” (*KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*)[34] – capítulo 2, página S13:

“um Ensaio Clínico Randomizado de longo prazo que seja estatisticamente adequado para detectar as diferenças na rejeição aguda e eventos adversos significativos para determinar se os benefícios de evitar esteróides sobrepujam seus malefícios na imunossupressão pós-tranplante.”

¹<http://comp.uft.edu.br/tms>

²<http://comp.uft.edu.br/rgm>

³<http://comp.uft.edu.br/ebmwiki>

Essa recomendação vai de encontro ao exemplo criado em Letouze e Teixeira [10]. Nesse exemplo, a fase de controle seria tomar uma ação corretiva no caso do paciente estar febril, quando comumente se prescreve um antipirético, mas não é tão claro quando reduzir a dosagem do tacrolimus, ou o substituir por esteróides ou Micofenolato Mofetil (MMF – *Mycophenolate Mofetil*). Pois o capítulo 2 de [34] “Medicamentos Imunossupresivos para Manutenção Inicial” *Initial Maintenance Immunosuppressive Medications*, isto é, trata justamente do uso desses três medicamentos citados neste exemplo.

Considerando-se o modelo conceitual de doença renal crônica apresentado na figura B.1, a metodologia proposta por Letouze e Teixeira [10] inicia-se com o reconhecimento da necessidade de transplante, isto é, no estágio de falência renal.

A fase de Iniciação começa com este reconhecimento e termina com a elaboração do documento de iniciação que deve ser aprovado pelo médico responsável pelo paciente, ou pelo coordenador médico da unidade de transplante, em concordância com a estratégia escolhida pelo centro. No caso, essa estratégia poderia ser parte da pesquisa recomendada. Em seguida, na fase de Planejamento, os documentos de planejamento são elaborados para todo o processo de transplante.

A próxima fase é a Execução que coloca os planos em ação. É nesta fase que ocorre a intervenção cirúrgica, ou o transplante do rim. A fase de Controle consiste em verificar cada parâmetro ou medida de desempenho em concordância com os limites definidos na fase de planejamento, por exemplo a taxa de filtração glomerular (*GFR*). Ações corretivas serão tomadas quando for necessário, e devem ser avaliadas quanto sua efetividade. Por fim, a fase de Fechamento trata de revisar os documentos coletados para evitar problemas potenciais com futuros transplantes. Os recursos comprometidos são liberados e os registros finalizados.

Em relação a pesquisa recomendada, um ensaio clínico randomizado e controlado sobre as vantagens e desvantagens de evitar ou não o uso de esteróides na imunossupressão de pacientes transplantados, a abordagem de Letouze em [50] apresentada na figura 3.1 é adequada. Nesse caso de pacientes receptores de transplante de rins, para a prevenção ou tratamento de complicações que são comuns, faz-se necessário a execução rotineira de alguns testes para a detecção de anormalidades. Esses exames foram apresentados na tabela B.2. Em particular, para esse exemplo explanatório, foca-se na taxa de filtração glomerular (*GFR*) e na razão entre a albumina e a creatinina (*ACR*), que compõem o risco relativo que é apresentado na figura B.2.

Portanto, para que um ensaio clínico randomizado controlado seja estatisticamente relevante para avaliar a questão dos benefícios e malefícios do uso de esteróides imunossupressores pós-transplante, faz-se necessário que haja um número significativo de receptores avaliados. Isto implica na participação de várias unidades de transplante. A configuração

dessa pesquisa seria como descrito no capítulo 2, os pacientes seriam distribuídos aleatoriamente em dois grupos: o caso, aqueles que receberão o tratamento medicamentoso; e o controle, aqueles que receberão o placebo. Todos os participantes seriam acompanhados por um tempo especificado e depois os resultados seriam analisados.

Por fim, considerando o contexto brasileiro e o uso de um sistema de gerência de transplantes, as unidades de transplante conveniadas com o SUS poderiam participar de um estudo desse tipo. Neste caso haveria uma padronização de dados e um protocolo único o que facilmente permitiria uma metanálise, ao invés de uma revisão sistemática. Isto é, ter-se-ia uma maior qualidade nas evidências, e por conseguinte, uma maior força na recomendação.

4.2 UMA PESQUISA EM TRANSPLANTE DE RINS NO TMS

Neste exemplo foi considerada a unidade de transplante do Hospital Geral de Palmas (HGP), figura 4.1. No cadastro do HGP, o sistema permite inclusive relatar o orçamento da unidade. Esta unidade de transplante necessariamente teria médicos cadastrados, figura 4.2. Além disso, cada unidade de transplante teria o cadastro da gerência de transplante – o item *GER_TX*, e de uma pesquisa – o item *ECR_GFR* (Ensaio Clínico Randomizado da Taxa de Filtragem Glomerular), vide figura 4.3.

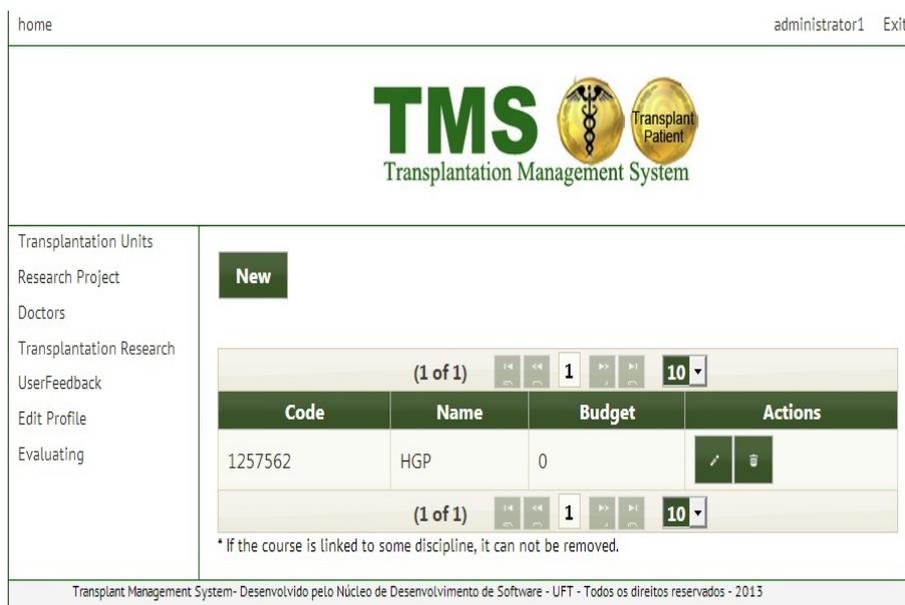


Figura 4.1: Tela do sistema TMS - cadastro de unidade de transplante.

home Patrick Letouzé Exit

TMS Transplantation Management System

Projects (All)
Proposals (All)
My projects
My proposals
My phases
Patients
Field of expertise
Committee
Doctors
Transplantation Research
Edit profile
User Feedback
Grade
Evaluating

New Doctor

List of Doctors

(1 of 1) 1 10

ID	Name	Doctor's name	Number of advisees	Action
13123	Patrick Letouzé	patrick	0	Delete
89989	Francisco Glaubos	glaubos	0	Delete
873246	Fernando Chagas	fernando	0	Delete

(1 of 1) 1 10

Transplant Management System- Desenvolvido pelo Núcleo de Desenvolvimento de Software - UFT - Todos os direitos reservados - 2013

Figura 4.2: Tela do sistema TMS – cadastro dos médicos.

Além disso, cada médico teria um conjunto de pacientes associado a ele. Por exemplo, na figura 4.4 mostra-se um grupo de pacientes que foi aprovado para participar da pesquisa com o médico “Patrick Letouzé”, esse conjunto seria o caso, ou seja, o grupo que receberá o tratamento medicamentoso. Após a provação esses participantes fazem parte do projeto de pesquisa, figura 4.5. O sistema permite associar a cada participante documentos relacionados as fases de gerência de projetos, área *Actions* na figura 4.5.

Por fim, o sistema permite visualizar a evolução do grupo de pacientes. Por exemplo, o resultado do grupo caso na figura 4.6 com o médico responsável “Patrick Letouzé”, e o resultado do grupo controle na figura 4.7 com o médico responsável “Francisco Glaubos”.

Adicionalmente, o sistema mostra a média e a variância – figura 4.8, e permite ao paciente avaliar a qualidade do tratamento recebido – figura 4.9.

Assim sendo, neste exemplo hipotético, baseando-se nas figuras 4.6 e 4.7, tem-se o indicativo que o tratamento medicamentoso tem um efeito positivo quanto a taxa de filtração glomerular (*GFR*). Essas figuras foram obtidas a partir dos dados da tabela 4.1 a seguir:

4.3 UMA DIRETRIZ MÉDICA NO RGM

Ainda para efeitos explicativos, considerando que o exemplo hipotético apresentado neste capítulo tenha resultado numa nova recomendação médica com relação ao uso de imunossuppressores baseados em esteróides, tal qual proposto no “Guia Clínico Prático para o Cuidado com o Receptor de Transplante Renal da KDIGO” (*KDIGO Clinical Practice*

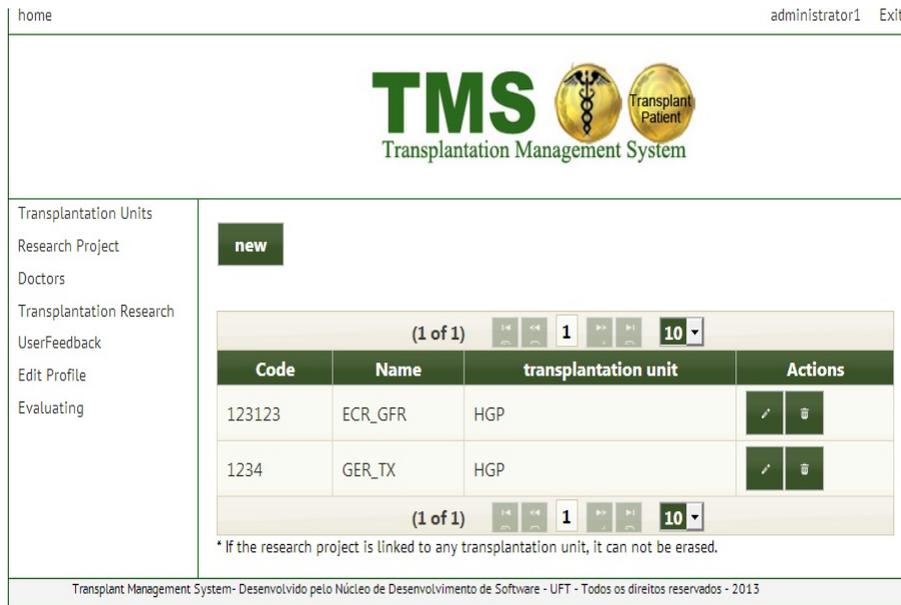


Figura 4.3: Tela do sistema TMS – cadastro da gerência de transplantes e de uma pesquisa.

Tabela 4.1: Tabela da pesquisa da taxa de filtração glomerular – *GFR*.

Caso	<i>GFR</i> ($mL/min/1,73m^2$)						
<i>Paciente</i> ₁	45	50	57	59	63	64	64
<i>Paciente</i> ₂	48	54	59	60	67	68	65
<i>Paciente</i> ₃	39	42	51	62	75	72	76
Controle	<i>GFR</i> ($mL/min/1,73m^2$)						
<i>Paciente</i> _A	57	58	50	44	40	39	37
<i>Paciente</i> _B	30	40	41	38	33	29	28
<i>Paciente</i> _C	48	49	43	39	38	37	37

Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients)[34] – capítulo 2, página S13. Então conforme a orientação desse guia em seu apêndice “Métodos para o Desenvolvimento da Diretriz”, seu capítulo 2 deve ser atualizado. Portanto, para gerenciar essa atualização, ou evolução, pode-se utilizar o sistema RGM. A figura 4.10 apresenta a tela de cadastro do KDIGO. Então se cadastram os coordenadores da diretriz e dos capítulos, figura 4.11.

Os coordenadores cadastram os colaboradores como na figura 4.12. Além disso, eles administram a comunicação com os colaboradores em termos de problemas, requisitos e sugestões, no contexto de retorno (*feedback*), oportunidades tecnológicas e ameaças insurgentes – figura 4.13.

Neste sistema, similarmente ao TMS, o colaborador tem uma proposta de projeto que deve ser aprovada – figura 4.14, e transformada em projeto. Isto é, após aprovação o projeto de pesquisa do colaborador pode ser um dos aspectos da diretriz ou do capítulo,

home Patrick Letouzé Exit



- Projects (All)
- Proposals (All)
- My projects
- My proposals
- My phases
- Patients
- Field of expertise
- Committee
- Doctors
- Transplantation Research
- Edit profile
- User Feedback
- Grade
- Evaluating

Proposals

My Proposals

(1 of 1) 1 10

Title	Theme	Patient	Status	Actions
gfr	gfr	patient one	Aprovada	ρ ⊗
gfr	gfr	patient two	Aprovada	ρ ⊗
gfr	gfr	patient three	Aprovada	ρ ⊗

(1 of 1) 1 10

Transplant Management System- Desenvolvido pelo Núcleo de Desenvolvimento de Software - UFT - Todos os direitos reservados - 2013

Figura 4.4: Tela do sistema TMS – aprovação da proposta de adesão dos pacientes na pesquisa.

sendo que sua interação é registrada no sistema – figura 4.15.

Deste modo, o histórico da evolução da diretriz fica registrado. Assim sendo, o sistema RGM permite a gestão da atualização da diretriz, por exemplo a figura ?? mostra isso.

4.4 UM RELATO NO EBMWIKI

Já os documentos produzidos pelo grupo de atualização do capítulo 2 do “Guia Clínico Prático para o Cuidado com o Receptor de Transplante Renal da KDIGO” (*KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*)[34] pode usar o EBMWIKI para fazer a redação de forma colaborativa, onde os comentários e análises podem ser registrados e administrados.

Na figura 4.17 é apresentado a estrutura IMRAD, que é compatível com a estrutura dos capítulos da diretriz e da pesquisa apresentadas neste capítulo. Já na figura 4.18 ocorre a administração dos comentários e na figura 4.19 tem-se a visualização do artigo.

4.5 COMENTÁRIOS FINAIS

Neste capítulo foi apresentada a validação simultânea da metodologia proposta e dos sistemas desenvolvidos. Percebe-se que esses sistema *web* podem ser utilizados de forma complementar, o que sugere uma futura integração deles. Essa possível integração seria

home Patrick Letouzé Exit

TMS  
 Transplantation Management System

Projects (All)
 Proposals (All)
 My projects
 My proposals
 My phases
 Patients
 Field of expertise
 Committee
 Doctors
 Transplantation Research
 Edit profile
 User Feedback
 Grade
 Evaluating

My Projects
 Projects

My Projects					
(1 of 1) 1 10					
Theme	Patient	Title	Status	Transplantation Unit	Actions
gfr	patient one	gfr	Pendente	32t47	  Show Phases
gfr	patient two	gfr	Pendente	32t47	  Show Phases
gfr	patient three	gfr	Pendente	32t47	  Show Phases

(1 of 1) 1 10

Transplant Management System - Desenvolvido pelo Núcleo de Desenvolvimento de Software - UFT - Todos os direitos reservados - 2013

Figura 4.5: Tela do sistema TMS – pacientes participantes no projeto de pesquisa.

facilitada devido aos três sistemas terem sido desenvolvidos com a mesma plataforma computacional.

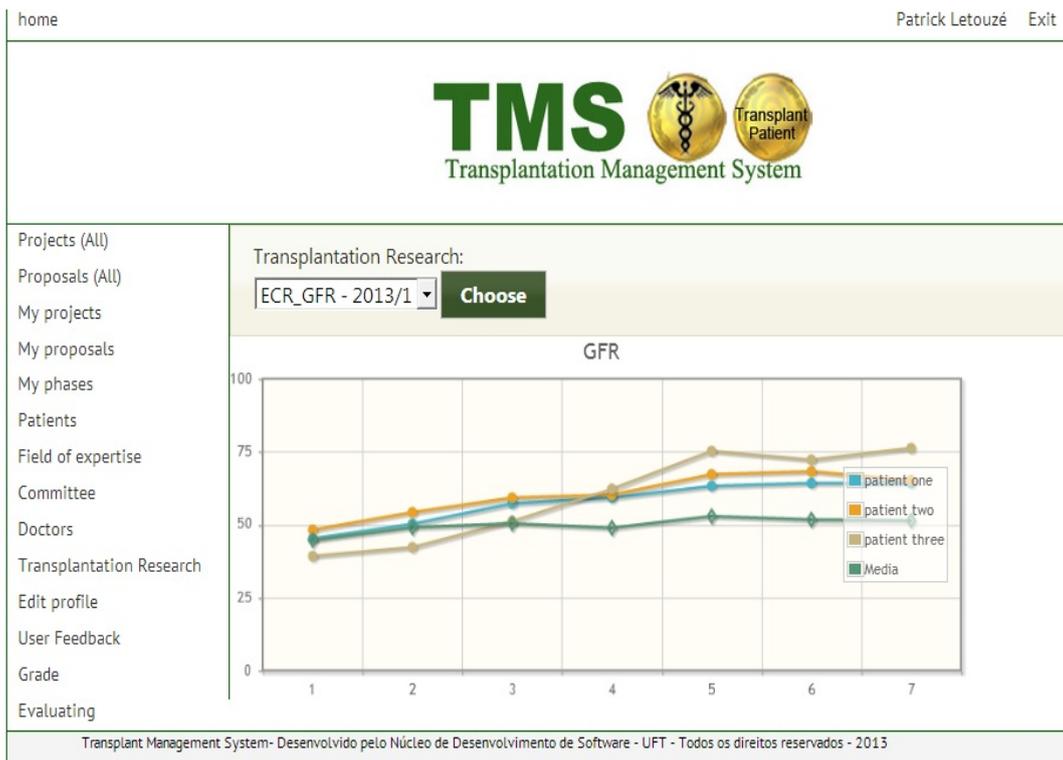


Figura 4.6: Tela do sistema TMS – visualização dos resultados do grupo caso.

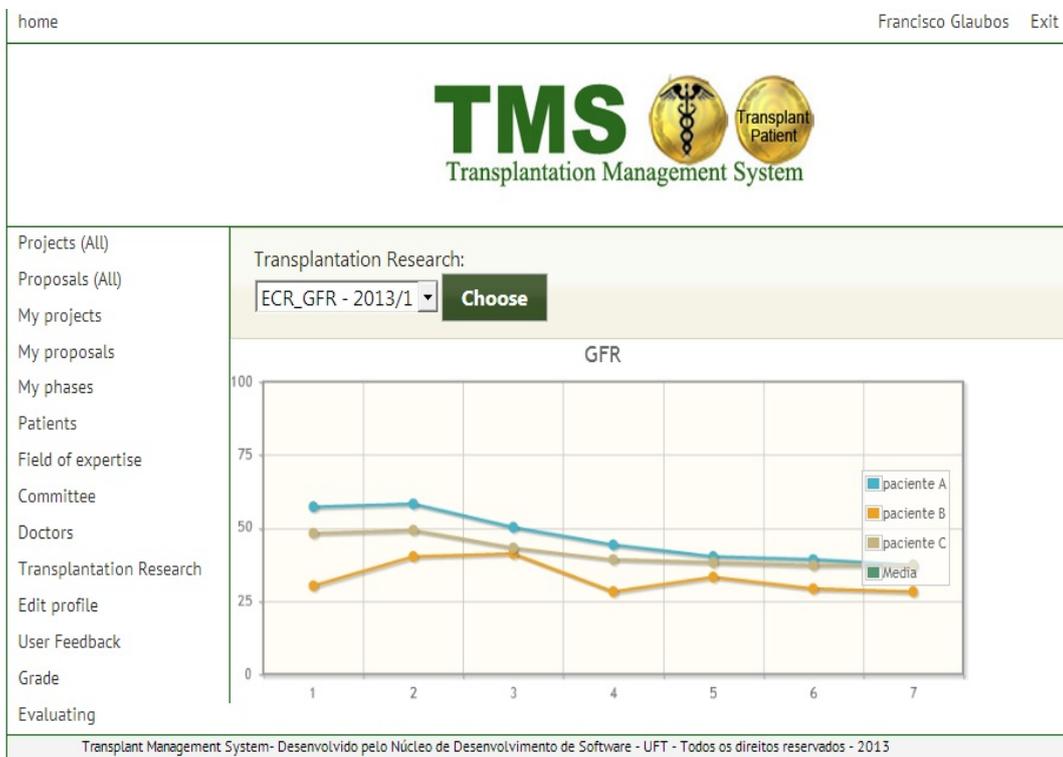


Figura 4.7: Tela do sistema TMS – visualização dos resultados do grupo controle.

home Patrick Letouzé Exit



<ul style="list-style-type: none"> Projects (All) Proposals (All) My projects My proposals My phases Patients Field of expertise Committee Doctors Transplantation Research Edit profile User Feedback Grade Evaluating 	<p>Transplantation Research:</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> <input style="width: 100px;" type="text" value="ECR_GFR - 2013/1"/> <input style="margin-left: 10px;" type="button" value="Choose"/> </div> <p>Transplantation Research selected: ECR_GFR - 2013/1</p> <p>Average: 9,00 Variance: 1,00 Quantity of evaluation: 2</p>
---	---

Transplant Management System- Desenvolvido pelo Núcleo de Desenvolvimento de Software - UFT - Todos os direitos reservados - 2013

Figura 4.8: Tela do sistema TMS – visualização da média e da variância.

home patient three Exit



<ul style="list-style-type: none"> Proposal Projects Phases User Feedback Evaluating Edit Profile 	<p>Transplantation research:</p> <p>select one transplantation research available to evaluating.</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> <input style="width: 100px;" type="text" value="ECR_GFR - 2013/1"/> <input style="margin-left: 10px;" type="button" value="choose transplantation research"/> </div> <p>selected research project ECR_GFR - 2013/1</p> <p>Grade: <input style="width: 100px;" type="text" value="8"/></p> <input style="margin-top: 10px;" type="button" value="Evaluate"/>
---	--

Transplant Management System- Desenvolvido pelo Núcleo de Desenvolvimento de Software - UFT - Todos os direitos reservados - 2013

Figura 4.9: Tela do sistema TMS – avaliação pelo paciente do tratamento recebido.

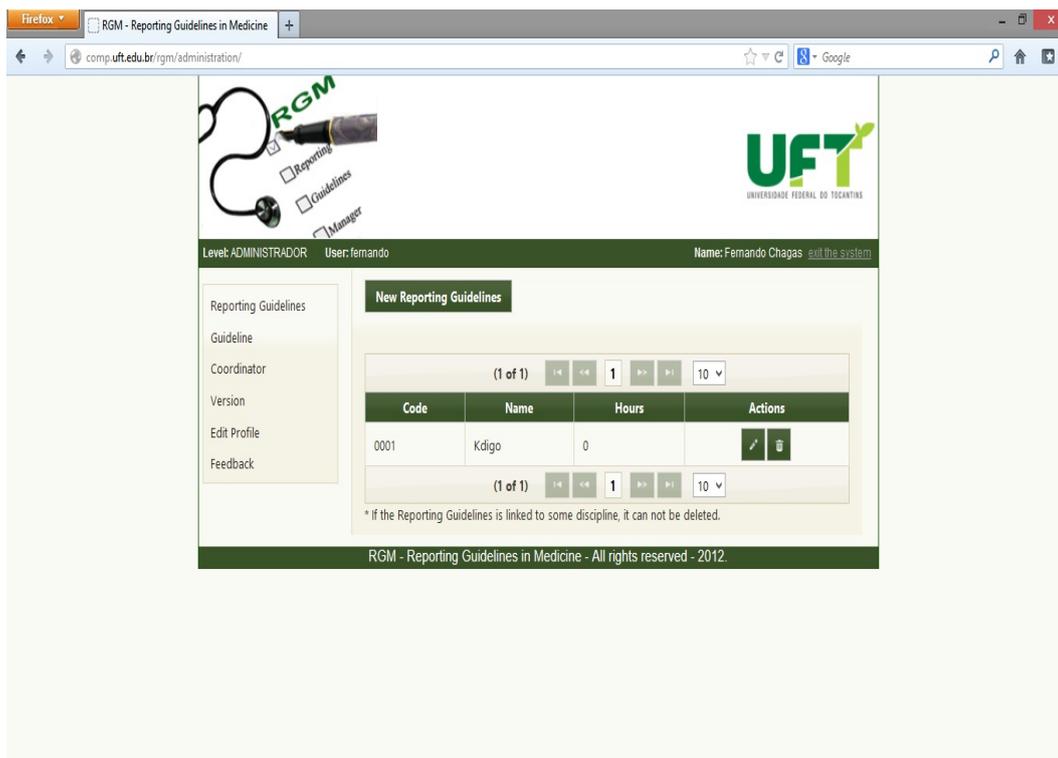


Figura 4.10: Tela do sistema RGM – cadastro do KDIGO.

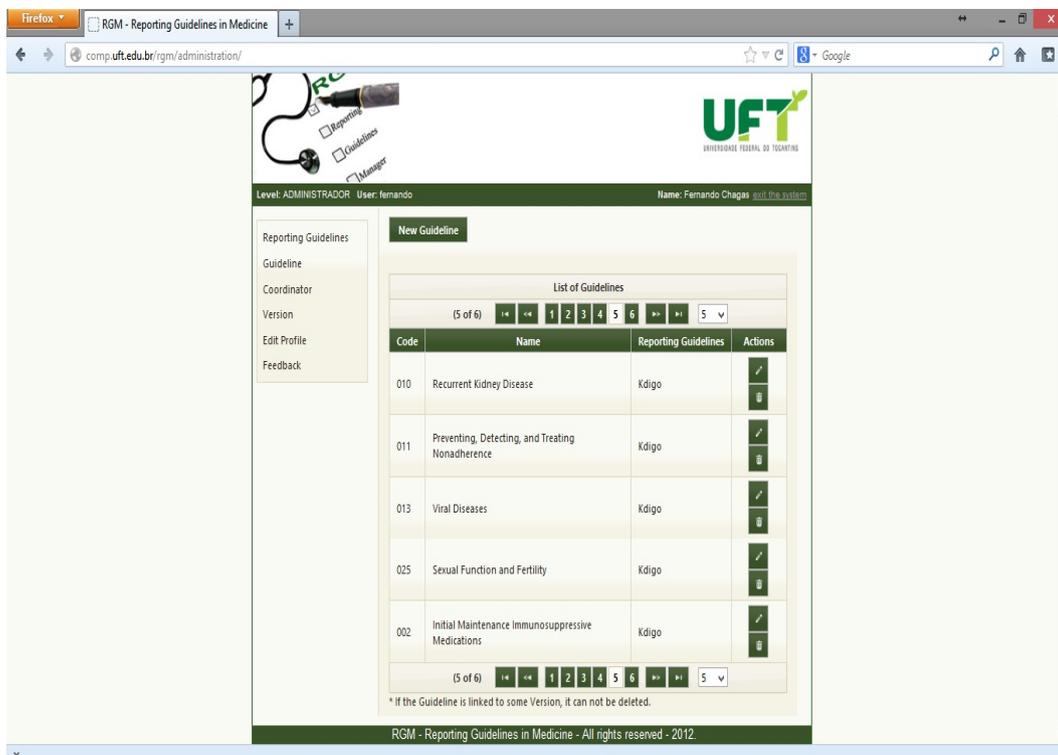


Figura 4.11: Tela do sistema RGM – cadastro dos capítulos.

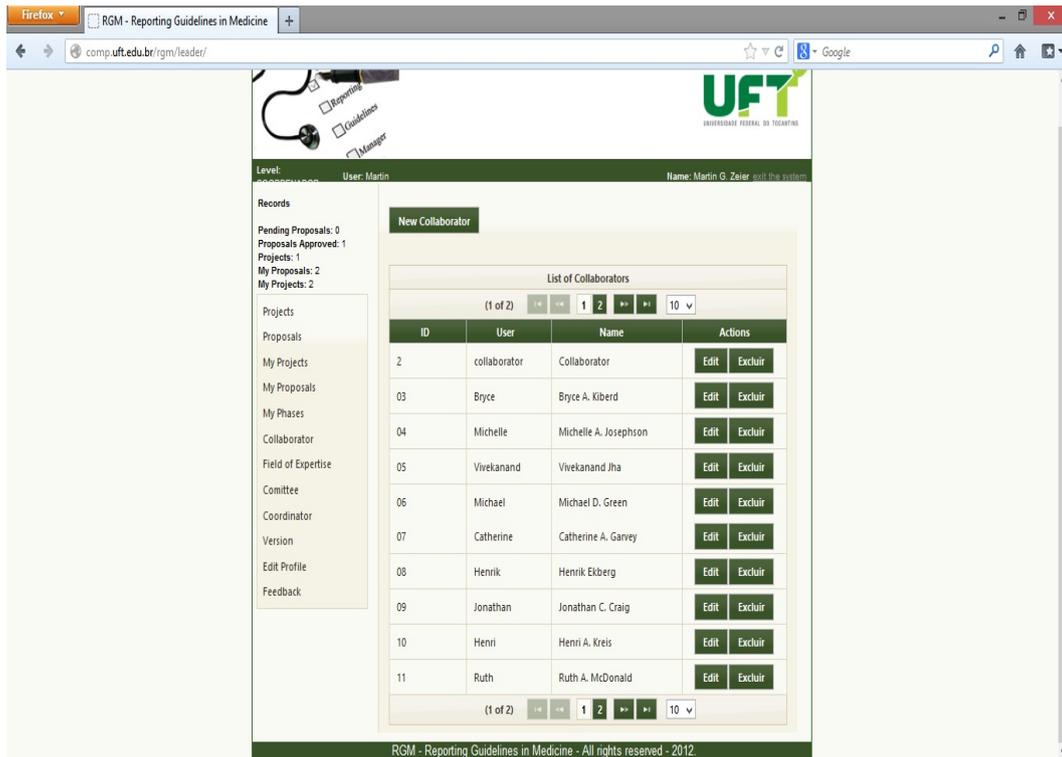


Figura 4.12: Tela do sistema RGM – cadastro dos colaboradores.

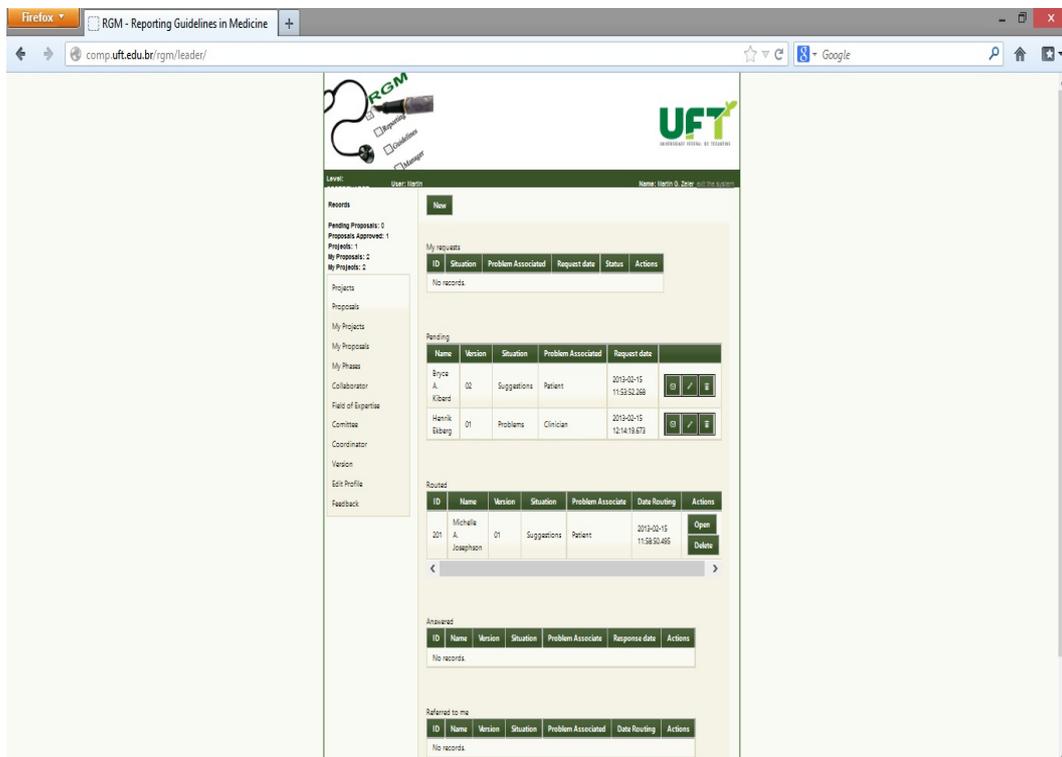


Figura 4.13: Tela do sistema RGM – comunicação entre o coordenador e seus colaboradores.

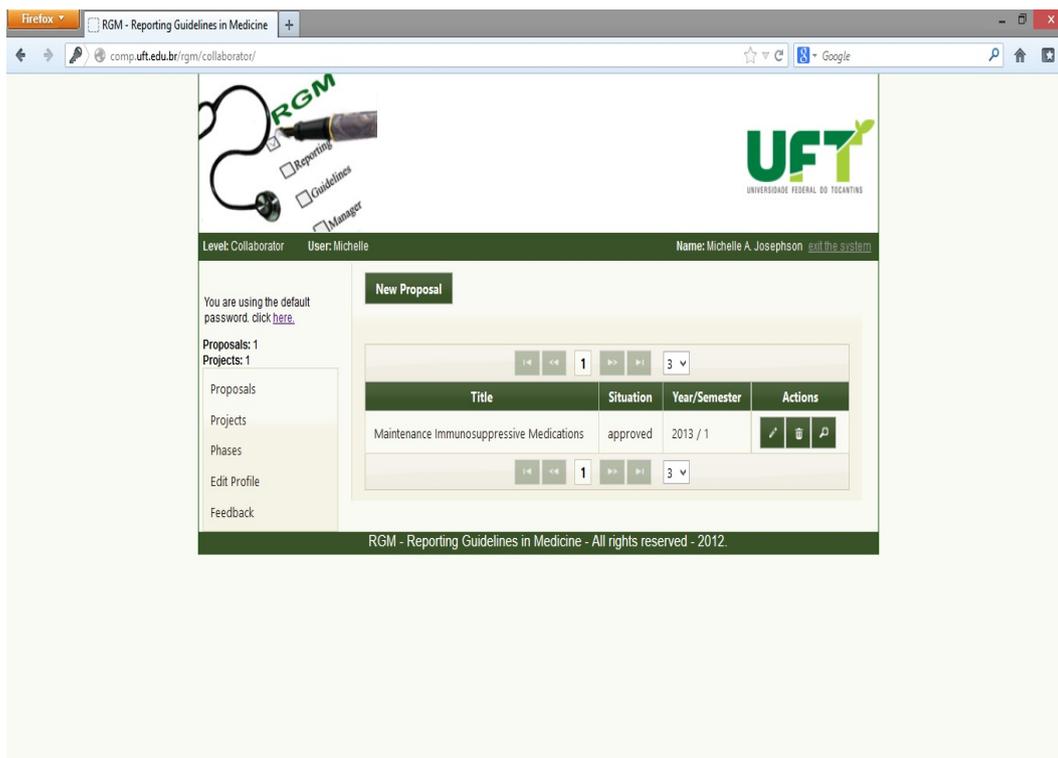


Figura 4.14: Tela do sistema RGM – proposta do colaborador.

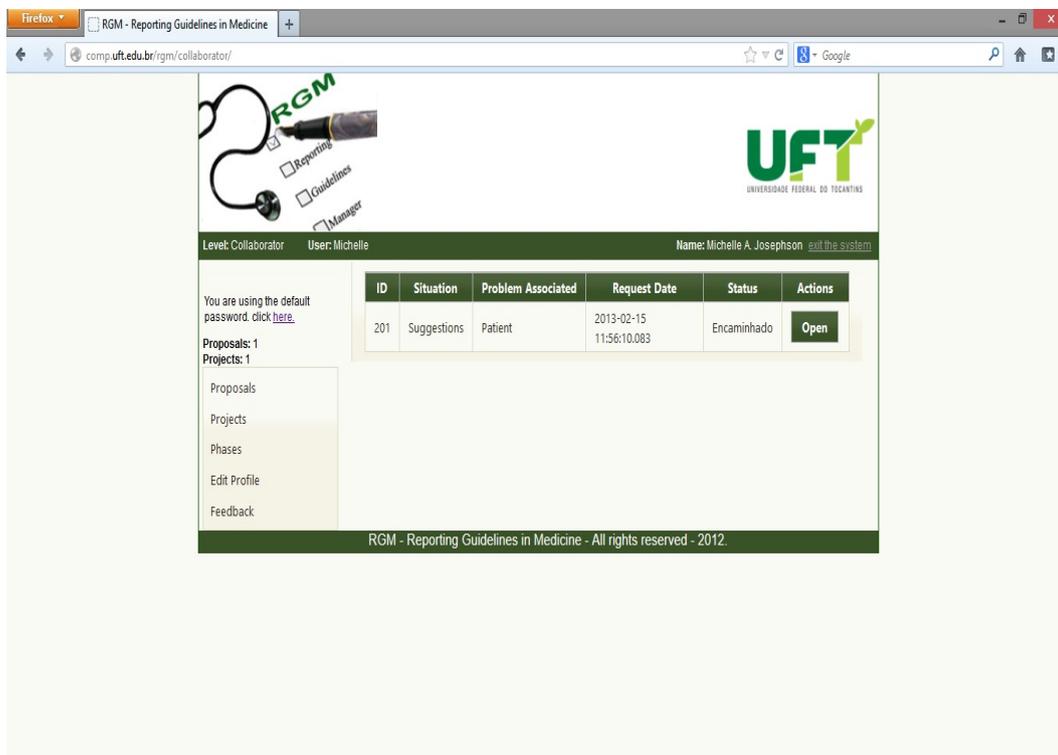


Figura 4.15: Tela do sistema RGM – interação do colaborador.

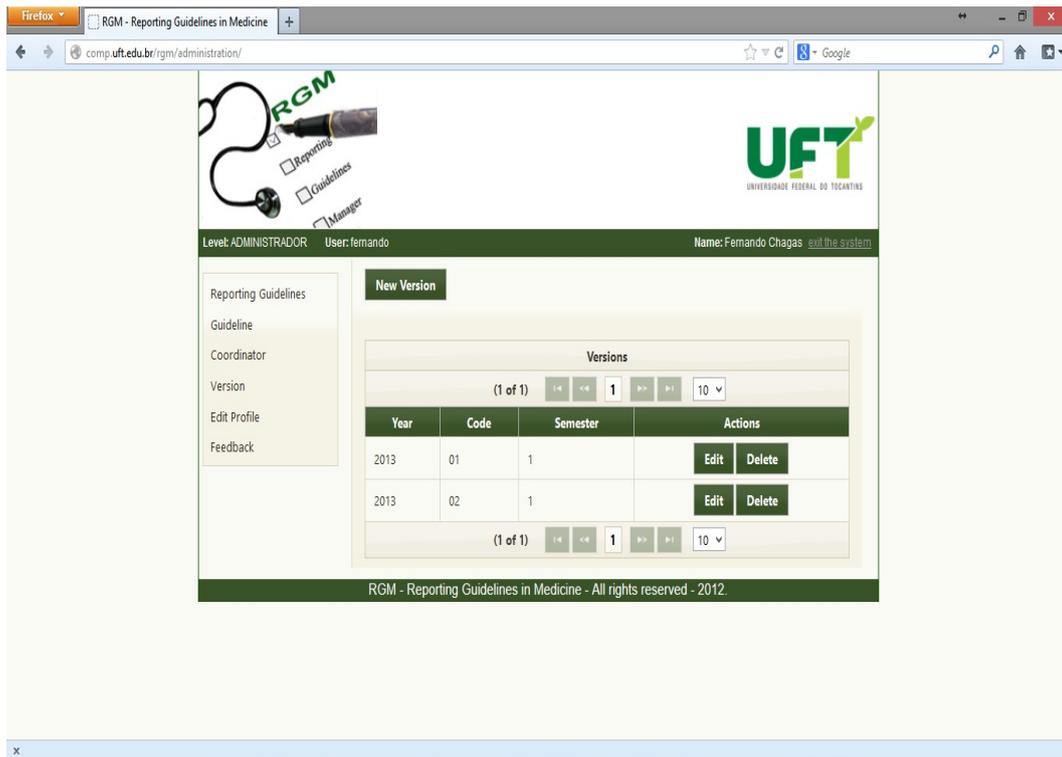


Figura 4.16: Tela do sistema RGM – controle de versão.

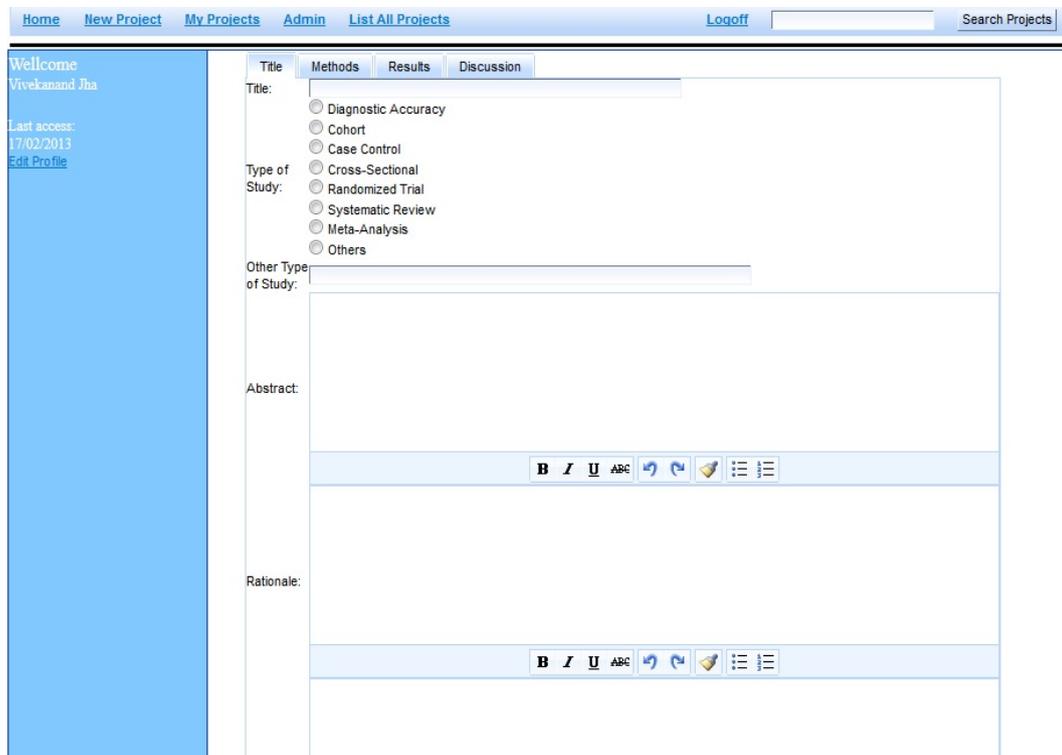


Figura 4.17: Tela do sistema EBMWIKI - estrutura IMRAD.

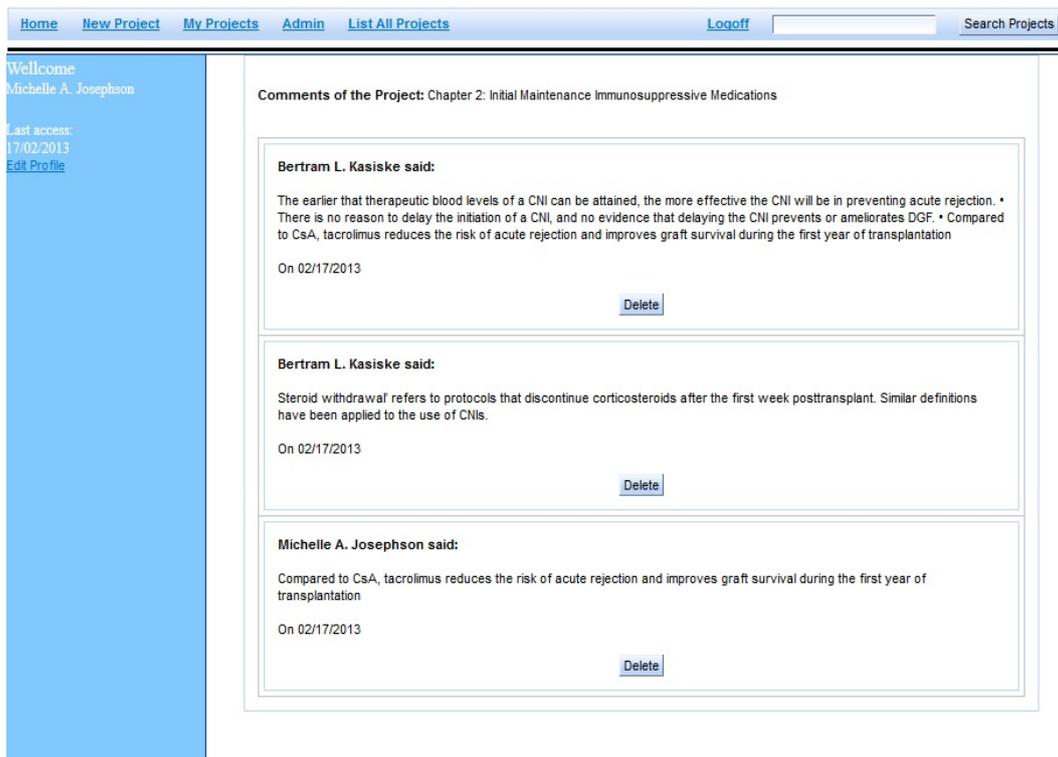


Figura 4.18: Tela do sistema EBMWIKI - gestão dos comentários.

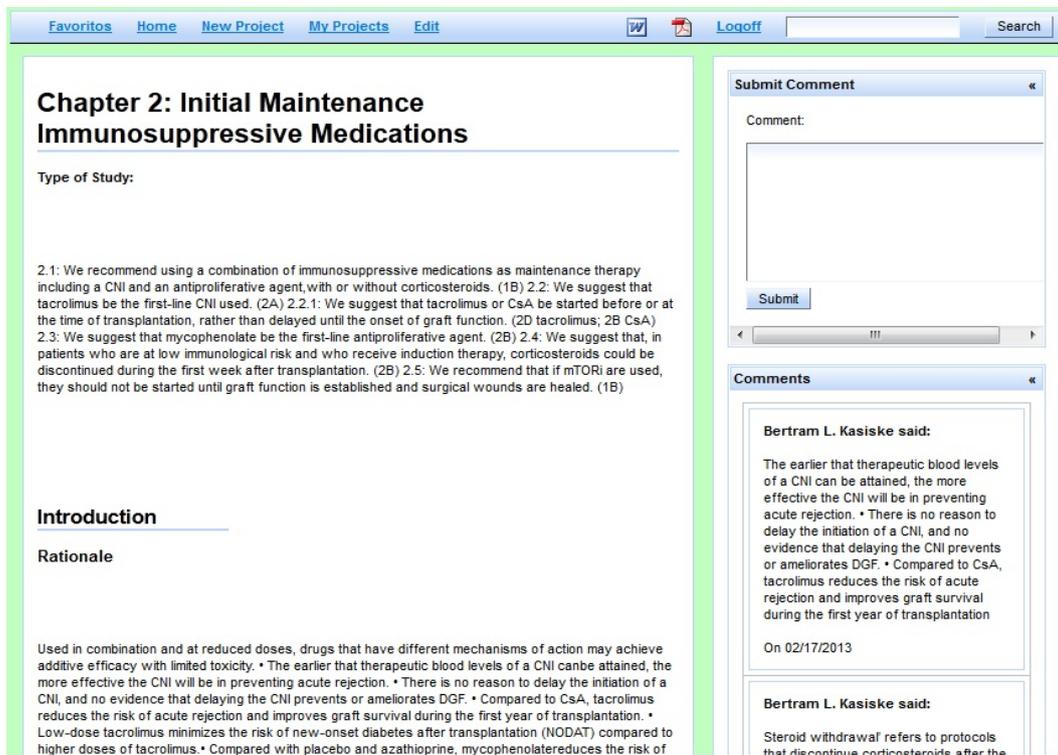


Figura 4.19: Tela do sistema EBMWIKI - visualização do artigo.

Capítulo 5

DISCUSSÃO

Neste capítulo são discutidos alguns problemas relacionados a pesquisa médica visando a medicina baseada em evidência, e como a metodologia proposta no capítulo 3 conjuntamente com sistemas biomédicos ou de informática em saúde podem auxiliar nelas. Assim sendo, abordam-se as questões de gerência de projetos, qualidade da evidência, força da recomendação, padronização e o uso de estimativas.

5.1 GERÊNCIA DE PROJETOS

Uma das possíveis definições para EBM é apresentada por Montori *et al.* em [4]:

Medicina baseada em evidências é a utilização de estimativas matemáticas do risco de benefícios e danos derivados de pesquisas de alta qualidade em amostras da população, para informar a decisão clínica no diagnóstico, investigação ou tratamento de pacientes individuais.

Nesta definição três aspectos importantes podem ser melhorados com a ajuda da Gerência de Projetos:

1. As estimativas matemáticas;
2. a pesquisa de alta qualidade e;
3. a gestão de pacientes individuais.

O primeiro aspecto é uma atividade habitual na gestão de projetos, como a estimativa de custos, estimativa de tempo de duração de atividades e a análise qualitativa de riscos. Portanto, é suficiente incorporar os parâmetros médicos a serem estimados nas fases de Iniciação e de Planejamento da gerência de projetos.

Com relação ao segundo aspecto, pesquisa médica de alta qualidade, o trabalho de Letouze e Teixeira em [10] trata da aplicação de gerência de projetos em transplantes de

modo que os conceitos de gerência de projetos funcionam como ambiente propício ao apoio estatístico ao tratamento do paciente. Já Letouze em [50] utiliza os conceitos de gerência de projetos para pesquisas médicas e tratamentos complexos com uma abordagem de dois níveis visando a estruturação da pesquisa em consonância com a centralidade do paciente no tratamento. Por conseguinte, essa forma de aplicação de gerência de projetos propicia a pesquisa médica de alta qualidade.

Já a gestão de pacientes individuais é naturalmente realizada quando percebemos o tratamento como um projeto, como proposto em [10] e [50]. Isto é, a centralidade do paciente no tratamento ocorre de forma natural quando a padronização da atuação estabelece isso.

5.2 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Além disso, Schunemann *et al.* em [24] explicam como o sistema GRADE pode ser usado para graduar a qualidade da evidência e força da recomendação para testes ou estratégias diagnósticas. Eles consideram as consequências de substituir a angiografia pela tomografia computadorizada da coronária para doenças arteriais coronárias. Resumindo, um novo teste pode ser mais simples, com baixo risco e custo, mas pode produzir “falsos positivos” e “falsos negativos”. Neste exemplo, um resultado “falso positivo” acarretará em efeitos adversos tais como medicação e intervenção desnecessárias, incluindo a possibilidade de uma subsequente angioplastia, sem aparente benefício. Enquanto que um “falso negativo” implicará ao paciente o não recebimento dos benefícios de intervenções disponíveis que ajudem a reduzir o subsequente risco de eventos coronários. Eles também concluíram que ao avaliar duas ou mais alternativas de novos testes ou estratégias, os painéis precisam considerar se os diagnósticos foram comparados de forma direta ou indireta - no mesmo estudo ou em estudos separados com uma referência comum.

Um exemplo desse caso em engenharia biomédica é o seguinte: Yamakoshi abordou alguns novos métodos de medição em [74], onde mencionou uma monitoração cardíaca através de filmes eletromecânicos proposto por Karki *et al.* em [75]. Apesar do trabalho de Karki *et al.* parecer promissor, eles não compararam seus resultados, nem diretamente ou indiretamente, o que significa que seu trabalho necessita de mais estudos para que seja aplicável em termos de medicina baseada em evidência.

Não obstante, Karki *et al.* em [75] poderiam ter considerado um padrão indireto, como Lee *et al.* em [76]. Neste caso, eles fizeram com diagnóstico de câncer de pulmão onde enfatizaram que a atenção deveria ser focada em medições clinicamente relevantes, o que significou considerar o número de falso positivos e falso negativos.

Deste modo, é importante considerar na análise de requisitos de um sistema biomédico,

de um sistema de informática em saúde, ou de uma pesquisa em biomedicina as diretrizes médicas relevantes e a qualidade da evidência a ser gerada. Essa questão é atendida pela metodologia proposta de desenvolvimento de sistemas no capítulo 3, pois ela faz parte da fase de Planejamento.

5.3 FORÇA DA RECOMENDAÇÃO

A importância de mensurar a qualidade da evidência é que ela influencia a força da recomendação na tomada de decisões médicas. Isto porque pacientes e médicos devem comparar diferentes alternativas que serão influenciadas não somente pelas vantagens e desvantagens esperadas, mas também por sua confiança nessas evidências [21]. Portanto, sistemas de apoio a decisão poderiam incorporar a qualidade de evidência e a força da recomendação tal como no sistema GRADE.

Um exemplo da possível aplicação do GRADE é o sistema de apoio a decisão proposto por Mattila *et al.* em [52]. Em seu trabalho eles afirmaram que seu principal objetivo era “prover suporte a decisão baseado em evidência para clínicos durante o trabalho de diagnóstico”. Neste sistema, eles poderiam incorporar ao seu modelo a hierarquia no resultado para, por exemplo, acessar os efeitos de medicamentos para a diminuição dos níveis de fosfato em pacientes com falência renal e hiperfosfatemia, o qual foi apresentado por Guyatt *et al.* em [22], onde os valores são definidos de 1 a 9 para a tomada de decisão:

- 1 a 3 não é importante, porque o efeito é flatulência;
- 4 a 6 é importante, mas não é crítico porque o efeito é dor devido a calcificação de tecido mole;
- 7 a 9 é crítico, porque os efeitos podem ser fraturas, infarto do miocárdio e mortalidade.

Isto é, durante a realização de um diagnóstico, um médico pode ficar tentado a recomendar um medicamento para redução dos níveis de fosfato para um paciente com doença cardíaca. Contudo, um problema nos rins aumenta o risco de um efeito colateral crítico, e portanto, isso deve ser ponderado antes da decisão final. Neste caso, uma avaliação GRADE poderia evitar esse efeito colateral crítico. A viabilidade dessa incorporação do sistema GRADE no trabalho de Mattila *et al.* em [52], só é possível porque seu sistema foi testado com os dados do *Cleveland Heart Disease*, disponível em [77], que contém as informações necessárias para a implementação do GRADE da forma proposta aqui.

Por outro lado, cabe observar as cinco limitações que podem reduzir a qualidade da evidência [22]:

1. limitações do estudo;
2. inconsistência dos resultados;
3. obtenção indireta da evidência;
4. imprecisão;
5. viés na publicação.

Mais ainda, Guyatt *et al.* em [23] mostram que o GRADE é uma abordagem adequada para o desenvolvimento e apresentação de recomendações para a gerência de pacientes, e que a qualidade da evidência é fator chave para determinar sua força. Adicionalmente, o GRADE estabelece que considerações acerca do contexto são um requisito para julgar a qualidade da evidência [22].

Consequentemente, um sistema de gerência da informação que considere o GRADE em sua análise de requisitos e o implemente na prática diária do clínico atende essa questão. Em particular, o sistema de gerência de transplantes objeto deste trabalho considerou o GRADE em seu projeto e o implementou.

5.4 A PADRONIZAÇÃO

Outro problema é o uso de diferentes padrões. Por exemplo, diferentes formatos de eletrocardiogramas (ECG) podem colocar em risco uma metanálise, ou mesmo provocar um erro em uma revisão sistemática. Trigo *et al.* em [78] apresentaram uma revisão sobre formatos de ECG digitais e a relação entre eles. Eles comentam que o ECG é o teste mais comumente utilizado para testes cardíacos e que seu armazenamento e gerência tornaram-se um tópico importante de debate e investigação. Consequentemente sua padronização também se tornou fundamental. Além disso, eles afirmaram:

Esta heterogeneidade dificulta o projeto e desenvolvimento de sistemas fim-a-fim baseados em normas e implica em questões críticas de integração para sistemas de informação em saúde para hospitais e organizações médicas.

Em outras palavras, a falta de interoperabilidade ou padronização de ECG não apenas dificultaria as questões de integração, mas também dificultaria metanálises e revisões sistemáticas que consideram sinais de ECG em seus estudos. Assim, se um sistema biomédico utilizar sinais de ECG, então seria aconselhável considerar sua interoperabilidade na análise de requisitos junto com um estudo de GRADE, para aumentar seu prospecto de ser usado em pesquisas médicas. Comercialmente, essas considerações podem até mesmo se tornar fatores indutores quando um comprador potencial decidir adquirir um sistema desses.

Portanto, consultar os repositórios MIBBI ¹ e EQUATOR ² pode ser bastante efetivo para que os dados gerados sejam padronizados. Ou seja, a metodologia proposta no capítulo 3 atende essa questão também. Além disso, um sistema *web* para gerência da informação também tende a padronizar os dados gerados, e portanto, o sistema de gerência de transplante satisfaz essa questão.

5.5 O USO DE ESTIMATIVAS

Mais ainda, MacNutt e Livingston em [79] advogam que a medicina baseada em evidência deve evoluir para incluir explicitamente estimativas para resultados como diretrizes, tanto clinicamente quanto contextualmente. Por conseguinte, ensaios clínicos e estudos de avaliação de testes diagnósticos deveriam ser planejados e relatados de modo a habilitar médicos a evitar fazer a coisa certa para o paciente errado, isto é, maximizar o cuidado de pacientes individuais. Nosso exemplo hipotético anterior que combina o sistema de Mattila *et al.* em [52] e a hierarquia de resultados para acessar os efeitos de um medicamento de Guyatt *et al.* em [22] mostra como um sistema de suporte a decisão pode ajudar nesta questão. Portanto, sistemas biomédicos e de informática em saúde que considerarem diretrizes de medicina baseada em evidência poderão prover maior suporte a decisões clínicas, pois no exemplo proposto a hierarquia de resultados de [22] funciona como uma estimativa de resultado para a intervenção clínica.

Com a gerência de projetos combinada com a medicina baseada em evidência a inclusão explícita das estimativas para resultados como diretrizes, tanto clinicamente quanto contextualmente, é satisfeita nas fases de Iniciação pela determinação dos objetivos do projeto, resultados e saídas dos processos, e de Planejamento com o estabelecimento dos parâmetros ou variáveis de controle. Por exemplo, para satisfazer a afirmação “os ensaios clínicos e estudos de avaliação de testes de diagnóstico devem ser concebidos e relatados para habilitar médicos a maximizar o cuidado de pacientes individuais” [79], é útil identificar os critérios de desempenho, o que é realizado na fase de Planejamento; e na fase de Controle esses critérios são monitorados e se refinam os limites de controle, tomam-se ações corretivas, e se avaliam sua eficácia, isto é, do ponto de vista da pesquisa médica ajuda-se a manter sua qualidade.

¹<http://mibbi.sourceforge.net>

²<http://www.equator-network.org>

5.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Adicionalmente, o sistema GRADE tenta resolver essas questões pelo desenvolvimento de uma abordagem comum para graduar a qualidade e a força da evidência [4]. Em princípio, graduar uma pesquisa é uma atividade *a posteriori*, ela ocorre após a realização da pesquisa. No entanto, o projeto de uma pesquisa pode levar isso em consideração, e isso pode melhorar a qualidade dos resultados [22]. O mesmo princípio pode ser aplicado para o desenvolvimento de novos sistemas biomédicos e de informática em saúde. Portanto, a qualidade da evidência médica deve ser considerada explicitamente na análise de requisitos desses sistemas.

Ainda no contexto de MacNutt e Livingston em [79], eles questionam se o GRADE é uma evolução suficiente para medicina baseada em evidência. A resposta é “provavelmente sim”. De fato, a resposta é “certamente sim”, se adicionalmente ao GRADE as diretrizes médicas baseadas em evidência e a gerência de projetos em pesquisa médica forem conjuntamente aplicadas com sistemas biomédicos e de informática em saúde.

Capítulo 6

CONCLUSÕES

A importância da medicina baseada em evidência é elevada e atual, como Concato conclui em seu artigo “É o momento para medicina baseada em evidência?” [80]:

Quando produzir, relatar e interpretar pesquisas orientadas ao paciente na era MBE¹, a medicina baseada em evidências é necessária.

Além disso, padrões metodológicos e centralidade no paciente são relevantes [9]:

para melhorar e expandir as abordagens metodológicas para a concepção e implementação de pesquisas de alta qualidade médica.

Neste trabalho, essas questões foram abordadas e para as apoiar foi proposta uma metodologia de desenvolvimento de sistemas biomédicos e de informática em saúde. Isso acontece porque nessa metodologia se mantém a centralidade no paciente com a utilização da gerência de projetos em dois níveis, o da pesquisa médica em si e o do entendimento dos tratamentos dos pacientes como projetos. Porém, ao fazer isso, também traz o foco para a pesquisa em saúde, em particular considerando os conceitos e diretrizes de medicina baseada em evidência.

Contudo, as diretrizes para a pesquisa médica são inúmeras [11], o que dificulta seu processo de avaliação para aplicação no desenvolvimento de um sistema biomédico ou de informática em saúde que almeje apoiar pesquisas em saúde. Uma unificação dessas diretrizes torna-se então desejável para simplificar o processo de planejamento. Mais do que isso, uma unificação de pelo menos algumas diretrizes que abordam os principais tipos de pesquisa médica auxilia não somente o entendimento, mas também aumenta a probabilidade de estudos de menor hierarquia serem considerados em estudos em níveis superiores, por exemplo, a inclusão de estudos primários em pesquisas secundárias. Consequentemente, uma unificação das diretrizes STARD, STROBE, CONSORT e PRISMA foi proposta e exemplificada no Capítulo 4 (sua totalidade se encontra no Apêndice A).

Com essa unificação salienta-se a importância de uma ferramenta que a contenha. Uma

¹Medicina Baseada em Evidência, *Evidence-Based Medicine*

ferramenta que apóie não somente a elaboração e planejamento de pesquisas médicas, mas também apóie o relato dessas pesquisas. Portanto, implementou-se um sistema *wiki* com a estrutura textual IMRAD (Introdução, Métodos, Resultados e Discussão) [26], cuja denominação é EBMWIKI².

Enfim, se considerarmos que essas diretrizes são dinâmicas, isto é, tendem a evoluir, e que a metodologia proposta possui intrinsicamente essa característica pela incorporação da Aquisição Evolucionária, então outra ferramenta de apoio desejável seria um sistema *web* para gestão da evolução de diretrizes de medicina baseada em evidência. Assim sendo, implementou-se também tal ferramenta baseada na metodologia apresentada no Capítulo 3, que foi denominada RGM³.

Por fim, para validar essa metodologia foi desenvolvido um sistema de gerência de transplantes denominado TMS⁴. Neste sistema foi implementado um estudo de caso hipotético de pesquisa em transplante renal para demonstrar seu potencial e o validar como sistema.

6.1 CONCLUSÕES GERAIS

A metodologia proposta neste trabalho pode ser considerado como uma diretriz para o desenvolvimento de sistemas biomédicos e de informática em saúde. Conseqüentemente, deve-se ponderar sobre as mesmas considerações feitas por Moher *et al.* em [11] a respeito das diretrizes para a pesquisa médica:

1. há muitas diretrizes para o relato de pesquisas médicas que abrangem um amplo espectro de investigação médica;
2. a maioria dos desenvolvedores de diretrizes não têm descrito como a sua orientação foi desenvolvida;
3. e poucos desenvolvedores de diretrizes avaliaram a eficácia da sua orientação.

Em seguida, Moher *et al.* em [11] concluem que os desenvolvedores dessas diretrizes precisam otimizar a forma como as suas diretrizes são desenvolvidas e avaliadas, e os periódicos de pesquisas médicas poderiam ser mais cautelosos sobre as diretrizes que endossam.

Particularmente, este trabalho satisfaz essas questões. Primeiro, tentou-se mostrar que a unificação de diretrizes é possível e viável. Segundo, explicou-se como a metodologia foi

²<http://comp.uft.edu.br/ebmwiki>

³<http://comp.uft.edu.br/rgm>

⁴<http://comp.uft.edu.br/tms>

obtida. Terceiro, utiliza-se a Aquisição Evolucionária para incorporar a metodologia e ao sistema a capacidade de evoluir, ou seja, considera-se a opinião (*feedback*) dos usuários, as oportunidades tecnológicas e ameaças insurgentes para a melhoria contínua. Na verdade, para dar suporte a evolução das diretrizes, este recurso é parte do sistema RGM, e para dar suporte a evolução das pesquisa em transplante o TMS também incorpora essa característica, tal qual sugerido em [63].

Além disso, o ambiente EBMWIKI é adequado para discutir não apenas os estudos e relatos de acordo com algumas diretrizes de medicina baseada em evidência, mas é também uma ferramenta adequada para o desenvolvimento e avaliação de relatórios de diretrizes, incluindo a metodologia proposta.

Assim sendo, submeteu-se a metodologia para publicação:

- Título: *Developing Life Sciences Systems to Support Evidence-Based Medicine Research*
- Autores: Patrick Letouze, e João Y. Ishihara
- Periódico: *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*

6.2 RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS

Como trabalhos futuros sugere-se que:

- os sistemas TMS, RGM e EBMWIKI sejam integrados a rede social apresentada em [81] através de um processo de refatoração de código (*code refactoring*) para permitir a utilização de técnicas de redes complexas para a pesquisa científica nesse sistema, além de prover outras funcionalidades de redes sociais;
- o sistema EBMWIKI seja integrado ao RGM e ao TMS;
- as interações entre os estudantes de medicina seja avaliada no sistema EBMWIKI, a exemplo das avaliações realizadas em [82] e [83];
- as escolhas dos pacientes e clínicos usuários do TMS, RGM e EBMWIKI no contexto de uma rede social sejam avaliadas conforme o sugerido em [84], [85] e [86].

Referências Bibliográficas

- [1] Ministério da Saúde, “Dados estatísticos de transplantes,” *portal.saude.gov.br, arquivos em pdf, dados estatísticos*, 2010.
- [2] Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, “Registro brasileiro de transplantes,” *RBT*, vol. 16, no. 4, 2010.
- [3] T. Greenhalgh, *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*, Wiley-Blackwell, 2006.
- [4] V. M. Montori e G. H. Guyatt, “Progress in evidence-based medicine,” *JAMA*, vol. 300, no. 18, pp. 1814–1816, 2008.
- [5] V. M. A. Passos, S. M. Barreto, e M. F. F. Lima-Costa, “Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a brazilian community: the bambuí health and ageing study,” *Braz J Med Biol Res*, vol. 36, no. 3, pp. 393–401, 2003.
- [6] R. Sesso, A. A. Lopes, F. S. Thomé, J. Lugon, e E. A. Burdmann, “Brazilian dialysis census, 2009,” *J Bras Nefrol*, vol. 33, no. 4, pp. 442–447, 2010.
- [7] H. Abensur, L. Yu, e E. A. Burdmann, “A decade after the kdoqi ckd guidelines: a perspective from brazil,” *Am J Kidney Dis*, vol. 60, no. 5, pp. 738–739, 2012.
- [8] P. Chowdhury e M. P. Hernandez-Fuentes, “Non-invasive biomarkers to guide management following renal transplantation: the need for a multiplatform approach,” *Curr Opin Organ Transplant*, vol. 18, pp. 1–5, 2013.
- [9] Methodological Committee of the Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), “Methodological standards and patient-centeredness in comparative effectiveness research: the pcori perspective,” *JAMA*, vol. 307, no. 15, pp. 1636–1640, 2012.
- [10] P. Letouze e M. M. Teixeira, “Project-based transplant management as a research statistical support,” *Transplantation Proceedings*, vol. 41, pp. 852–854, 2009.
- [11] D. Moher, L. Weeks, M. Ocampo, D. Seely, M. Sampson, e *et al.*, “Describing reporting guidelines for health research: a systematic review,” *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 64, pp. 718–742, 2011.
- [12] J. P. T. Higgins e S. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2*, The Cochrane Collaboration, www.cochrane-handbook.org, 2009.
- [13] P. M. Bossuyt e J. B. Reitsma, “The stard initiative,” *Lancet*, vol. 361, pp. 71, 2003.
- [14] J. P. Vandembroucke, E. von Elm, D. G. Altman, P. C. Gotzsche, C. D. Mulrow, e *et al.*, “Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (strobe): Explanation and elaboration,” *Ann Intern Med*, vol. 147, pp. W–163–94, 2007.

- [15] E. von Elm, D. G. Altman, P. C. Gotzsche, C. D. Mulrow, e *et al.*, “The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (strobe) statement: guidelines for reporting observational studies,” *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 61, pp. 344–349, 2008.
- [16] J. D. Stroup, J. A. Berlin, S. C. Morton, I. Olkin, G. D. Williamson, D. Rennie, D. Moher, B. J. Becker, T. A. Sipe, e S. B. Thacker, “Meta-analysis of observational studies in epidemiology - a proposal for reporting,” *JAMA*, vol. 283, pp. 2008–2012, 2000.
- [17] K. F. Schulz, D. G. Altman, e D. Moher, “Consort 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials,” *BMJ*, vol. 340, pp. c332, 2010.
- [18] D. Moher, S. Hopewell, K. F. Schulz, V. Montori, P. C. Gotzsche, e *et al.*, “Consort 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials,” *BMJ*, vol. 340, pp. c869, 2010.
- [19] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, e D. G. Altman, “Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement,” *BMJ*, vol. 339, pp. b2353, 2009.
- [20] A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gotzsche, e *et al.*, “The prisma statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration,” *BMJ*, vol. 339, pp. b2700, 2009.
- [21] G. H. Guyatt, A. D. Oxman, G. E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytte, e *et al.*, “Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations,” *BMJ*, vol. 336, pp. 924–926, 2008.
- [22] G. H. Guyatt, A. D. Oxman, G. E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytte, e H. J. Schunemann, “Grade: what is quality of evidence and why is it important to clinicians?,” *BMJ*, vol. 336, pp. 995–998, 2008.
- [23] G. H. Guyatt, A. D. Oxman, G. E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytte, A. Liberati, e H. J. Schunemann, “Grade: going from evidence to recommendations,” *BMJ*, vol. 336, pp. 1049–1051, 2008.
- [24] H. J. Schunemann, A. D. Oxman, J. Brozek, P. Glasziou, R. Jaeschke, G. E. Vist, J. W. Williams Jr., R. Kunz, e J. Craig, “Grade: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies,” *BMJ*, vol. 336, pp. 1106–1110, 2008.
- [25] G. H. Guyatt, A. D. Oxman, R. Kunz, R. Jaeschke, M. Helfand, e *et al.*, “Grade: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations,” *BMJ*, vol. 336, pp. 1170–1173, 2008.
- [26] ICMJ, *Uniform Requirements for Manuscripts*, ICMJ, www.icmj.org, 2010.
- [27] SPIRIT initiative, *Reporting guidelines under development. Enhancing the QUALity and Transparency Of helath Research*, ICMJ, www.equator-network.org, 2010.
- [28] SPIRIT initiative, “Strengthening the credibility of clinical research,” *BMJ*, vol. 375, pp. 1225, 2010.
- [29] A.-W. Chan, J. M. Tetzlaff, P. C. Gotzsche, D. G. Altman, H. Mann, e *et al.*, “Spirit 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials,” *BMJ*, vol. 346, pp. e7586, 2013.

- [30] C. F. Taylor, D. Field, S. A. Sansone, e *et al.*, “Promoting coherent minimum reporting guidelines for biological and biomedical investigations: the mibbi project,” *Nature Biotechnology*, vol. 26, no. 8, pp. 889–896, 2008.
- [31] National Kidney Foundation, “K/doi clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification,” *Am J Kidney Dis*, vol. 39, no. suppl 1, pp. S1–S266, 2002.
- [32] A. S. Levey, “A decade after the kdoqi ckd guidelines,” *Am J Kidney Dis*, vol. 60, no. 5, pp. 683–685, 2012.
- [33] L. A. Stevens, J. Coresh, T. Greene, e A. S. Levey, “Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate,” *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 2473–2483, 2006.
- [34] Kidney Disease: Improving Global Outcomes, “Kdigo clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients,” *American Journal of Transplantation*, vol. 9, no. Suppl 3, pp. S27–S29, 2009.
- [35] Kidney Disease Outcomes Quality Improvement, “Kdigo clinical practice guideline for diabetes and ckd,” *Am J Kidney Dis*, vol. 60, no. 5, pp. 850–886, 2012.
- [36] A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. Zhang, A. F. Castro III, e *et al.*, “A new equation to estimate glomerular filtration rate,” *Ann Intern Med*, vol. 150, no. 9, pp. 604–612, 2009.
- [37] K. Matsushita, E. Selvin, L. D. Bash, B. C. Astor, e J. Coresh, “Risk implications of the new ckd epidemiology collaboration (ckd-epi) equation compared with the mdrd study equation for estimated gfr: the atherosclerosis risk in communities (aric) study,” *Am J Kidney Dis*, vol. 55, no. 4, pp. 648–659, 2010.
- [38] G. Pugliese, A. Solini, E. Bonora, E. Orsi, G. Zerbini, e *et al.*, “The chronic kidney disease epidemiology collaboration (ckd-epi) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with ckd than the modification of diet in renal disease (mdrd) study formula in subjects with type 2 diabetes,” *Atherosclerosis*, vol. 218, pp. 194–199, 2011.
- [39] M. V. Lovrencic, V. R. Biljak, S. Bozicevic, M. Prasek, P. Pavkovic, e M. Knotek, “Estimating glomerular filtration rate (gfr) in diabetes: the performance of mdrd and ckd-epi equations with various degrees of albuminuria,” *Clinical Biochemistry*, vol. 45, pp. 1694–1696, 2012.
- [40] S. P. Silveiro, F. D. S. Souza, G. N. Araújo, H. M. Yamaguchi, M. N. Ferreira, e E. G. Camargo, “Chronic kidney disease epidemiology collaboration (ckd-epi) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 34, pp. 2353–2355, 2011.
- [41] M. A. Schnitzler, K. L. Lentine, D. Axelrod, A. Gheorghian, M. You, A. Kalsekar, e G. L’Italien, “Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: Application to benefit and benefit-ext trials,” *Transplantation*, vol. 93, pp. 172–181, 2012.
- [42] M. J. Jardine, J. Hata, M. Woodward, V. Perkovic, e *et al.*, “Prediction of kidney-related outcomes in patients with type 2 diabetes,” *Am J Kidney Dis*, vol. 60, no. 5, pp. 770–778, 2012.
- [43] S.-Y. Lee, B. Lu, e X.-Y. Song, “Semiparametric bayesian analysis of structural equations models with fixed covariates,” *Statist Med*, vol. 27, pp. 2341–2360, 2008.
- [44] M. Calisti, P. Funk, e P. Brunschwig, “Software support for organ transplant management,” *Proceedings of Medical Informatics Europe 2003*, 2003.

- [45] B. C. Karl, S. M. Finkelstein, e W. N. Robiner, “The design of an internet-based system to maintain home monitoring adherence by lung transplant recipients,” *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 10, no. 1, pp. 66–76, 2006.
- [46] A. Oztekin, D. Delen, e Z. Kong, “Predicting the graft survival for heart-lung transplantation patients: an integrated data mining methodology,” *Proceedings of Medical Informatics Europe 2003*, 2009.
- [47] K. Hayrinen, K. Saranto, e P. Nykanen, “Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: a review of the research literature,” *Int J Med Inform*, vol. 77, pp. 291–304, 2008.
- [48] J. Lammintakanen, K. Saranto, e T. Kivinen, “Use of electronic information systems in nursing management,” *Int J Med Inform*, 2010.
- [49] K. Heldman, *PMP Project Management Professional Exam Study Guide*, Sybex, 2009.
- [50] P. Letouze, *Advances in Medicine and Biology - vol. 14*, chapter Applying Project Management to Evidence-Based Medicine Research, pp. 97–114, Nova Publishers, 2011.
- [51] P. Letouze e A. H. M. de Oliveira, *Horizons in Computer Science Research - vol. 5*, chapter A Medical Database for a Transplantation Management System, pp. 113–128, Nova Publishers, 2011.
- [52] J. Mattila, J. Koikkalainen, A. Virkki, M. van Gils, e J. Lotjonen, “Design and application of a generic clinical decision support system for multiscale data,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, pp. 234–240, 2012.
- [53] Y. Wu, F. Zheng, S. Cai, N. Xiang, Z. Zhong, J. He, e F. Xu, “Effective collaborative learning in biomedical education using a web-based infrastructure,” *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 2012.
- [54] (TDR) UNICEF/ UNDP/ World Bank/ WHO Special Programme for Research e Training in Tropical Diseases, *Effective project planning and evaluation in biomedical research*, World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2005.
- [55] G. C. Souza, C. A. Costa, e R. C. Manfro, “Insulin resistance, body fat percentage, and lipid abnormalities as risk factors for cardiovascular diseases in renal transplant recipients: a 1-year analysis,” *Transplantation Proceedings*, vol. 40, pp. 761–763, 2008.
- [56] F. C. Mazali, C. A. Lalli, G. Alves-Filho, e M. Mazzali, “Posttransplant diabetes mellitus: Incidence and risk factors,” *Transplantation Proceedings*, vol. 40, pp. 764–766, 2008.
- [57] P. Letouze, “Interdisciplinary research project management,” *International Proceedings of Economics Development and Research*, vol. 14, pp. 338–342, 2011.
- [58] US Department of Defense, *Systems Engineering Fundamentals*, chapter Supplement 2-B: Evolutionary Acquisition Considerations, The Defense Acquisition University Press, Fort Belvoir, Virginia, 2001.
- [59] P. Letouze, “Incorporating evolutionary acquisition into interdisciplinary research project management,” *International Proceedings of Economics Development and Research*, vol. 30, pp. 231–235, 2012.
- [60] T. Reenskaug, “Thing-model-view-editor: an example from a planning system,” *Technical note*, Xerox PARC, 1979.

- [61] T. Reenskaug, “Models-views-controller,” *Technical note, Xerox PARC*, 1979.
- [62] P. Letouze, M. G. Caetano, J. Y. Ishihara, D. Prata, e G. Brito, “Applying mvc to evolutionary acquisition irpm,” *International Proceedings of Computer Science and Information Technology*, vol. 45, pp. 123–128, 2012.
- [63] P. Letouze, M. G. Caetano, J. Y. Ishihara, D. Prata, e G. Brito, “Evolving interdisciplinary research with mvc evolutionary acquisition irpm,” *Advanced Science Letters [aceito para publicação]*, 2013.
- [64] K. Topley, *Java Web Services in a Nutshell*, O’Reilly Media, 2003.
- [65] T. Boudreau, J. Glick, S. Greene nad J. Woehr, e V. Spurlin, *NetBeans: The Definitive Guide*, java.net project.
- [66] Community Open Source Edition, *GlassFish Server Open Source Edition 3.1.2 Documentation Set*, 2003.
- [67] J. Holmes, *JavaServer Faces: The Complete Reference*, McGraw-Hill, 2006.
- [68] Official Documentation, *PostgreSQL 8.4 – Server Programming*, Fultus Corporation, 2009.
- [69] P. Mularien, *Spring Security 3*, Packt Publishing, 2010.
- [70] P. Letouze, R. A. Ronzani, e A. H. M. de Oliveira, “An academic project management web system developed through a software house simulation in a classroom,” *International Proceedings of Economics Development and Research*, vol. 10, pp. 587–592, 2011.
- [71] F. Chagas, G. Climaco, M. G. Caetano, , A. H. M. de Oliveira, e P. Letouze, “Reporting a code refactoring and evolution of an academic project management web system,” *Proceedings of Application of Information and Communication Technology and Statistics in Economy and Education (ICAICTSEE-2012), Sofia - Bulgaria*, 2012.
- [72] P. Letouze, M. G. Caetano, F. Chagas, G. Climaco, e J. Y. Ishihara, “A web academic project manager based on mvc evolutionary acquisition irpm,” *International Proceedings of Economics Development and Research*, vol. 48, pp. 179–187, 2012.
- [73] G. Climaco, F. Chagas, V. M. Silva, G. V. Barbosa, e P. Letouze, “A web system for farming management,” *International Proceedings of Economics Development and Research [aceito para publicação]*, 2013.
- [74] K. Yamakoshi, “In the spotlight: bioinstrumentation,” *IEEE Reviews on Biomedical Engineering*, vol. 1, pp. 2–3, 2008.
- [75] S. Karki, M. Kaariainen, e J. Lekkala, “Measurement of heart sounds with emfi transducer,” *Proc. 29th Annu. Int. Conf. IEEE EMBS*.
- [76] N. Lee, A. F. Laine, G. Marquez, J. M. Levsky, e J. K. Gohagan, “Potential of computer-aided diagnosis to improve ct lung cancer screening,” *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, vol. 2, pp. 136–146, 2009.
- [77] A. Frank e A. Asuncion, *Cleveland Heart Disease*, UCI Machine Learning Repository, <http://archive.ics.uci.edu/m>, 2010.
- [78] J. D. Trigo, A. Alesanko, I. Martinez, e J. Garcia, “A review on digital ecg formats and the relationship between them,” *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.*, vol. 2.
- [79] R. A. MacNutt e E. H. Livingston, “Evidence-based medicine requires appropriate clinical context,” *JAMA*, vol. 303, pp. 454–455, 2010.

- [80] J. Concato, “Is it time for medicine-based evidence?,” *JAMA*, vol. 307, no. 15, pp. 1641–1643, 2012.
- [81] G. V. Barbosa, H. D. Soares, G. L. R. de Brito, S. M. S. da Cruz, e P. Letouze, “A social network to provide free internet access for public schools’ communities,” *International Proceedings of Economics Development and Research*, vol. 30, pp. 248–253, 2012.
- [82] D. Prata, P. Letouze, G. Brito, L. Garcia, e M. Prata, “Partner or self, cooperative or competitive: Who is the knowledge gainer?,” *International Proceedings of Economics Development and Research*, vol. 41, pp. 68–72, 2012.
- [83] D. Prata, P. Letouze, E. Costa, M. Prata, e G. Brito, “Dialogue analysis in collaborative learning,” *International Journal of e-Education, e-Business, e-Management and e-Learning*, vol. 2, pp. 365–372, 2012.
- [84] P. Letouze e R. L. Oliveira, “Internet-based information consumer theory - a baudrillard’s approach,” *International Proceedings of Economics Development and Research*, vol. 5, pp. 246–249, 2011.
- [85] P. Letouze e R. L. Oliveira, “Ibict - information consumer theory for the internet, and its application to news websites,” *Internatoinal Journal of Social Science and Humanity*, vol. 1, no. 2, pp. 105–110, 2011.
- [86] P. Letouze, “Prisoner’s dilemma: an ibict’s approach,” *International Proceedings of Economics Development and Research*, vol. 42.

Apêndice A

UNIFICAÇÃO DAS DIRETRIZES STARD, STROBE, CONSORT E PRISMA NA ESTRUTURA IMRAD

A.1 Título

Ele identifica o tipo de estudo:

- precisão diagnóstica,
- coorte,
- caso-controle,
- transversal,
- "randomizado",
- revisão sistemática,
- metanálise,
- ou outros.

A.2 Resumo

Fornecer um resumo estruturado, incluindo, quando aplicável:

- contexto,
- objetivos,

- projeto do estudo (diagnóstico, avaliação, etc.),
- fontes dos dados,
- critérios de elegibilidade do estudo, os participantes, e intervenções,
- métodos de avaliação e de síntese,
- resultados,
- limitações, conclusões e implicações da principais conclusões,
- e número de registro e protocolo.

A.3 Introdução

Divide-se em fundamentos, contexto e objetivos. A primeira explica a formação científica e lógica para a pesquisa que está sendo relatada no contexto do que já é conhecido. A segunda afirma explicitamente as questões de investigação, os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-especificadas e, quando aplicável, com referência aos participantes, intervenções, comparações, resultados e projeto do estudo (PICOS - *participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design*), se o estudo em questão é de precisão diagnóstica, em seguida aos objetivos deve incluir a estimativa da precisão de diagnóstico ou a comparação do acerto entre os testes ou através de grupos participantes.

A.4 Métodos

Deve conter os seguintes tópicos, e os números após significam: (1) para estudos de precisão de diagnóstico; (2) para ensaios clínicos "randomizados", e (3) para revisões sistemáticas e metanálises.

- Desenho do estudo: descrição do desenho do estudo; incluindo se aplicável taxa de alocação (por exemplo, experimento); mudanças e importante nos métodos após o início do estudo (por exemplo, critérios de elegibilidade), com as justificativas.
- Ambiente: descrever o cenário, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de exposição, recrutamento, acompanhamento e coleta de dados.
- Participantes: fornecer os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes, e se aplicável, descrever os métodos de acompanhamento; então se for o caso, dar os métodos de apuração e seleção de casos e controle, e justificar a escolha de casos e controles. Recrutamento de participantes: foi o recrutamento com base nos sintomas presentes, resultados de testes anteriores, ou foi o fato de que os

participantes receberam os testes de índice ou o padrão de referência? Amostragem Participante: foi a população em estudo uma série consecutiva de participantes definidos pelos critérios de seleção dos itens anteriores? Se não, especificar como os participantes foram selecionados. A coleta de dados: foi a coleta de dados planejada antes do teste de índice e padrão de referência serem realizados (estudo prospectivo) ou depois (estudo retrospectivo)? Para os estudos combinados, dar os critérios de correspondência e número de expostos e não expostos (por exemplo, estudo de coorte) ou o número de controles por caso (por exemplo, estudo de caso-controle).

- Método de teste (1): o padrão de referência e seu contexto. Especificações técnicas de materiais e métodos envolvidos, incluindo como e quando as medidas foram tomadas, e / ou citar referências para os testes de índice e padrão de referência. Definição das razões para as unidades, pontos de corte e / ou categorias dos resultados dos testes de índice e de padrão de referência. O número, formação e experiência das pessoas que executam a leitura e os testes de índice e do padrão de referência. Se ou não os leitores dos testes de índice e padrão de referência eram cegos (mascarado) com os resultados do teste de outro e descrever qualquer outra informação clínica disponível para os leitores.
- métodos estatísticos: descrever métodos para calcular ou comparar medidas de precisão de diagnóstico e os métodos estatísticos utilizados para quantificar a incerteza, por exemplo, intervalos de confiança de 95%, se realizado. Descrever os métodos para calcular a reprodutibilidade do teste, se realizado. Descrever todos os métodos estatísticos, incluindo: os utilizados para controlar confundimento, métodos para comparar grupos de resultados primários e secundários, métodos de análises adicionais (por exemplo, a sensibilidade, ou análises de subgrupos e interações, meta-regressão), se realizado, indicando quais foram pré-especificados. Explicar como os dados faltantes foram abordados, se aplicável. Quando aplicável, explique como a perda de seguimento foi abordada (por exemplo, estudo de coorte), se aplicável, explique como correspondência de casos e controles foi abordada (por exemplo, estudo de caso-controle), se aplicável, descrever os métodos de análise tendo em conta a amostragem estratégia (Estudo transversal).
- Viés: descrever todos os esforços para lidar com potenciais fontes de viés, e se for o caso, em seguida, descrever os métodos utilizados para avaliar o risco de viés de estudos individuais (incluindo especificação de se isso foi feito o estudo ou o nível de resultado), e como essa informação foi utilizada em qualquer síntese de dados. Quando aplicável, especificar qualquer avaliação de risco de viés em estudos que possam afetar a evidência cumulativa (por exemplo, o viés de publicação de relatórios, seletiva dentro dos estudos).

- Variáveis e medidas: definir claramente todos os resultados, as medidas (por exemplo, taxa de risco, a diferença nas médias), exposições, preditores e possíveis fatores de confusão e modificadores de efeito; dar os critérios de diagnóstico, se aplicável; para revisões sistemáticas ou metanálise listar e definir todas as variáveis para as quais os dados foram procurados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e suposições e simplificações realizadas. Definir completamente as medidas pré-especificadas de resultados primários e secundários, incluindo como e quando eles foram avaliados. Descreva todas as mudanças para resultados do estudo (por exemplo, experimento) depois de iniciado, com justificativas. Explique como variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Se for o caso descrever: agrupamentos que foram escolhidos e por que; os métodos de manipulação de dados e combinação de resultados dos estudos, incluindo medidas de consistência (por exemplo, para cada metanálise). Para cada variável de interesse, dar as fontes de dados e detalhes de métodos de avaliação (medição), se aplicável, descrever a comparabilidade dos métodos de avaliação se há mais de um grupo.
- Tamanho do Estudo ou amostra: Explicar como o tamanho do estudo ou da amostra foi determinado. Quando aplicável, a explicação de todas as análises provisórias e diretrizes de parada.
- "randomização"(2): Método usado para gerar a sequência de atribuição aleatória. Tipo de "randomização"; pormenores de qualquer restrição (blocagem e tamanho do bloco). Mecanismo usado para implementar a sequência de alocação aleatória (como recipientes numerados sequencialmente), descrevendo as providências tomadas para esconder a sequência até que as intervenções sejam atribuídas. Quem gerou a sequência de alocação aleatória, e quem inscreveu os participantes, e quem atribuiu aos participantes intervenções. Ocultação: se realizada, quem ficou cego após a atribuição de intervenções (por exemplo, os participantes, prestadores de cuidados, auqueles que acessam os resultados) e como; se relevante, a descrever a similaridade das intervenções.
- Os critérios de elegibilidade do estudo (3): Especificar as características do estudo (por exemplo, PICOS, tempo de *follow-up*) e características de relatório (por exemplo, anos considerados, a linguagem, status de publicação), utilizados como critérios de elegibilidade, justificando.
- Fontes de informação (3): Descrever todas as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, entrar em contato com os autores do estudo para identificar estudos adicionais) na busca e última data pesquisada.
- Pesquisa (3): apresentar a estratégia de pesquisa electrónica completa para, pelo

menos, uma base de dados, incluindo quaisquer limites utilizados, tal que possa ser repetida.

- seleção do estudo (3): Estado do processo de seleção de estudos (ou seja, a triagem, a elegibilidade, incluídos na revisão sistemática, e, se for o caso, incluídos na meta-análise).
- processo de coleta de dados (3): Descrever método de extração de dados a partir de relatórios (por exemplo, formas pilotadas, independentemente, em duplicata) e quaisquer processos para a obtenção e confirmação dos dados de investigadores.

A.5 Resultados

Deve conter os seguintes tópicos, e os tópicos marcados com (*) são de revisões sistemáticas e metanálise.

- Participantes: Relatar quando o estudo foi realizado, incluindo as datas de início e término de recrutamento e acompanhamento. Descrever as características clínicas, demográficas e da população estudada (pelo menos as informações sobre idade, sexo, espectro dos sintomas apresentados) e informações sobre exposições e possíveis fatores de confusão, é recomendado uma tabela mostrando as características basais demográficas e clínicas para cada grupo, se aplicável. Quando aplicável, dar o número de participantes que satisfizeram os critérios de inclusão quem fez ou deixou de ser submetidos aos testes de índice e / ou o padrão de referência; descrever porque os participantes não se submeteram a qualquer teste (um diagrama de fluxo é fortemente recomendado). Quando aplicável, relatar o número de indivíduos em cada etapa do estudo - por exemplo, números potencialmente elegíveis, examinados para elegibilidade, elegíveis confirmados incluídos no estudo, completando o acompanhamento, e analisados. Dar os motivos para a não-participação em cada etapa. Considere a utilização de um diagrama de fluxo. Quando aplicável, para cada grupo, o número de participantes que foram designados aleatoriamente, receberam tratamento destina-se, e foram analisados para o resultado primário. Quando aplicável, para cada grupo, as perdas e exclusões após a "randomização", juntamente com as justificativas. Quando aplicável, para cada grupo, o número de participantes (denominador) incluído em cada análise e se a análise foi realizada por grupos designados originais. Quando aplicável, resumir o tempo de acompanhamento (por exemplo, estudo de coorte, valor médio e total). Indicar o número de participantes com dados em falta para cada variável de interesse. Explicar o por quê o estudo (experimento, por exemplo) terminou ou foi interrompido.

- Os resultados dos testes: intervalo de tempo entre os testes de índice e do padrão de referência, e qualquer tratamento administrado entre os dois. Distribuição da gravidade da doença (definição de critérios) em pacientes com a condição alvo; outros diagnósticos em participantes sem a condição alvo. Um cruzamento dos resultados dos testes de índice (incluindo os resultados indeterminados e ausentes) pelos resultados do padrão de referência; para resultados contínuos, a distribuição dos resultados dos testes pelos resultados do padrão de referência. Todos os eventos adversos da realização dos testes de índice ou o padrão de referência.
- Resultados e estimativa: As estimativas de precisão do diagnóstico e medidas de incerteza estatística (por exemplo, intervalos de confiança de 95%), se realizados. Quando aplicável, descrever como os resultados indeterminados, dados faltantes e pontos fora da curva dos testes de índice foram manipulados. Se realizado dar: as estimativas de variabilidade da precisão do diagnóstico entre os subgrupos de participantes, leitores ou centros; as estimativas de reprodutibilidade teste. Quando for o caso: relatar os números de eventos de resultados ou medidas sumárias ao longo do tempo (estudo coorte), ou relatar os números em cada categoria de exposição, ou medidas sumárias de exposição (Estudo caso-controle); ou relatar os números de eventos de resultados ou medidas sumárias (estudo transversal). Quando aplicável, para cada resultado primário e secundário, relatar os resultados para cada grupo, e o tamanho da estimativa do efeito e a sua precisão (tais como intervalo de confiança de 95%). Quando aplicável, para resultados binários, a apresentação de tamanho de efeitos absolutos e relativos é recomendada. Dar estimativas não ajustadas e, se aplicável, estimativas ajustadas para fatores de confusão e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança de 95%). Deixe claro quais confundidores foram ajustados e o por quê eles foram incluídos. Relatar os limites das categoria quando variáveis contínuas foram categorizadas. Se for relevante, considerar traduzir estimativas de risco relativas em risco absoluto para um período de tempo significativo.
- Outras análises: Relatar outras análises realizadas (por exemplo, análise de subgrupos e interações, análise de sensibilidade e análise ajustada, distinguindo pré-especificado de exploratório).
- Danos: Quando aplicável, relatar todos os danos importantes ou efeitos não intencionais em cada grupo.
- Viés: relatar os dados atuais sobre risco de viés de cada estudo e, se possível, toda e qualquer apreciação em termos de resultados. Quando aplicável, apresentar resultados de qualquer avaliação de risco de viés entre os estudos.
- (*) Seleção dos estudos: os números dos estudos selecionados, avaliada para a elegibilidade, e incluídos na revisão, com razões para exclusões em cada estágio, de

preferência com um diagrama de fluxo.

- (*) Estudar características: Para cada estudo, relatar as características presentes no qual os dados foram extraídos (por exemplo, tamanho do estudo, PICOS, *follow-up* período) e fornecer as citações.
- (*) Resultados de estudos individuais: para todos os resultados considerados (benefícios ou prejuízos), apresentar para cada estudo: (a) dados de resumo simples para cada grupo de intervenção (b) estimativas de efeito e intervalos de confiança.
- (*) Síntese se os resultados: apresentar resultados de cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
- (*) Análise adicional: Dar os resultados de análises adicionais, se realizadas (por exemplo, análise de sensibilidade, ou subgrupo, meta-regressão).

A.6 Discussão

Aqui se deve informar os principais resultados - para resumir os principais resultados com referência a objetivos do estudo, incluindo a força da evidência para cada resultado principal; se aplicável, considerar a sua relevância para grupos-chave (por exemplo, os profissionais de saúde, usuários e decisores políticos); Limitações - para discutir as limitações do estudo, tendo em conta as fontes de conflitos potenciais, ou imprecisão e, se aplicável, a revisão de nível (por exemplo, a recuperação incompleta de dados que a pesquisa identificou, relatar viés); discutir tanto a direção e magnitude de qualquer viés potencial; Interpretação - para dar uma interpretação cautelosa global dos resultados, benefícios e malefícios equilibrando, e considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade de análises, resultados de estudos semelhantes, e outras evidências relevantes; discutir a aplicabilidade clínica dos resultados do estudo, se for o caso, e discutir as implicações para futuras pesquisas; e Generalização - para discutir a generalização (validade externa, aplicabilidade) dos resultados do estudo.

A.7 Outras Informações

Aqui se deve informar o registro e nome do estudo; Protocolo - indicar se um protocolo existe e onde ele pode ser totalmente acessado (por exemplo, o endereço Web); Financiamento - fontes de financiamento e outros apoios (por exemplo, fornecimento de medicamentos, o fornecimento de dados, etc), o papel de financiadores.

Apêndice B

DOENÇA RENAL CRÔNICA

Esta seção é baseada no “Guia de Prática Clínica para Doença Renal Crônica: avaliação, classificação e estratificação” [31]. A definição dos critérios para doença crônica renal é a seguinte:

1. Dano no rim por mais de 3 meses, definido por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem decréscimo do GFR – taxa de filtração glomerular (*Glomerular Filtration Rate*), manifesto por:
 - anormalidade patológica; ou
 - marcadores de dano no rim, incluindo anormalidades na composição do sangue ou urina, ou anormalidades em testes de imageamento.
2. $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ por mais de 3 meses, com ou sem dano no rim.

A figura B.1 apresenta o modelo de evidência conceitual para os estágios na iniciação e progressão da doença crônica renal, e as intervenções terapêuticas. As elipses verdes representam os estágios da doença crônica renal, enquanto que as elipses azuis representam os antecedentes e as elipses lilás representam as consequências [31], [32]. No primeiro estágio verificam-se os fatores de risco, caso haja um aumento no risco tem-se então o segundo estágio, onde se busca reduzir os fatores de risco e se mantém a sua verificação. Havendo dano do rim, tem-se o terceiro estágio, onde se realiza o diagnóstico e tratamento. Em seguida, com decréscimo do GFR estima-se a progressão, tratam-se as complicações e eventualmente ocorre a preparação para o transplante de rim. Com a falência renal faz-se a verificação dos fatores de risco e o transplante.

Em termos de GFR , a definição dos estágios da doença crônica renal é fornecida na tabela B.1 [33]. Neste caso tem-se cinco estágios de acordo com o nível de GFR . A partir do quarto nível, onde o GFR inferior a $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, avalia-se a terapia de substituição, isto é, o transplante de rim.

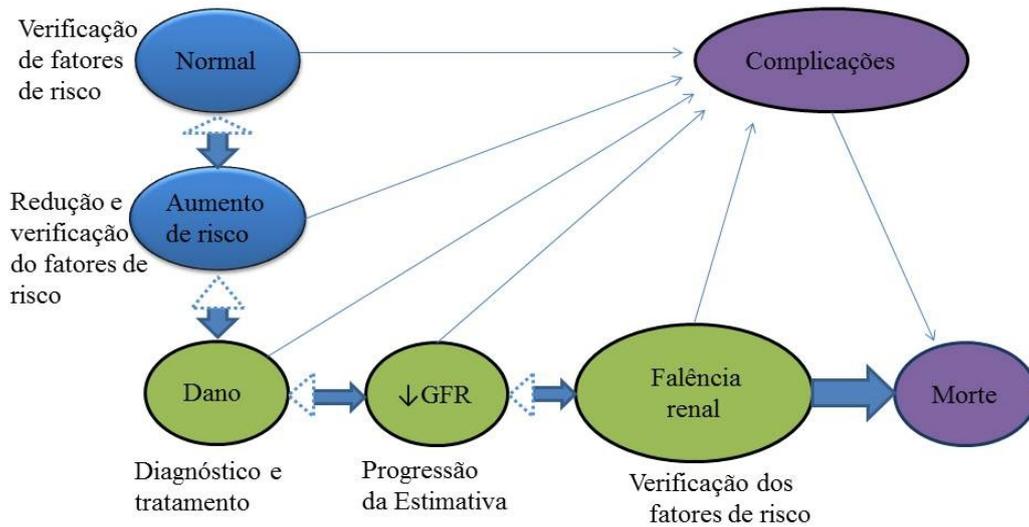


Figura B.1: Modelo conceitual de doença renal crônica.

A taxa glomerular de filtração fornece (GFR – *Glomerular Filtration Rate*) uma medida para a capacidade dos rins, de modo que um GFR baixo ou decrescente é um índice para a doença crônica renal. O GFR é a soma total da taxa de filtração de cada nefrom funcional, e assim seu decréscimo precede a falência renal em todas as formas progressivas de doença dos rins. Conseqüentemente, a monitoração dessa taxa serve para acompanhar a progressão da doença renal.

Infelizmente, a taxa de filtração glomerular não pode ser medida diretamente. Se uma substância numa concentração estável no plasma é fisiologicamente inerte, livremente filtrado no glomérulo, e não é secretada, reabsorvida, sintetizada, e nem metabolizada pelo rim, então a quantidade dessa substância filtrada pelos glomérulos é igual a quantidade excretada na urina. A frutose inulina polissacarídica possui essas propriedades e tem sido considerada uma substância ideal para estimar o GFR .

Deste modo, para calcular o GFR , tem-se que a quantidade de inulina filtrada é igual a quantidade de inulina excretada. Porém, como a quantidade de inulina filtrada nos glomérulos é igual ao GFR multiplicado pela concentração de inulina no plasma (P_{in}), isto é $GFR \times P_{in}$. Já a quantidade de inulina excretada é igual a concentração de inulina na urina (U_{in}) multiplicada pela taxa de fluxo (V , volume excretado por unidade de tempo). Portanto,

$$GFR \times P_{in} = U_{in} \times V \quad (B.1)$$

$$GFR = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}} \quad (B.2)$$

Tabela B.1: Estágios da doença renal crônica, a prevalência nos Estados Unidos em 2000, e recomendações específicas para estágio de detecção, avaliação e gestão

Fase	Descrição	GFR <i>ml/min/1.73</i>	Deteção, Evolução e Gestão	%	Predomínio No. de Casos (95% IC) Milhões
1	danos nos rins com normal ou aumentada GFR	> 90	diagnóstico e tratamento; tratamento de condições coexistentes; retardando a progressão; redução do risco de doença cardiovascular	2.8	5.6 (4.0-7.2)
2	danos nos rins, com ligeira diminuição na GFR	60-89	estimativa de progresso	2.8	5.7 (4.2-7.2)
3	moderada diminuição na GFR	30-59	evolução e tratamento de complicações	3.7	7.4 (6.0-8.9)
4	severa diminuição na GFR	15-29	encaminhamento a nefrologista e consideração para a terapia de substituição renal	0.1	0.30 (0.02-0.5)
5	insuficiência renal	< 15	substituição (se houver uremia)	0.2	0.30

IC denota intervalo de confiança. Os dados sobre a prevalência da etapa 5 são a partir do Sistema de Dados Renais EUA para o número de pacientes que receberam terapia de diálise. Este valor é uma subestimativa, uma vez que não inclui o número adicional desconhecido com insuficiência renal.

O lado direito da fórmula B.2 é uma estimativa precisa do *GFR* que é conhecida como depuração de inulina (*clearance of inulin*), sendo sua unidade de medida usual *mL/min*. Adicionalmente, a estimativa do *GFR* na prática clínica permite a dosagem apropriada de medicamentos pela filtração glomerular permitindo evitar a potencial toxicidade do medicamento.

No caso de pacientes receptores de transplantes de rins, para prevenção ou tratamento de complicações, faz-se necessário a execução rotineira de alguns testes para a detecção de anormalidades como na tabela B.2 [34].

Tabela B.2: Tabela de exames realizados em receptores de transplante de rins.

Intervalos de triagem por tempo após o transplante.							
Teste de triagem	1 semana	1 mês	2-3 mês	4-6 mês	7-12 mês	12 meses	
Creatinina	diário	2-3 por semana	semana	cada 2 semanas	mensal	a cada 2-3 meses	
Protéina UrináriaUma vez..... Uma cada 3 meses.....					Anual	
Hemograma completo	diário	2-3 por semana	semanalMensal.....		Anual	
DiabetesSemanal..... a cada 3 meses.....					Anual	
Perfil Lipídico	-	-	Uma vez	-	-	Anual	
Uso do TabacoPior para descarregar.....			-	-	-	Anual
BKV NATMeses.....	A cada 3 meses.....			-	
EBV NAT (Soro Negativo)	Uma vezMeses.....	A cada 3 meses.....			-
Pressão Arterial, pulso, altura, peso corporalCada visita clínica.....						

BKV, BK vírus polioma; EBV, o vírus Epstein-Barr; NAT, o teste de ácido nucleico.

-A creatinina sérica.

- proteína e/ou de albumina total na urina.

- Contagem completa de sangue, incluindo contagem de glóbulos brancos, hemoglobina e plaquetas.

Tela para diabetes com glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose, ou o nível de HbA.

-Perfil lipídico inclui colesterol jejum, LDL-C, HDL-C. e triglicérides. Tela para uso do tabaco.

Tela para BKV utilizando plasma NAT.

Tela para EBV utilizando plasma NAT em pacientes sem anticorpos para EBV no momento do transplante.

Em 2009 o KDIGO – Doença Renal: Melhoramento Global de Resultados (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) iniciou uma metanálise colaborativa para investigar a relação entre o *GFR* estimado e a albuminúria. Esta análise considerou 45 estudos de coorte com mais de 1,5 milhão de pessoas mostrou forte relação entre essas medidas. Com base na análise de risco utilizando o GRADE, pois tanto as diretrizes KDOQI [35] quanto KDIGO [34] o utilizam, chegou-se ao consenso de que a definição de doença crônica renal deveria permanecer inalterada, mas a classificação deveria ser revisada para incluir a albuminúria, tal como na tabela B.2.

Classificação composta para riscos relativos por TFG e Albuminúria(KDIGO 2009)				Estágios albuminúria, Descrição e Gama (mg / g)					
				ótima e alta-normal		alta	muito elevado e nefrótico		
				<10	out/29	30-299	300-1999	≥2000	
GFR	G1	Alta e ótima	>105						
Estágio, Descrição e Gama			90-104						
	G2	suave	75-89						
			60-74						
(mL/min/ 1,73m ²)	G3a	suave-moderado	45-59						
	G3b	moderado-severo	30-44						
	G4	severo	15-29						
	G5	kidney	<15						

Figura B.2: Risco relativo composto por *GFR* e Albuminúria.

A proteinúria é um marcador para vários tipos de doença crônica do rim e a albumina é a mais abundante das proteínas na urina. Em [31] o termo proteinúria inclui albuminúria, isto é, a excreção urinária aumentada de proteínas específicas, e excreção aumentada do total de proteína na urina, sua definição é mostrada na tabela B.3. Mais especificamente, a razão entre albumina e creatinina (*ACR – albumin-to-creatinine ratio*) se tornou o marcador (parâmetro) que integra junto com o *GFR* a avaliação do risco composta de doença renal.

Tabela B.3: Definições de proteinúria e albuminúria

	Método de Coleta de Urina	Normal	Microalbuminuria	Albuminúria ou Proteinúria clínica
Proteína Total	24h de excreção	< 300 mg/day (adultos) < 4 mg/m/h (crianças)	Não Aplicável	≥ 300 mg/day (adultos) ≥ 4 mg/m/h (crianças)
	Dipstick	< 30 mg/dL (adultos e crianças)	Não Aplicável	≥ 30 mg/dL (adultos e crianças)
	relação local de proteína de creatinina	<200 mg/g (adultos) <0,2 mg/mg (crianças com 2 ano ou mais) < 0,5mg/mg (< 6–24 meses de idade)	Não Aplicável	≥ 200 mg/g(adultos)
Albumina	24h de excreção	20 mg/dia	30-300 mg/dia	> 300 mg/dia
	albumina dipstick	< 3 mg/dL	≥ 3 mg/dL	Não Aplicável
	Relação local albumina-creatinina	< 17 mg/g (homem) < 25 mg/g (mulher) < 30 mg/g (criança)	17-250 mg/g (homem) 25-355mg/g (mulher)	> 250 mg/g (homem) > 355 mg/g (mulher)

Apêndice C

ESTIMATIVAS DE GFR

A depuração de inulina é considerada o padrão ouro para a medição da taxa de filtração glomerular. No entanto, esse método requer uma infusão intravenosa e coletas de urina cronometradas em um intervalo de tempo de várias horas tornando-a desconfortável e de custo elevado. Por conseguinte, um certo número de alternativas para a estimativa do GFR foram propostas.

Dessas possibilidades a mais utilizada na prática clínica baseia-se na depuração de creatinina de 24 horas ou a concentração plasmática de creatinina. As equações para prever o GFR e a depuração de creatinina a partir da soro creatinina tem sido testadas em um grande número de estudos. Entretanto a soro creatinina somente não é um índice preciso para o nível de GFR [31].

Apesar da creatinina ser livremente filtrada pelos glomérulos, ela também é secretada pelos túbulos proximais. Assim, a quantidade de creatinina excretada na urina é:

$$U_{Cr} \times V = GFR \times P_{Cr} + TS_{Cr} \quad (C.1)$$

onde U_{Cr} é a concentração de creatinina na urina, P_{Cr} é a concentração de creatinina no plasma e TS_{Cr} é a taxa de secreção tubular da creatinina. Logo, dividindo por P_{Cr} :

$$C_{Cr} = GFR + C_{TS_{Cr}} \quad (C.2)$$

onde $C_{TS_{Cr}}$ é a depuração de creatinina devido a secreção tubular. Portanto, o GFR é sistematicamente superestimado, normalmente entre 10% e 40% [31], sendo ainda maior e mais imprevisível em pacientes com doença crônica renal.

Além disso, a medição da depuração de creatinina requer medições cronometradas de urina, que são difíceis de obter e frequentemente envolvem erro na coleta. Para agravar a situação existe ainda a variação diária da excreção de creatinina, tornando a estimativa GFR imprecisa, mesmo para uma coleta válida de 24 horas.

Para contornar esse problema, tem-se que a excreção de creatinina urinária representa a diferença entre a creatinina gerada pelo corpo (G_{Cr}) e a eliminação de creatinina extra-renal (E_{Cr}):

$$U_{Cr} \times V = G_{Cr} - E_{Cr} \quad (C.3)$$

Substituindo em C.1 e isolando P_{Cr} tem-se:

$$P_{Cr} = \frac{G_{Cr} - TS_{Cr} - E_{Cr}}{GFR} \quad (C.4)$$

Conclui-se então que a relação entre a soro creatinina e o GFR é afetada pela geração e excreção extra-renal de creatinina, tanto quanto a filtração e a secreção de creatinina pelos rins.

A creatinina é derivada principalmente pelo metabolismo de creatina no músculo e sua geração é proporcional ao total de massa muscular. Isto lève a diferenças na concentração de soro creatinina de acordo com a idade, gênero e raça. Novamente, apesar da excreção extra-renal ser mínima nas pessoas com a função renal normal, o mesmo não é verdade para aqueles que sofrem de doença crônica renal devido a degradação de creatinina causada por bactéria. Conseqüentemente, a excreção de creatinina urinária é menor no caso de doença crônica renal, induzindo uma superestimação sistemática do GFR a partir da soro creatinina.

Uma análise mais recente das fórmulas para estimar o GFR baseadas na creatinina foi apresentada em [33]. Seu foco foi nas fórmulas mais estudadas a Cockcroft-Gault e a MDRD - modificação na dieta em doença renal (*Modification of Diet in Renal Disease*). A primeira foi desenvolvida em 1973 e é da seguinte forma:

$$C_{Cr} = [(140 - idade) \times peso](72 \times S_{Cr}) \times 0,85 \quad (C.5)$$

se o sujeito for homem, onde C_{Cr} é expressa em mililitros por minuto, a idade em anos, o peso em quilogramas, e a soro creatinina (S_{Cr} em miligramas por decilitro. Esta fórmula também sistematicamente superestima o GFR por causa da secreção tubular de creatinina.

A segunda fórmula (MDRD) foi desenvolvida em 1999 e tem um ajuste considerando a área da superfície do corpo. Sua forma é a seguinte:

$$GFR = 186 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (idade)^{-0,203} \times 0,742 \quad (C.6)$$

se o sujeito for mulher. Essa formulação foi reexpressa em 2005 para o uso de soro creatinina padronizada:

$$GFR = 175 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (idade)^{-0,203} \times 0,742 \quad (C.7)$$

com o GFR expresso em mililitros por minuto por $1,73m^2$.

Neste trabalho de revisão Stevens *et. al* em [33] concluem que a principal limitação atual das estimativas de GFR é a maior imprecisão em populações sem o conhecimento da doença crônica renal do que naqueles com a doença. No entanto, afirmam também que

as estimativas atuais do GFR facilitam a detecção, avaliação e gestão da doença, o que resulta num cuidado melhor do paciente e melhores resultados clínicos.

Por outro lado, em 2009 Levey *et al.* propuseram uma nova fórmula a CKD-EPI – Doença Crônica Renal - Colaboração Epidemiologia (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [36] que é apresentada na tabela C.1 a seguir:

Tabela C.1: Fórmula CKD-EPI para estimar o GFR .

Raça e sexo	Soro Creatinina $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Fórmula
Negro	Mulher	≤ 62 ($\leq 0,7$) $GFR = 166 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{idade}$
		> 62 ($\leq 0,7$) $GFR = 166 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{idade}$
	Homem	≤ 80 ($\leq 0,9$) $GFR = 163 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{idade}$
		> 80 ($\leq 0,9$) $GFR = 163 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{idade}$
Branco ou outro	Mulher	≤ 62 ($\leq 0,7$) $GFR = 144 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{idade}$
		> 62 ($\leq 0,7$) $GFR = 144 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{idade}$
	Homem	≤ 80 ($\leq 0,9$) $GFR = 141 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{idade}$
		> 80 ($\leq 0,9$) $GFR = 141 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{idade}$

Neste trabalho, Levey *et al.* em [36] mostraram que a fórmula CKD-EPI tem um desempenho melhor em termos de precisão do que a MDRD. Estudos adicionais conduzidos por Matsushita *et al.* em [37], Pugliese *et al.* em [38] e Lovrencic *et al.* em [39] confirmaram o resultados de Levey *et al.* em [36]. Já Silveiro *et al.* em [40] concluíram que ambas formulações (MDRD e CKD-EPI) subestimam o GFR de indivíduos com diabetes tipo 2, especialmente para níveis elevado-normal de GFR s.

No caso particular de gestão de transplante renal, Schnitzler *et al.* afirmam em [41] que há benefícios na identificação precoce de marcadores que possam prever com precisão a sobrevivência do órgão (*graft survival*) de longo prazo.

Uma vez que o objetivo primário do transplante renal é a sobrevivência de longo prazo com a função de sobrevivência do órgão. Neste trabalho [41], foi desenvolvido um modelo para a predição dessa sobrevivência baseado na estimativa da taxa de filtração glomerular ($EGFR$). Deste modo, afirmam ainda que modelos de predição de sobrevivência de longo prazo podem fornecer um método eficiente para avaliar o impact de novos agentes farmacéuticos e protocolos de gerência clinica e comentam a potencialidade de marcadores genômicos, mas ressaltando sua indisponibilidade para uso clínico. Assim sendo, a seguir é apresentada a função de predição de sobrevivência para o indivíduo:

$$S_i(t) = [S_{ref}(t)]e^{(x_i - X_{ref})'\beta} \quad (C.8)$$

Outros preditores estão sendo desenvolvidos, por exemplo Jardine *et al.* em [42] propôs um preditor para determinar se indivíduos com diabetes desenvolverão doença renal. Neste caso, foi utilizado um modelo de regressão para gerar valores de risco baseado no $eGFR$ e no ACR , razão de albumina-creatinina (*Albumin-Creatinine Ratio*), pois verificaram que estes eram os fatores dominantes para o modelo com 7 e 8 variáveis.

Outra abordagem matemática foi apresentada por Lee *et al.* em [43]. Neste caso Lee *et al.* utiliza a modelagem Bayesiana semiparamétrica estrutural de equação relaxando a hipótese de que a distribuição das variáveis é normal, pois isto pode não ser realístico especialmente para medicina e biologia. Em seu exemplo ilustrativo, Lee *et al.* estudaram os efeitos de variáveis como controle de lipídeos, controle glicêmico” e obesidade com relação a severidade da doença renal.