

HELIZ REGINA ALVES DAS NEVES

**SISTEMA ESPECIALISTA PARA DETERMINAR
ELEGIBILIDADE E PRIORIDADE EM
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Informática Aplicada da Pontifícia Universidade Católica do Paraná como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Informática Aplicada.

CURITIBA

2001

HELIZ REGINA ALVES DAS NEVES

**SISTEMA ESPECIALISTA PARA DETERMINAR
ELEGIBILIDADE E PRIORIDADE EM
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Informática Aplicada da Pontifícia Universidade Católica do Paraná como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Informática Aplicada.

Área de Concentração: *Informática em Saúde*

Orientador: Prof. Dr. João da Silva Dias

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto de Almeida Rocha

CURITIBA

2001

Neves, Heliz Regina Alves das. Sistema Especialista para Determinar Elegibilidade e Prioridade em Transplante de Medula Óssea. Curitiba, 2001. 108p.

Dissertação(Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Informática Aplicada.

1. Inteligência artificial 2. Sistema especialista 3. Regras de produção 4. Redes bayesianas. I.Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia. Programa de Pós-Graduação em Informática Aplicada
II-t

Esta página deve ser reservada à ata de defesa e termo de aprovação que serão fornecidos pela secretaria após a defesa da dissertação e efetuadas as correções solicitadas.

Para toda a minha família.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. João da Silva Dias e ao Prof. Dr. Roberto de Almeida Rocha pela orientação e atenção.

A Pontifícia Universidade Católica do Paraná pelo custeio parcial do Mestrado.

Ao Prof. Dr. Ricardo Pasquini, chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Aos médicos do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná: Dr. Carlos Roberto de Medeiros, Dr. Marco Antonio Bitencourt, Dra. Carmem Maria Sales Bonfim, Dra. Maria Luiza Friedrich, Dra. Vaneuza Araújo Moreira.

Ao Prof. Dr. Anselmo Chaves Neto do Departamento de Estatística da Universidade Federal do Paraná.

Ao estatístico Aldemir Junglos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram na realização deste trabalho, que por serem muitos não foram citados, porém não foram esquecidos.

Publicações

- [1] **Sistema Especialista para Determinação da Elegibilidade e Prioridade para Transplante de Medula Óssea.** Heliz Regina A. Neves, Roberto A. Rocha, João S. Dias. VII Congresso Brasileiro de Informática em Saúde - São Paulo, outubro 2000.
- [2] **Implementation of an Expert System to Determine Eligibility and Priorities for Bone Marrow Transplants.** Heliz Regina A. Neves, Roberto A. Rocha, João S. Dias. Medinfo 2001 - London-UK, 2-5/setembro 2001.

Sumário

Capítulo 1

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Introdução | 1 |
| 1.1. Histórico..... | 3 |
| 1.2. Objetivos..... | 4 |
| 1.2.1 Objetivo Geral..... | 4 |
| 1.2.2. Objetivos Específicos..... | 4 |
| 1.3. Justificativa do Trabalho..... | 4 |
| 1.4. Organização do Trabalho..... | 6 |

Capítulo 2

| | |
|------------------------------------------------------------|----------|
| Fundamentação Teórica | 7 |
| 2.1. Elegibilidade e Prioridade..... | 7 |
| 2.2. Protocolos Terapêuticos para Elegibilidade..... | 8 |
| 2.3. Sistemas Especialistas..... | 10 |
| 2.3.1. Sistemas Especialistas em Medicina..... | 10 |
| 2.3.2. Estrutura de um Sistema Especialista | 11 |
| 2.4. Aquisição do Conhecimento..... | 12 |
| 2.4.1. O Engenheiro do Conhecimento..... | 13 |
| 2.4.2. Estratégias da Aquisição do Conhecimento..... | 13 |
| 2.5. Representação do Conhecimento..... | 15 |
| 2.5.1. Tipos de Representação do Conhecimento..... | 15 |
| Regras de Produção..... | 15 |
| Redes Bayesianas..... | 16 |
| 2.6. Tratamento da Incerteza e Imprecisão na Medicina..... | 20 |
| 2.6.1. Formas de Representação do Raciocínio..... | 21 |
| 2.7. Shell em Sistema Especialista..... | 22 |

Capítulo 3

| | |
|-------------------------------------------------|-----------|
| Domínio da Aplicação | 24 |
| 3.1. Leucemia Mielóide Crônica..... | 24 |
| 3.2. Transplante de Medula Óssea..... | 24 |
| 3.2.1. Técnica do Transplante..... | 25 |
| 3.2.2. Sistema HLA..... | 26 |
| 3.2.3. Seleção do Paciente no STMO..... | 27 |
| 3.2.4. Encaminhamento de Pacientes ao STMO..... | 29 |
| 3.3. Requisitos do Sistema..... | 30 |

Capítulo 4

| | |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| Proposta do Sistema | 31 |
| 4.1 Modelagem do Sistema..... | 31 |
| 4.1.1 Modelagem para Elegibilidade..... | 32 |
| 4.1.2 Modelagem para Prioridade..... | 32 |
| 4.2 Aquisição do Conhecimento..... | 33 |
| 4.3 Base de Conhecimento para Elegibilidade..... | 34 |
| 4.4 Base de Conhecimento para Prioridade..... | 36 |
| 4.5 Representação do Conhecimento para Elegibilidade..... | 40 |
| 4.6 Representação do Conhecimento para Prioridade..... | 40 |

Capítulo 5

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Avaliação do Sistema e Resultados | 43 |
| 5.1 Elegibilidade..... | 44 |
| 5.1.1 Avaliação do SE para Elegibilidade..... | 44 |
| 5.1.2 Resultados Apresentados na Avaliação do SE para Elegibilidade..... | 45 |
| 5.2 Prioridade..... | 46 |
| 5.2.1 Teste de Confiabilidade..... | 46 |
| 5.2.2 Avaliação do Sistema Especialista para Prioridade..... | 48 |
| 5.2.3 Resultados das Avaliações do SE para Prioridade..... | 49 |
| 5.2.4 Ajustes na Base de Conhecimento..... | 50 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.2.5 Resultado da Avaliação do SE Após Ajustes na Base de Conhecimento..... | 51 |
| Capítulo 6 | |
| Discussão | 52 |
| 6.1 Aquisição do Conhecimento..... | 53 |
| 6.2 Discussão Sobre os Sistemas Especialistas Utilizados..... | 54 |
| 6.3 SE para Elegibilidade..... | 55 |
| 6.4 SE para Prioridade..... | 56 |
| 6.5 Resultados dos Testes dos Sistemas Especialistas..... | 56 |
| 6.6 Resultado da Avaliação do SE Após Ajustes na Base de Conhecimento..... | 58 |
| Capítulo 7 | |
| Conclusão | 59 |
| 7.1 Avaliação dos Sistemas Especialistas..... | 61 |
| 7.2 Estudos Futuros..... | 61 |
| Anexo A | |
| O Engenheiro do Conhecimento | 63 |
| Anexo B | |
| Especialistas no Domínio da Aplicação | 64 |
| Anexo C | |
| Ficha de Encaminhamento do Paciente | 67 |
| Anexo D | |
| Índice <i>Karnofsky/Lansky</i> | 68 |
| Anexo E | |
| Regulamento Técnico do Ministério da Saúde | 69 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Anexo F | 71 |
| SE Gerado pelo Shell Sinta | |
| Anexo G | |
| Prioridade Apresentada pelos Especialistas e pelo SE (1ª Avaliação) | 78 |
| Anexo H | |
| Prioridade do SE e o padrão de referência (2ª Avaliação) | 80 |
| Anexo I | |
| Prioridade do SE e o Padrão de Referência após Ajustes na BC (3ª Avaliação) | 82 |
| Referências Bibliográficas | 84 |

Lista de Figuras

| | | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 2.1 | Principais problemas relacionados aos critérios de elegibilidade..... | 9 |
| Figura 2.2 | Como deve ser um sistema para eleger um paciente..... | 9 |
| Figura 2.3 | Componentes de um SE simbólico..... | 11 |
| Figura 2.4 | Exemplo de regra | 16 |
| Figura 2.5 | Ilustração de uma RB..... | 17 |
| Figura 2.6 | Ilustração das probabilidades condicionais em uma tabela..... | 18 |
| Figura 2.7 | Um simples exemplo de uma RB..... | 18 |
| Figura 3.1 | TMO alogênico realizado no STMO (1979-11/2000)..... | 29 |
| Figura 3.2 | Procedimentos de abordagem de um paciente encaminhado ao STMO. | 30 |
| Figura 4.1 | Representação do SE para elegibilidade..... | 32 |
| Figura 4.2 | Representação do SE para prioridade | 33 |
| Figura 4.3 | Critérios de elegibilidade para TMO alogênico em LMC..... | 35 |
| Figura 4.4 | Sobrevida dos pacientes submetidos ao TMO em LMC de acordo com a situação clínica (1ª Fase crônica X Outras)..... | 38 |
| Figura 4.5 | Sobrevida dos pacientes submetidos ao TMO em LMC de acordo com a compatibilidade HLA (1 incompatibilidade X totalmente compatíveis)..... | 38 |
| Figura 4.6 | Sobrevida dos pacientes submetidos ao TMO em LMC de acordo com a duração da doença (0-12 X >12 meses)..... | 39 |
| Figura 4.7 | Investigação da elegibilidade do paciente..... | 40 |
| Figura 4.8 | Critérios de prioridade para TMO alogênico em LMC..... | 41 |
| Figura 4.9 | Exemplo de uma TPC para o nó e seus estados..... | 42 |
| Figura 5.1 | Ciclo da interatividade na gestão do conhecimento..... | 43 |
| Figura 5.2 | Sobrevida dos pacientes submetidos ao TMO em LMC de acordo com a duração da doença (0-30 X > 30 meses)..... | 49 |
| Figura 5.3 | SE para prioridade após ajustes de acordo com os especialistas..... | 51 |

| | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura C.1 | Ficha de encaminhamento médico do STMO..... | 67 |
| Figura E.1 | Regulamento Técnico do Ministério da Saúde..... | 70 |
| Figura F.1 | Documentação do <i>Expert Sinta</i> para as regras do diagnóstico de LMC. | 77 |

Lista de Tabelas

| | | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 3.1 | Transplantes realizados no STMO (1979-1990)..... | 27 |
| Tabela 3.2 | Transplantes realizados no STMO (1991-31/10/2000)..... | 28 |
| Tabela 4.1 | Variáveis para o diagnóstico de LMC considerados no encaminhamento do paciente..... | 35 |
| Tabela 4.2 | Variáveis e valores do diagnóstico de LMC..... | 36 |
| Tabela 5.1 | Resultados apresentados pelo SE para Elegibilidade..... | 45 |
| Tabela 5.2 | Resultados para prioridade – 1ª avaliação (análise de confiança)..... | 50 |
| Tabela D.1 | Escala de <i>Karnofsky</i> e <i>Lansky</i> | 68 |
| Tabela G.1 | Organização da fila de espera de acordo com o Especialista 1, Especialista 2, Especialista 3 e o SE (1ª avaliação)..... | 78 |
| Tabela H.1 | Lista dos pacientes de acordo com a probabilidade de transplante (2ª avaliação)..... | 80 |
| Tabela I.1 | Fila dos pacientes de acordo com a probabilidade de transplante após ajustes na base de conhecimento..... | 82 |

Lista de Símbolos

| | |
|--------------|-------------------------------------|
| X | variável |
| x | valor da variável |
| Y_l | variável |
| $+x$ | presença de anomalia |
| $-x$ | ausência de anomalia |
| $P(.)$ | probabilidade a priori |
| $P(. / .)$ | probabilidade condicional |
| SQP | soma dos quadrados por paciente |
| SQObs | soma dos quadrados por observadores |
| n_i | Número de pacientes |
| n_j | Número de observadores |
| SQT | soma total dos quadrados |
| SQR | erro da soma dos quadrados |
| $\sum \cdot$ | Somatória |
| ρ | confiabilidade |

Lista de Abreviaturas

| | |
|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| AAS | Anemia Aplástica Severa |
| ABMTR | <i>Autologous Blood and Marrow Transplant Registry</i> |
| AC | Aquisição do conhecimento |
| BC | Base de conhecimento |
| BD | Banco de Dados |
| BMT | Bone Marrow Transplantation |
| BMTU | Bone Marrow Transplantation Unit |
| CPH | Complexo principal de histocompatibilidade |
| EC | Engenheiro do conhecimento |
| ES | <i>Expert System</i> |
| FC1 | 1ª Fase Crônica |
| FC2 | 2ª Fase Crônica |
| FA1 | 1ª Fase Acelerada |
| HLA | Antígeno leucocitário humano |
| IA | Inteligência Artificial |
| IAS | Inteligência Artificial Simbólico |
| IBMTR | <i>International Bone Marrow Transplantation Registry</i> |
| LLA | Leucemia Linfóide Aguda |
| LMA | Leucemia Mielóide Aguda. |
| LMC | Leucemia Mielóide Crônica |
| RB | Rede Bayesiana |
| RBC | Raciocínio baseado em casos |
| SE | Sistema Especialista |
| SES | Sistemas Especialistas Simbólicos |
| STMO | Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR |

| | |
|------------|-------------------------------------|
| TMO | Transplante de Medula Óssea |
| TPC | Tabela de probabilidade condicional |

Resumo

O transplante de medula óssea (TMO) é a terapêutica indicada para muitas doenças malignas hematológicas, genéticas e imunológicas [BEUTLER, 1983 e RAPPEPORT, 1991]. O gerenciamento das informações dos pacientes que estão na fila do transplante é complexo e de extrema importância, uma vez que definirá a elegibilidade e a prioridade. Este trabalho descreve a implementação de um sistema que auxilia o gerenciamento e o encaminhamento dos pacientes com indicação de TMO. O sistema também auxiliará os médicos a eleger e priorizar o paciente com a maior indicação de transplante através de dois sistemas especialistas (SEs): regras de produção e redes Bayesianas respectivamente. O Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná apresenta uma fila de espera com mais de 300 pacientes prontos para o TMO, com os mais variados diagnósticos. A implementação foi feita somente para o diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica. O STMO apresentava no momento da avaliação 161 pacientes com este diagnóstico. Dos 161 pacientes o sistema especialista (SE) para elegibilidade indicou 64 pacientes para TMO. A avaliação do SE para prioridade foi feita com 36 pacientes dos 64 pacientes elegíveis. O SE para prioridade apresentou uma lista ordenada do maior para o menor grau de prioridade para TMO. A avaliação do SE para elegibilidade foi realizado de acordo com o regulamento técnico do Ministério da Saúde [BRASÍLIA, 1999], sendo obtido 100% de acerto. Na avaliação do SE para prioridade foi utilizado o teste de confiabilidade [FRIEDMAN et al., 1997]. O resultado final da avaliação obtido foi 0,97, e quanto mais próximo de 1 mais confiável será o sistema. Os resultados da avaliação dos SEs para elegibilidade e prioridade sugerem que ambos são adequados para auxiliar os médicos a eleger e priorizar os pacientes para TMO.

Palavras-Chave: Inteligência artificial, sistema especialista, regras de produção, redes bayesianas.

Abstract

Bone Marrow Transplantation (BMT) is a complex therapeutic procedure that offers potential cure for many haematological and non-haematological diseases, including various kinds of cancer genetic abnormalities and immunologic disease [BEUTLER, 1983 e RAPPEPORT, 1991]. Managing information on the BMT's waiting list is extremely complex and it will allow to define the priority and eligibility. This paper describes the implementation of an expert system (ES) in aiding the assessment of candidates for BMT. Consequently, the system will evaluate each candidate to determine his or her eligibility and priority for a BMT by two expert systems: production rules and Bayesian network, respectively. The Bone Marrow Transplant Unit (BMTU) at HC-UFPR, in Curitiba, Brazil, has a waiting list with more than 300 patients, with different diagnosis. The study was performed only for Chronic Myeloid Leukemia. The BMTU had 161 patients for evaluation. From 161 patients the ES for eligibility indicated 64 patients for BMT. The ES presented priorities for patients most indicated for BMT. The evaluation of ES for eligibility was realized according with the technical regulations of the Brazilian Ministry of Health [BRASÍLIA, 1999]. It presented 100% of approval. In the evaluation of ES for priority was utilized the reliability test [FRIEDMAN et al., 1997]. The final result was 0,97 and as close to 1,0 is the result, more reliable is the system. Results of evaluation suggest the system are able to determine all the patient's eligibility with the CML diagnosis and was able to show the transplant's priority.

Keywords: Artificial Intelligence, expert system, production rules, Bayesian net.

Capítulo 1

Introdução

Este trabalho concerne a definição, concepção e implementação de um sistema baseado em conhecimento na área médica. Dentre os métodos que permitem formalizar o conhecimento na área médica em um sistema computacional serão utilizados em particular regras de produção e redes bayesianas.

O transplante de medula óssea (TMO) tem sido indicado para um número crescente de pacientes portadores de doenças hematológicas, imunológicas, metabólicas e neoplasias malignas [CHAMPLIN, 1990].

O Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR (STMO) iniciou suas atividades em 1979, sendo pioneiro na América Latina [FERREIRA et al., 1985]. Atualmente existem cerca de 25 centros de TMO no Brasil¹.

As longas filas de espera são resultados de um número pequeno de instituições que realizam transplantes no Brasil, com duração às vezes superior a um ano, ocorrendo por vezes mortes dos pacientes em estado grave, que deveriam ser transplantados imediatamente [SABOYA, 1998].

A disponibilidade de leitos para o TMO nos hospitais brasileiros é insuficiente para atender a demanda, resultando então em uma fila de espera de tal volume que muitos pacientes perderão a oportunidade de submeterem-se a este procedimento [MEDEIROS, 2000].

Estudos do *International Bone Marrow Transplantation Registry/Autologous Blood and Marrow Transplant Registry* (IBMTR/ABMTR²) estimam que 17 mil transplantes

¹ <http://www.sliba.org.br/centros-de-tmo.html>, 12/2000.

² <http://www.ibmtr.org/>, 07/2000.

alogênicos foram feitos em 1998 [HOROWITZ et al., 2000]. Atualmente, mais de 400 instituições e serviços especializados participam do IBMTR/ABMTR e entre esses está o STMO [HOROWITZ et al., 2000]. É importante mencionar este fato dada a correlação entre o tamanho dos serviços em que o transplante é realizado e sua probabilidade de sucesso [PASQUINI, 1999].

Baseado nos dados fornecidos pelo IBMTR, estima-se que 5 pacientes por milhão de habitantes por ano devem submeter-se ao TMO alogênico³. Segundo divulgação do IBGE⁴, o Brasil apresenta hoje cerca de 167 milhões de habitantes, assim aproximadamente 835 pacientes por ano deveriam ser submetidos ao transplante em nosso país. No ano passado, foram realizados cerca de 500 transplantes no Brasil⁵, assim muitos pacientes com indicação de transplante não foram submetidos ao tratamento por falta de infra-estrutura.

Através de uma avaliação no banco de dados (BD) pré-transplante do STMO, verificou-se que a fila de espera conta hoje com mais de 300 pacientes prontos para transplante. Este problema é decorrente da falta de infra-estrutura necessária para a realização de transplantes.

Atualmente, o STMO dispõe de 12 leitos e realiza uma média mensal de 7 transplantes, pois segundo avaliação do BD dos pacientes submetidos ao TMO, os pacientes que são submetidos ao transplante ficam em média 30 dias internados. Outro fator limitante, verificado no BD pós-TMO, é a média mensal de 5,58 pacientes reinternados, com o tempo de reinternação variando de 1 a 198 dias e mediana de 8 dias no ano de 1998 e 1999. Assim, aumentar o número de transplantes implicaria num aumento de leitos, recursos humanos, novos equipamentos e adequação física.

A avaliação dos pacientes para TMO requer uma revisão extensa dos prontuários, num esforço para combinar as características dos candidatos com critérios de elegibilidade previamente definidos [PAPACONSTANTINO et al., 1998]. No STMO, após os médicos indicarem os pacientes eleitos para o TMO, eles devem determinar quais pacientes têm prioridade para o transplante. Este processo de avaliação além de consumir tempo é complexo e trabalhoso considerando o tamanho da fila de espera.

Outro problema na identificação do paciente para TMO é que cada diagnóstico apresenta critérios diferentes de elegibilidade e prioridade. Estes critérios incluem

³ <http://www.ibmtr.org/>, 07/2000.

⁴ <http://www.estadao.com.br/agestado/nacional/2000/nov/01/410.htm>, 12/2000.

⁵ <http://www.estado.com.br/editorias/2000/12/01/ger932.html> - inicio, 12/2000.

características demográficas, diagnóstico atual ou anterior, resultados de testes laboratoriais, sinais, sintomas e medicações usadas ou em uso [TU et al., 1993]. A análise dos diversos critérios é uma tarefa difícil mas de extrema importância, uma vez que determinará quais candidatos são elegíveis para transplante e qual o melhor momento para o transplante. A avaliação da elegibilidade e prioridade além dos aspectos científicos descritos neste trabalho, envolve também aspectos legais, éticos, políticos, culturais, sociais e econômicos [GEORGE, 1996] que não serão alvo de discussão neste trabalho.

Este trabalho visa, através de metodologias de Inteligência Artificial e em particular os Sistemas Especialistas, resolver o problema de elegibilidade e prioridade em TMO. Os conhecimentos do sistema serão representados nos formatos de regras de produção e redes bayesianas. Estes formatos serão detalhados nos capítulos subsequentes.

1.1 Histórico do TMO

A primeira experiência utilizando a medula óssea via oral como forma terapêutica foi em 1891, em pacientes com leucemia [SANTOS, 1983]. Em 1939, a medula óssea foi administrada pela primeira vez via intramedular em pacientes com o diagnóstico de leucemia linfóide [SANTOS, 1983].

O primeiro caso de anemia aplástica severa tratada com medula óssea por via intravenosa foi descrito por Osgood, Riddle e Mathews em 1939 [SANTOS, 1983].

Em 1961, Robins e Noyes realizaram o primeiro TMO utilizando doador irmão gêmeo idêntico, com sucesso, em um paciente com anemia aplástica severa [ROBINS et al., 1961]. Em 1972, Thomas e cols realizaram o primeiro TMO utilizando um irmão genotipicamente idêntico [THOMAS et al., 1972].

Com o passar dos anos, novos avanços ocorreram, foi criado um sistema de criopreservação⁶ celular para autotransplantes [APPELBAUM et al., 1978] e o desenvolvimento de registros de doadores voluntários para transplantes entre não aparentados [MCCULLOUGH et al., 1989] aumentando assim, as possibilidades de tratamento e cura dos pacientes.

O STMO apresenta um quadro com mais de 140 profissionais entre médicos, enfermeiros, assistentes sociais, fisioterapeutas, dentista, psicólogos, nutricionistas,

⁶ Criopreservação: Processo de congelamento das células.

administradores etc., compondo uma equipe multidisciplinar de elevado nível técnico e atualizada nas modernas técnicas de transplante. O STMO conta também com profissionais responsáveis pela coleta e gerenciamento das informações extraídas dos prontuários dos pacientes. As informações dos pacientes atualmente são armazenadas em dois bancos de dados: para pacientes que estão aguardando transplante e para pacientes que já fizeram transplante.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Projetar e desenvolver um sistema de apoio à decisão para auxiliar o médico a selecionar criteriosamente os pacientes encaminhados ao STMO.

1.2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Obter, junto aos especialistas da área de saúde, um conjunto de critérios que permitem classificar um paciente como candidato apto a ser transplantado;
- Definir, junto aos especialistas da área de saúde, um conjunto de critérios para ordenação dos candidatos aptos;
- Formatar e validar os conhecimentos adquiridos dos especialistas.

1.3 Justificativa do Trabalho

O STMO apresenta-se como um dos centros de excelência na área de TMO. O grande número de pacientes encaminhados de toda a parte do Brasil e de alguns países vizinhos, aumenta significativamente a fila de espera.

O STMO está hoje entre os 16 serviços do mundo que realizam mais de 100 procedimentos por ano. Em abril de 1998 foi realizado o milésimo procedimento do serviço e, atualmente, responde por mais de 40% dos transplantes alogênicos realizados no Brasil. Foi pioneiro também na realização de transplantes usando células tronco hematopoéticas obtidas de cordão umbilical e de medula óssea obtida de doador não-aparentado⁷.

⁷ <http://www.hc.ufpr.br/hosp/tmo>, 12/2000.

Para a viabilização deste projeto foram realizadas várias análises no BD pré e pós TMO existente no STMO. O BD pós TMO do STMO mostrou que os diagnósticos mais comuns dos pacientes transplantados são os de Anemia Aplástica Severa (AAS) representando 34% dos pacientes, Leucemia Mielóide Crônica (LMC) com 27% e a Anemia de Fanconi 8%.

Foi verificado no BD pré-transplante que no ano de 1999 houve uma média mensal de 24 pacientes encaminhados. Destes, 25% não tinham indicação de transplante, 17% fizeram outros tratamentos, 17% foram transplantados e 4% dos pacientes morreram na fila. Assim, 37% dos pacientes ainda estavam aguardando transplante em 1999.

Segundo os especialistas do STMO, descartada a possibilidade do transplante alogênico, o paciente poderá ter outro encaminhamento: programa de falência medular (outro tratamento), transplante autólogo e transplante não aparentado. O sistema proposto não abrangerá estas alternativas.

É importante salientar que a implantação do sistema proposto neste trabalho além de ajudar na escolha do paciente que irá a transplante poderá trazer outros benefícios:

- Redução de falha humana principalmente na indicação de prioridade. O sistema garante que o paciente com maior prioridade seja escolhido de acordo com todos os especialistas do serviço;
- Especialistas de outros serviços encaminharão seus pacientes com todas as informações de elegibilidade necessárias;
- Redução de influências externas na escolha do paciente (familiares e outros);
- Padronização dos critérios utilizados pelos especialistas no STMO;
- Redução dos custos dos tratamentos prévios ao transplante. Os especialistas do STMO afirmam que a identificação do momento certo do transplante reduz os custos de tratamentos suportivos⁸ pré-transplante;
- Redução dos custos do tratamento pós-transplante. Segundo os especialistas, a escolha do momento certo para internar o paciente reduz as complicações pós-transplante, diminui o tempo de internação reduzindo assim, os custos do tratamento e os riscos da doença recidivar;
- Melhor gerenciamento das informações relativas ao pré-transplante;

⁸ Tratamentos suportivos: Antibioticoterapia, hemotransfusões.

- Além da redução dos custos, segundo os especialistas, a escolha do momento certo para o transplante melhora a qualidade de vida do paciente pré e pós-transplante. Quanto antes o paciente fizer transplante, menos tempo ele esperará na fila e terá menos complicações pós-transplante.

1.4 Organização do Trabalho

O Capítulo 2 apresenta uma revisão sobre os sistemas especialistas e em particular a representação do conhecimento no formato de regras de produção e redes bayesianas. No Capítulo 3, é apresentado o Domínio da Aplicação com os principais conceitos sobre TMO e o procedimento da seleção dos pacientes com indicação de transplante. No Capítulo 4, é apresentado a Proposta do Sistema, as metodologias e as técnicas utilizadas no desenvolvimento. A Avaliação e Resultados do sistema foram descritos no Capítulo 5 e as Discussões do trabalho no Capítulo 6. Finalmente, o Capítulo 7 apresenta as Conclusões e sugestões para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

Inicialmente serão definidos os conceitos elegibilidade e prioridade mencionadas neste trabalho (Seção 2.1). Na Seção 2.2 serão descritos critérios de elegibilidade considerados em um protocolo terapêutico.

Na Seção 2.3 será apresentado uma revisão sobre sistemas especialistas.

A aquisição do conhecimento e a representação do conhecimento serão abordados nas Seções 2.4 e 2.5 respectivamente.

Na Seção 2.6 é abordado também aplicações e problemas encontrados na elaboração e utilização dos sistemas especialistas na área médica, o tratamento da incerteza e imprecisão.

2.1 Elegibilidade e Prioridade

Para melhor entendimento do Objetivo Geral deste trabalho é importante o entendimento das palavras elegibilidade e prioridade já mencionadas [FERREIRA, 1999].

Elegibilidade: capacidade de ser eleito. Vem da palavra **eleger**: preferir entre dois ou mais, escolher;

Prioridade: qualidade do que está em primeiro lugar, qualidade de uma coisa que é posta em primeiro lugar, em uma série ou ordem. Vem da palavra **priorizar**: dar prioridade.

Eleger um paciente para transplante é uma tarefa difícil, pois o tratamento pode ser indicado para diversos diagnósticos e os critérios de elegibilidade são muito complexos [TU et al., 1993]. Por exemplo, alguns diagnósticos apresentam critérios de elegibilidade diferentes dos outros. Outro exemplo é a idade, dependendo do diagnóstico, quanto mais jovem é o paciente melhor as chances de sucesso no transplante e em outros casos não.

Um dos maiores problemas quanto a elegibilidade de pacientes é que o número de candidatos adicionados na fila de espera excede o número de transplantes realizados e muitos pacientes pioram e requerem hospitalização e transplante urgente. Steveson indica que uma solução para impedir crise na fila de espera é reduzir o número de candidatos através de critérios como idade e outros [STEVESON et al., 1994].

2.2 Protocolos Terapêuticos para Elegibilidade

Os detalhes da estrutura do estudo, critérios de entrada, toxicidade e procedimentos de monitoração são agrupados sob a forma de um protocolo terapêutico [TU et al., 1993].

O protocolo terapêutico apresenta critérios de inclusão e exclusão para os quais os pacientes são considerados eleitos ou não eleitos [OHNO-MACHADO et al., 1994]. Estes recrutamentos são baseados:

- Nas informações da anamnese⁹ que apresenta as características demográficas do paciente, o diagnóstico anterior e atual, os sintomas subjetivos, exames físicos, as medicações anteriores ou atuais;
- Nas informações sobre alergia a drogas e pela interpretação dos resultados de testes [TU et al., 1993]. O estado do paciente relativo a um critério pode ser determinado através de informações que podem estar disponíveis em um BD [TU et al., 1993]. Se não tem uma informação específica para um critério particular, então pode-se estimar a elegibilidade através de outras informações que influenciam na crença que o paciente satisfaz determinada condição [OHNO-MACHADO et al., 1994].

Segundo Stephen [GEORGE, 1996], os critérios podem ser classificados como critério de inclusão positiva (por exemplo, idade < 61 anos entram no protocolo) e critérios de exclusão negativa (por exemplo, pacientes com sorologia HIV positivo não entram no protocolo).

Os principais problemas relacionados aos critérios de elegibilidade em um protocolo clínico são (Figura 2.1):

⁹ Anamnese: Informação acerca do princípio e evolução de uma doença até a primeira observação do médico [FERREIRA, 1999].

- **Complexidade:** *Critérios de elegibilidade restritivos aumentam a complexidade do protocolo, pois os médicos que registram o paciente devem inspecionar todos os critérios. Alguns dos critérios podem ser difíceis de serem determinados ou podem ser definidos ambigualmente. Quem registra os dados no protocolo deve determinar a data mais próxima possível que o critério foi encontrado. Ainda, o controle de qualidade e procedimentos de auditoria devem verificar se os critérios foram encontrados de fato;*
- **Aumento de custo:** *Uma consequência da complexidade é que os custos de manutenção do protocolo são aumentados. Todos os fatores que possam contribuir para complexidade e aumento de custos devem ser cuidadosamente minimizados em termos dos benefícios que justificam os custos.*

Figura 2.1: Principais problemas relacionados aos critérios de elegibilidade [GEORGE, 1996]

Ohno-Machado et al. [OHNO-MACHADO et al., 1994] descrevem como deve ser um sistema para auxiliar o especialista na tarefa de eleger pacientes para um determinado protocolo. O sistema deve operar em dois modos (Figura 2.2):

- **Dirigido à paciente:** *o sistema deve determinar se um paciente é elegível, não é elegível, ou se é potencialmente elegível para um protocolo. Este procedimento é feito toda vez que um novo paciente chega no consultório e toda vez que um paciente antigo apresenta uma mudança significativa nas suas condições clínicas. O sistema deve também sugerir testes ou exames adequados para os pacientes;*
- **Dirigido à protocolo:** *o sistema deve consultar um banco de dados de pacientes e ordenar os pacientes baseados nas suas condições de elegibilidade para um protocolo específico. Este procedimento é feito habitualmente toda vez que um novo protocolo é introduzido na clínica.*

Figura 2.2 Como deve ser um sistema para eleger um paciente

O sistema para eleger um paciente também pode apresentar uma mensagem para o usuário informando a razão pela qual o paciente foi ou não eleito para um determinado protocolo. Por exemplo, se o paciente é eleito, o sistema pode apresentar uma mensagem informando ao usuário que todos os critérios de elegibilidade foram encontrados. Caso contrário o sistema poderá apresentar uma mensagem informando qual critério não foi satisfeito. Quando são necessários mais dados para determinar a elegibilidade do paciente o sistema deve apresentar uma lista de itens de dados que devem ser coletados [OHNO-MACHADO et al., 1994].

Outra característica desejável para um sistema seria a de indicar a possibilidade das condições do paciente mudarem com o tempo e serem levadas em conta nas seleções futuras [TU et al., 1993].

O principal objetivo para estudar o paradigma referente aos protocolos é assegurar que o paciente receba um tratamento efetivo e seguro, com uso eficiente dos recursos disponíveis.

As avaliações dos critérios para a seleção de um paciente que deve receber um tratamento podem ser automatizados por um sistema especialista.

2.3 Sistemas Especialistas

Atualmente, os estudos sobre SE estão em constante expansão. Este campo apresenta aplicações em diversas áreas como da geologia, engenharia, informática, medicina e outras [FIESCHI, 1987].

Um sistema especialista (SE) é um programa que representa o mecanismo do raciocínio do especialista relativo às questões profissionais da sua área [FEIGENBAUM, 1988]. Rabuske [RABUSKE, 1995] descreve um SE como um sistema computacional que resolve problemas de uma maneira bastante parecida com o especialista humano sobre campos restritos do conhecimento. Esta seção será voltada para SE na área médica.

2.3.1 Sistemas Especialistas em Medicina

SE médico é um sistema de computador que auxilia no processo de decisão médica, baseado em conhecimentos definidos por um especialista humano em um determinado domínio de aplicação [KEUNG-CHI et al., 1990].

Existem inúmeros campos de aplicação dos sistemas especialistas na área médica, descritos a seguir [FIESCHI, 1987]:

Apoio ao diagnóstico: têm o objetivo de ajudar a encontrar o diagnóstico, baseado em sinais e sintomas dos pacientes, principalmente em situações onde o médico atendente não é um especialista. O sistema assume o papel de consultor. Aplicação semelhante pode ser vista no trabalho apresentado por Toledo [TOLEDO, 2000];

- **Apoio à terapêutica:** neste tipo de aplicação o médico prescreve em função do diagnóstico, podendo também adaptar a prescrição ao caso clínico do paciente. O médico

também pode ajustar a posologia¹⁰ de acordo com as circunstâncias exatas do paciente, além de conhecer os medicamentos e suas contra-indicações, sinergias¹¹, efeitos potenciais e outros. Del Fiol [DEL FIOI, 1999] desenvolveu um sistema de apoio à prescrição;

- **Apoio ao ensino:** utilizados como ferramentas de ensino. Baseia-se no conhecimento acadêmico e obtidos de livros, jornais médicos e base de dados bibliográficos (ex: MEDLINE) [DEGOULET et al., 1997]. Um exemplo desta aplicação pode ser encontrada nos trabalhos desenvolvidos por Parolin [PAROLIN, 1999] e Nievola [NIEVOLA, 1995].

2.3.2 Estrutura de um Sistema Especialista

O que será visto a seguir se restringe a sistemas especialistas simbólicos (SES). Na literatura existem várias formas de representar os componentes de um SE simbólico. Os SES fazem parte da inteligência artificial simbólica (IAS), onde o comportamento inteligente global é simulado, sem considerar os mecanismos responsáveis por este comportamento. Na IAS o conhecimento é armazenado na memória do computador obtida por experiências do passado [BARRETO, 1999]. Historicamente, as duas principais partes são:

- Base de conhecimento (BC);
- Motor de inferência.

Porém, na prática, também é necessário a interface com o usuário e/ou especialista e a memória de trabalho ou fatos.

A Figura 2.3 ilustra estes componentes baseado nos modelos de Rabuske [RABUSKE, 1995] e Bittencourt [BITTENCOURT, 1998].

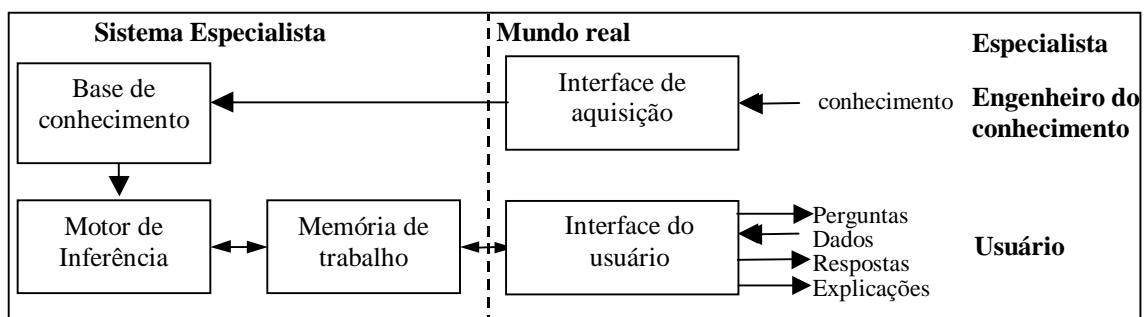


Figura 2.3 Componentes de um SE simbólico

¹⁰ Posologia: Indicação da(s) dose(s) em que deve(m) ser aplicado(s) medicamento(s) [FERREIRA, 1999].

¹¹ Sinergia: Ato ou esforço coordenado de vários órgãos na realização de uma função [FERREIRA, 1999].

A seguir apresenta-se a descrição dos componentes de um SE ilustrados na Figura 2.3 [RABUSKE, 1995]:

- **Base de conhecimento:** a BC é o componente que contém todos os conhecimentos associados ao domínio da aplicação no qual o sistema opera. Os conhecimentos podem ser obtidos de especialistas, no domínio específico, através de entrevistas e consulta à literatura e bases de dados. Segundo Waterman [WATERMAN, 1986], a BC consiste em dados e regras (ou outros tipos de representação do conhecimento dependendo da forma como ela é estruturada) utilizados como base para o processo decisório.
- **Motor de inferência:** o motor de inferência trabalha (“raciocina”) a partir do conhecimento contido na BC e gera informações para o usuário, representando a estratégia que o especialista emprega para resolver um problema específico. O motor de inferência representa a forma de manipular o conhecimento já representado na BC para resolver um problema [WATERMAN, 1986].
- **Memória de Trabalho:** parte do SE que contém os fatos do problema que são descobertos durante uma sessão de consulta [DURKIN, 1994]. As informações são gravadas e apagadas da memória de trabalho em um processo de inferência até se chegar à solução desejada.
- **Interface de aquisição:** parte do sistema que é usado para modificar e adicionar novos conhecimentos à base, interagindo diretamente com os especialistas humanos e em especial os engenheiros do conhecimento.
- **Interface do usuário:** este módulo é acionado cada vez que o usuário faz uma consulta ao SE. É onde toda a comunicação entre o usuário e o SE simbólico é feita. Através desta interface, todas as consultas são dirigidas ao sistema e as respostas são retornada ao usuário.

2.4 Aquisição do Conhecimento

Os programas de IA são dependentes do conhecimento, adquirido através da experiência de alguém [RICH et al., 1993].

A forma de aquisição do conhecimento (AC) está relacionada com a coleta do conhecimento a partir de um ou mais especialistas, através de outras fontes de conhecimento (livros, documentos etc.) até a sua codificação de forma computadorizada [FORSYTHE et al., 1989].

2.4.1 O Engenheiro do Conhecimento

Na fase de AC é importante mencionar a figura central na construção de um SE, o engenheiro do conhecimento (EC).

O EC está para o SE como o analista está para os sistemas de informação.

O EC é o profissional com conhecimento dos formalismos para a representação do conhecimento, seleção de ferramentas e arquitetura do software. O EC trabalha com o especialista para obter os dados necessários para construir uma BC [BERNER, 1998].

Rolandi [ROLANDI, 1986] menciona como deve ser o perfil de um EC:

- O EC deve, de forma geral, ser bem informado. Atividades na análise e projeto de sistemas, psicologia, lógica lingüística e outras disciplinas oferecem uma boa base na prática da engenharia do conhecimento;
- O EC deve ter conhecimento da área do especialista, mas não deve presumir comandar a perícia de um especialista e as inconsistências nunca devem ser apontadas.

Nos Anexos A e B podem ser vistos um histórico profissional do EC e dos especialistas do STMO, respectivamente.

2.4.2 Estratégias da Aquisição do Conhecimento

A AC é um processo longo e dispendioso. Para isso é necessário utilizar métodos para facilitar este processo.

Botten e Pereira distinguem três estágios do processo de AC [BOTTEN et al., 1989] e [PEREIRA, 1993]:

- **Familiarização do EC com a área do sistema.** Nesta fase o EC estuda e discute com o especialista aspectos teóricos relevantes no domínio do conhecimento. Esta AC pode ocorrer através de entrevistas informais e/ou da observação de como o especialista humano resolve um determinado problema;
- **Organização do conhecimento.** Após a coleta dos fatos e suas relações define-se o conteúdo da BC, estudando quais podem ser unificados, quais os fatos significativos e quais os que podem ser eliminadas. Nesta fase a BC é montada, explicitando todas as possíveis relações de causa e efeito dentre os elementos observados.
- **Depuração do conhecimento.** Compreende a verificação e a validação da base de conhecimento.

Segundo Van Bemmél [VAN BEMMEL, 1986], a tomada de decisão médica é baseada em duas correntes que são o conhecimento empírico (adquirido através da experiência prática do profissional de saúde) e o teórico (específico). A tarefa baseada no conhecimento empírico é uma tarefa complexa, pois pode acontecer que nem mesmo os médicos saibam explicar como usam o conhecimento da prática diária. O outro problema se refere a AC de diferentes especialistas da mesma área, pois os mesmos podem ter opiniões diferentes. Existe ainda a tomada de decisão baseada nos experimentos científicos.

Para formalizar o conhecimento empírico de um especialista, vários pontos devem ser considerados [PELEGRINI, 1995]:

- **Especificação da área do problema:** ter a noção exata da abrangência da área em estudo, verificando restrições e limites do sistema a ser construído. Neste trabalho, o EC acompanhou a rotina de encaminhamento do paciente ao STMO desde o primeiro contato com o serviço até a definição do tratamento a ser seguido pelo mesmo;
- **Base de dados:** os dados podem ser obtidos a partir de fichas ou prontuários dos pacientes. No STMO, as informações dos pacientes são armazenadas em BD para os pacientes que estão aguardando transplante e para aqueles que já fizeram transplante;
- **Modelo de decisão:** podem ser baseados em estratégias matemáticas e/ou heurísticas. Obviamente existem outros modelos de decisão. Neste trabalho serão abordados dois modelos: decisão baseada em regras de produção para resolver a elegibilidade do paciente para transplante e a decisão baseada em probabilidades, de acordo com a experiência do STMO, para resolver prioridade de transplante;
- **Relação custo/benefício deve ser otimizada.** Não deve ser expressa em termos financeiros, mas sim na qualidade de vida do paciente. No sistema proposto, a escolha do momento certo para tratamento melhora a qualidade de vida do paciente, reduzindo custos do tratamento, tempo de internação, complicações e reduz os riscos da doença reincidir;
- **Testes:** testar o sistema utilizando casos selecionados e aleatórios. É importante que vários profissionais da área em estudo discutam e validem o sistema. Para testar o sistema proposto será utilizado o BD dos pacientes que estão aguardando transplante e as respostas dadas pelo SE avaliadas pelos especialistas do STMO.

É importante que, seja qual for a metodologia utilizada, mesmo depois da aceitação do usuário, a avaliação continue para aprimoramento do sistema.

2.5 Representação do Conhecimento

O tipo de representação do conhecimento que é apropriado em uma determinada situação depende do domínio da aplicação.

2.5.1 Tipos de Representação do Conhecimento

A seguir serão apresentados os formalismos utilizados nesta dissertação para representar o conhecimento:

- Regras de produção e
- Redes bayesianas.

Regras de produção

Neste formato o conhecimento é representado como uma coleção de regras “se” <condição> “então” <ação>. A condição estabelece o “contexto” para aplicação da regra. A ação corresponde o procedimento que é avaliado, provocando uma mudança no estado corrente.

Existem dois modos de raciocínio aplicados às regras [FIESCHI, 1987]:

Encadeamento para frente (*Forward chaining*): analisa os fatos seqüencialmente, aplicando as regras até que alguma conclusão seja obtida. A análise parte das causas para as conseqüências. O mecanismo de raciocínio é dedutivo. No final do processo dedutivo, uma hipótese (declaração da meta) pode ser verdadeira ou falsa, e pode ter um fator de certeza associado para representar a força da crença na hipótese.

Encadeamento para trás (*Backward chaining*): faz o caminho inverso. Formula-se uma hipótese e procura-se prová-la através das causas ou fatos. Representa o mecanismo do raciocínio abdutivo.

A Figura 2.4 mostra um exemplo de regra. Este exemplo foi baseado na descrição de algumas características clínicas e do resultado da citogenética de um paciente com diagnóstico de Anemia de Fanconi [ZANIS, 1999]:

Se <paciente tem baixa estatura> **e**
 <tem dificuldade de aprendizagem> **e**
 <tem manchas “café com leite” no corpo> **e**
 <apresenta evidências de quebras cromossômicas em preparações de células
 de sangue periférico ou medula óssea>

Então <o diagnóstico do paciente é Anemia de Fanconi>

Figura 2.4 Exemplo de regra

Este trabalho usará como mecanismo de inferência o encadeamento para frente.

Vantagens e desvantagens:

Uma das principais vantagens das regras de produção é a modularidade, pois cada regra pode ser acrescentada como uma peça de conhecimento independente. O motor de inferência se encarrega de encadeá-las. Porém, esta vantagem pode apresentar desvantagens, pois implica em uma representação não estruturada, podendo dificultar a verificação do conteúdo da base. A medida que um sistema baseado em regras de produção cresce, pode haver problemas de regras redundantes e inconsistentes [ÁVILA, 1991], [DIEZ, 1994].

Redes Bayesianas

Uma rede bayesiana (RB) é um grafo consistindo de nós, que representam as variáveis e seus valores, e os arcos que representam dependências probabilísticas entre essas variáveis [PEARL, 1986].

Uma RB é composta pela parte qualitativa e quantitativa, descritas a seguir [LINDA, 1996]:

- **Qualitativa:** é o modelo gráfico onde os nós são as variáveis e seus valores e os arcos direcionados ligam estas variáveis. A parte qualitativa serve para resumir e computar o estado de elegibilidade de critérios discretos e não numéricos que representam a estimativa do paciente em uma determinada consulta [TU et al., 1993].
- **Quantitativa:** representa os coeficientes das probabilidades condicionais estimadas de cada valor, *a priori*, das hipóteses diagnósticas. A parte quantitativa mede a probabilidade que o paciente satisfaz um determinado critério [TU et al., 1993].

A Figura 2.5 ilustra as variáveis e os seus valores (critérios) que são a parte *qualitativa*. Os coeficientes das probabilidades condicionais são a parte *quantitativa* da RB, associados aos valores (Figura 2.5). A parte quantitativa pode ser obtida de duas formas:

- Dos especialistas e preenchidas pelo EC diretamente na tabela de probabilidade condicional (TPC) ou
- De um arquivo de casos [PEARL, 1988]. Neste trabalho parte dos valores da TPC foi obtido através do BD dos pacientes transplantados.

A probabilidade obtida de um arquivo de casos pode ser calculada automaticamente pelo sistema, neste caso diz-se que o sistema aprende com os casos.

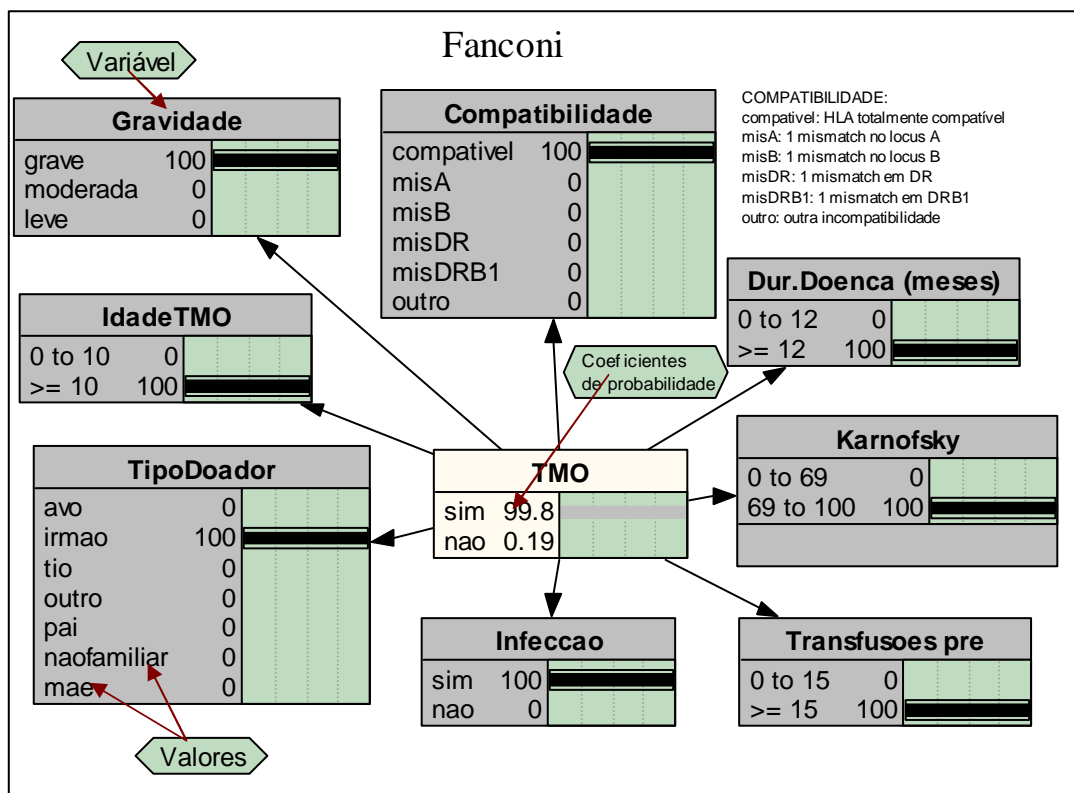


Figura 2.5 Ilustração de uma RB

Para que a rede aprenda com os casos é necessário assegurar que a base de casos seja representativa. Se as probabilidades condicionais e *a priori* forem obtidas diretamente de uma base de casos não representativa, a RB poderá não indicar, por exemplo, o paciente que mais se aproxima dos critérios para TMO de acordo com a realidade. O sistema pode priorizar erroneamente o paciente com maior probabilidade.

A Figura 2.6 apresenta uma ilustração do nó "Gravidade" com as probabilidades condicionais para cada valor (grave, moderada e leve) na TPC.

| TMO | grave | modera... | leve |
|-----|--------|-----------|--------|
| sim | 55.844 | 32.468 | 11.688 |
| nao | 33.333 | 33.333 | 33.333 |

Figura 2.6 Ilustração das probabilidades condicionais em uma tabela

Uma descrição de RB pode ser vista a seguir [DIEZ, 1994] e [PEARL, 1988]:

Na RB cada nó corresponde a uma variável, que representa uma entidade do mundo real, como por exemplo, a idade e o sexo de um paciente. No exemplo a letra X (maiúscula) indica uma variável (Figura 2.7). Os valores da variável X são representados pela letra x (minúscula) que correspondem aos valores da variável.

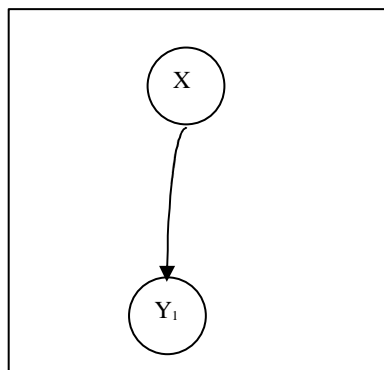


Figura 2.7 Um simples exemplo de uma RB

A Figura 2.7 mostra um simples exemplo de uma RB, composta por duas variáveis X e Y₁ e um arco que liga as duas. Para ilustrar o exemplo, supõe-se que X representa o diagnóstico de LMC e Y₁ representa uma biópsia de medula óssea (exame para determinar a presença desta enfermidade). Quando X é uma variável binária correspondente a uma anomalia, +x indica a presença desta anomalia (no exemplo, o paciente tem LMC) e -x indica sua ausência.

Então, a informação quantitativa de uma RB é dada pela probabilidade *a priori* dos nós que não tem pais $P(x)$ e pela probabilidade condicional dos nós com pais $P(y_1|x)$.

Entende-se por probabilidade *a priori* a probabilidade de uma variável estimada a partir de uma experiência prévia, ou seja, decidir antes de ter a informação relevante para o caso particular que se está diagnosticando. A probabilidade *a priori* reflete a crença sobre uma condição específica antes que alguma outra informação esteja disponível [DEUTSCH et al., 1994].

Do exemplo, supondo que $P(+x) = 0,003$ e $P(-x) = 0,997$, significa que 3/1000 da população tem LMC e, portanto, a probabilidade *a priori* de que uma pessoa tenha a enfermidade é de 0,3%.

A probabilidade condicional utiliza a ocorrência de evidência(s), para se chegar a uma conclusão sobre uma hipótese diagnóstica [NASSAR, 1998].

Conhecendo a probabilidade *a priori* de X e a probabilidade condicional $P(Y_1/X)$, pode-se determinar a probabilidade *a priori* de Y_1 :

$$P(+y_1) = P(+y_1|+x).P(+x) + P(+y_1|-x).P(-x)$$

$$P(-y_1) = P(-y_1|+x).P(+x) + P(-y_1|-x).P(-x)$$

Abreviando:

$$P(y_1) = \sum_x P(y_1 | x).P(x) \quad (2.1)$$

Continuando o exemplo, se $P(+y_1) = 0,004$ e $P(-y_1) = 0,996$, significa que se for feito a biópsia de medula óssea de uma pessoa que não tenha nenhuma informação, ela apresenta uma probabilidade de 0,4% de que o exame seja positivo e 99,6% de que o exame seja negativo.

Vantagens de uma RB:

- Construção simples;
- Nem todos os dados precisam estar presentes. RB pode operar com valores nulos, que não foram informados pelo especialista ou que não foram testados (*missing data*);
- Habilidade de gerenciar incertezas;
- Modularidade: novos dados podem ser incorporados ao sistema, a RB pode incorporar as novas evidências e atualizar as probabilidades.

Desvantagem de uma RB:

- Requer conhecimento detalhado do domínio em questão.

2.6 Tratamento da Incerteza e Imprecisão na Medicina

Para medir a incerteza é necessário um formalismo, o qual pode ser numérico ou simbólico [DEUTSCH et al., 1994].

O raciocínio em um diagnóstico envolve diversas atividades cognitivas, incluindo:

- Informação (conhecimento superficial);
- Reconhecimento de padrão;
- Resolução de problemas;
- Tomada de decisão;
- Tratamento de incerteza e
- Empatia.

O conhecimento do raciocínio de diagnósticos feitos por seres humanos é baseado em experimentos psicológicos genéricos sobre o raciocínio e em estudos do próprio processo de diagnóstico [BERNER, 1998].

O raciocínio médico geral inclui elementos do conhecimento declarativo e comportamental. O conhecimento declarativo contém fatos sobre os diagnósticos, investigações, drogas, processos psicológicos e outros aspectos da medicina considerados independentemente de algum problema médico particular. O conhecimento comportamental ou processual específica como resolver problemas e como tomar decisões. Resolução de problemas clínicos envolve execução de tarefas médicas diferentes, tais como [DEUTSCH et al., 1994]:

- Diagnóstico dos achados observados;
- Explicação do fenômeno causal (conhecimento profundo) e
- Predição das condições do paciente.

Para investigar a tarefa intelectual complexa do diagnóstico clínico, muitos pesquisadores [ELSTEIN et al., 1978], [KASSIRER et al., 1978] têm usado métodos comportamentais que combinam análise de protocolo com introspecção. Estes métodos são importantes, pois muitas vezes nem os próprios especialistas, ou outros, são capazes de entender e explicar o motivo, o conhecimento, a hipótese diagnóstica e as estratégias envolvidas em uma tomada de decisão.

2.6.1 Formas de Representação do Raciocínio

Para simplificar a compreensão do raciocínio, do ponto de vista computacional, identificou-se alguns tipos de raciocínio:

- **Raciocínio dedutivo:** tenta-se provar uma hipótese através da prova de todas os componentes de sua condição. Exemplificando, para provar o diagnóstico de um paciente leva-se em conta a presença de todos os sintomas associados a ele [CASTILO et al., 1991].
- **Raciocínio abdutivo:** no raciocínio abdutivo, deseja-se encontrar todos os possíveis diagnósticos que podem ser responsáveis pelos sintomas observados [JOHNSON et al., 1985].
- **Raciocínio indutivo:** é o método para testar se uma hipótese é satisfatória para explicar toda evidência válida. No domínio médico, por exemplo, indução pode avaliar se uma hipótese diagnóstica particular é capaz de explicar todos os sintomas observados em um paciente [DEUTSCH et al., 1994].
- **Raciocínio probabilístico:** muitas partes do raciocínio médico são formulados em termos de probabilidade, tais como "Sintoma S é frequentemente associado com a doença D" ou em termos quantitativos "A probabilidade da ocorrência do sintoma S em um paciente com uma doença D é P" [DEUTSCH et al., 1994].

A probabilidade mede a frequência na qual um evento ocorre em uma população e reflete a crença do especialista que aquele evento ocorrerá novamente. A probabilidade é associada a um procedimento experimental, em uma variável randômica, no qual os resultados não podem ser preditos com certeza. As variáveis randômicas apresentam um conjunto de possíveis resultados. Os valores das variáveis podem ser um número real ou um número inteiro. As variáveis que resultam em um número real são chamados de contínuas e as que resultam em um número inteiro são chamadas de discretas. A ocorrência de um valor discreto de uma variável é denominado evento [DEUTSCH et al., 1994].

A probabilidade condicional utiliza a ocorrência de evidência(s), para se chegar a uma conclusão sobre uma hipótese diagnóstica, assim pode ser considerada uma forma de raciocínio probabilístico [NASSAR, 1998].

Os programas de diagnóstico diferencial baseados no teorema de Bayes [LEDLEY et al., 1959] usam a abordagem de construir uma matriz contendo as probabilidades de um dado sintoma, sinal etc., ser associado a uma doença, que pode ser resultado de um estudo estatístico em uma amostra de pacientes, em uma área de diagnóstico médico.

O teorema de Bayes fornece uma abordagem para calcular as probabilidades para cada diagnóstico, dado um conjunto de indicações. É um modo simples de combinar as probabilidades condicionais, produzindo uma probabilidade final.

Resumindo, o Teorema de Bayes, avalia a probabilidade da CAUSA dado o EFEITO.

- **Raciocínio baseado em casos (RBC):** a filosofia básica deste tipo de raciocínio é solucionar novos problemas pela adaptação de soluções que foram utilizadas em problemas similares [HAMMOND, 1986].

A maior parte do conhecimento médico é experimental e deriva de um grande número de casos clínicos onde os achados, os diagnósticos, as terapias utilizadas e seus efeitos no diagnóstico do paciente podem ser registrados e armazenados [DEUTSCH et al., 1994].

No sistema baseado em casos, os novos fatos podem ser inseridos diretamente, implementando o paradigma do aprendizado ou através de exemplos tratados [BARRETO, 1997].

Os sistemas de RBC guardam cada nova solução, disponibilizando-as para resolução de futuros problemas. A utilização deste raciocínio se apóia em duas hipóteses: os problemas similares têm soluções similares e os problemas tendem a se repetir [LEAKE, 1996].

As entidades mais importantes envolvidas no processo de raciocínio e de armazenamento de conhecimento de um sistema de RBC são os casos e a base de casos. O caso representa uma experiência ou a interpretação de uma experiência e a base de casos consiste num conjunto de casos e o procedimento de acesso a estes casos [KOLODNER, 1993].

2.7 SHELL em Sistema Especialista

Na evolução da IA, surgiram programas genéricos, denominados *shells*, que permitem trabalhar com diferentes bases de conhecimento, usando um mesmo sistema, através da adição de novos conhecimentos [SHORTLIFFE, 1990]. Essas ferramentas permitem representar o conhecimento, prover o mecanismo de inferência para a resolução do problema e as interfaces de comunicação com o EC e o usuário. A utilização de *shells* no desenvolvimento de SE reduz consideravelmente o trabalho de implementação de um sistema.

A seguir a descrição dos dois *shells* utilizados neste trabalho:

- **Sinta**¹²: Este *shell* foi desenvolvido no Laboratório de IA (LIA), pelo Grupo SINTA (Sistemas INTeligentes Aplicados), da Universidade Federal do Ceará e da Universidade Estadual do Ceará (1995 - 1997). Ainda em versão experimental. O *shell* SINTA é uma ferramenta computacional que permite a geração de sistemas especialistas. Esta ferramenta utiliza o modelo de representação do conhecimento baseado em regras de produção e probabilidades. Tem como objetivo principal simplificar o trabalho de implementação de sistemas especialistas através do uso de uma máquina de inferência compartilhada, da construção automática de telas e menus, do tratamento probabilístico das regras de produção e da utilização de explicações sensíveis ao contexto da BC modelada.
- **Netica**¹³: Sistema desenvolvido pela *Norsys Software Corp.*, Vancouver, BC Canadá, 1990. O Netica é um *shell* computacional para implementação de redes de decisão e crença. O Netica é composto pela parte qualitativa, que são as variáveis e seus valores e quantitativa, tabelas caracterizadas por coeficientes de probabilidades associados aos valores das variáveis.

¹² <http://www.lia.ufc.br>, 01/04/2000.

¹³ <http://www.norsys.com>, 15/05/2000.

Capítulo 3

Domínio da Aplicação

Neste capítulo descreve-se o Domínio da Aplicação referente ao TMO e à técnica do transplante. Será demonstrado também, o procedimento de seleção do paciente com indicação de transplante e os requisitos do sistema.

3.1 Leucemia Mielóide Crônica

O diagnóstico de leucemia mielóide (mielocítica, granulocítica) crônica apresenta uma desordem mieloproliferativa clonal de uma célula tronco hematopoética pluripotente com uma anormalidade citogenética específica, o cromossomo (Ph+) [SILVER et al., 1999]. A LMC representa cerca de 20% de todas as leucemias, com uma incidência anual de 1/100.000 pessoas na população geral [GUNZ, 1977]. A LMC é caracterizada pela fase crônica que apresenta uma duração média de 3 a 5 anos quando tratada com agentes convencionais e pela fase acelerada ou aguda com aproximadamente 3 a 6 meses de duração [SILVER et al., 1999].

O STMO faz transplantes para diversos diagnósticos [CHAMPLIN, 1990], mas o diagnóstico com o maior número de pacientes encaminhados é a LMC [SILVER et al., 1999]. Atualmente, o diagnóstico de LMC, segundo avaliação do BD dos pacientes pré-transplante, apresenta mais de 30% dos candidatos da fila de espera do STMO.

3.2 Transplante de Medula Óssea

A medula óssea é a parte interna dos ossos, constituída por um tecido esponjoso mole, onde são produzidas as células sangüíneas. É nela que o organismo produz praticamente todas

as células do sangue, a partir das células tronco hematopoéticas. Estas células têm a propriedade de auto renovação e também de, através da divisão celular e diferenciação, formar as linhagens celulares, que vão dar os elementos sangüíneos periféricos. Estes elementos, os glóbulos vermelhos (eritrócitos ou hemácias), os glóbulos brancos e as plaquetas, são continuamente renovados e a medula óssea é que se encarrega desta renovação [PARASKEVAS et al., 1998]. Trata-se portanto, de um tecido de grande atividade evidenciada pelo grande número de multiplicações celulares.

O TMO é uma terapia eficaz no tratamento de anemia aplástica, leucemias e outras deficiências hematológicas e imunodeficiências. Após o transplante o paciente pode desenvolver diversas complicações, podendo inclusive, haver reincidência da doença [CHAMPLIN, 1990]. Por este motivo, a cada ano, novas estratégias estão sendo introduzidas no tratamento [TRELEAVEN et al., 1992].

Três são as fontes de células tronco hematopoéticas utilizadas no transplante de medula óssea [CHAMPLIN, 1990], [PARASKEVAS et al., 1998]:

- **Alogênica** - obtida de um doador vivo aparentado, especialmente irmãos, ou não-aparentado. O TMO alogênico é utilizado para substituir a medula óssea do paciente com as células hematopoéticas normais do doador.
- **Singênica** - o doador de medula óssea é um irmão gêmeo idêntico.
- **Autóloga** - a medula óssea é retirada do próprio paciente. Após a coleta, a medula é tratada, devidamente criopreservada e oportunamente reinfundida no paciente.

3.2.1 Técnica do Transplante

A medula óssea é retirada das cristas ilíacas¹⁴ posteriores do doador, através de múltiplas punções com agulhas especiais, em um total de 10 a 15 ml de medula óssea por quilograma de peso do paciente [THOMAS et al., 1970]. Após a coleta, utilizando-se heparina como anticoagulante, a medula óssea, é filtrada para que sejam retiradas espículas ósseas e grumos de gordura [THOMAS et al., 1970]. Depois deste procedimento a mesma é transferida para bolsas secas de transfusão e injetada pela via intravenosa do paciente, após o regime de condicionamento [BUSCHEL et al., 1989]. No regime de condicionamento a medula óssea do paciente é tratada para receber a medula óssea do doador [TABAK, 1991].

¹⁴ crista ilíaca: A faixa circunferencial compreendida entre a base do tórax e o ápice da região pélvica é conhecida na terminologia corrente como "cintura" ou osso da bacia.

As células injetadas vão circular na corrente sangüínea e se implantar na medula óssea. Começa então um processo de recuperação hematológica do paciente [TRELEAVEN et al., 1992].

É importante ressaltar que os resultados do transplante são variáveis, dependendo da fase da doença em que o transplante é realizado, da idade do paciente, da compatibilidade do doador e da condição clínica do paciente [LEE et al., 1998].

3.2.2 Sistema HLA

A tipificação do antígeno leucocitário humano (HLA, abreviação em inglês) é um exame utilizado na identificação do doador para transplante. O complexo principal de histocompatibilidade (CPH), HLA, está localizado no braço curto do cromossomo 6 [DUPONT et al., 1994]. O CPH pode ser dividido em 3 regiões: região classe I, onde estão localizados os *loci* A, B e C, classe II, para os *loci* DR, DQ e DP e a classe III [DUPONT et al., 1994].

As primeiras tentativas de transplantes em seres humanos não foram bem sucedidas devido às complicações, basicamente rejeição da medula transplantada, relacionadas à incompatibilidade genética entre paciente e doador [ORTEGA et al., 1996]. Na década de 60 foram identificados os antígenos do sistema HLA, permitindo assim, que os primeiros transplantes de medula óssea fossem realizados em pacientes utilizando doador com antígenos HLA idênticos [ORTEGA et al., 1996].

A herança genética segue o padrão mendeliano, ou seja, um cromossomo é herdado do pai e outro da mãe e a chance de dois irmãos apresentarem compatibilidade completa é 25% [DUPONT et al., 1994].

O doador ideal é aquele que apresenta os 6 antígenos HLA idênticos, sendo 2 no *locus* A, 2 no *locus* B e 2 no *locus* DRB1 [DUPONT et al., 1994]. Em casos excepcionais o TMO pode ser realizado com um antígeno incompatível se não houver doador totalmente compatível [DUPONT et al., 1994]. Apesar da incidência de rejeição, doença do enxerto contra hospedeiro e outras complicações infecciosas serem consideravelmente maiores, a sobrevida global é semelhante àquela observada em pacientes totalmente compatíveis.

Na ausência de doador familiar compatível, existe a possibilidade do transplante alogênico ser realizado utilizando-se doador não familiar com HLA totalmente compatível [CHAMPLIN, 1990]. Por causa do polimorfismo do sistema HLA, é necessário a criação de registros internacionais de doadores voluntários de medula óssea possibilitando a busca de

doadores não aparentados [CHAMPLIN, 1990]. Quanto maior o número de doadores maior será a chance de encontrar um doador HLA compatível.

3.2.3 Seleção do Paciente no STMO

Foi verificado no BD pós-transplante que no período de outubro de 1979 até dezembro de 1982, o STMO realizou 15 transplantes (Tabela 3.1). Os especialistas afirmam que não havia uma fila de espera, pois à medida que o paciente era encaminhado ao STMO e o diagnóstico confirmado o transplante era realizado de acordo com a disponibilidade de leitos no serviço.

Continuando a análise do BD pós-transplante, verificou-se que a partir de 1983, o número de pacientes encaminhados ao serviço aumentou sendo necessário um controle da fila de espera. Foi também neste período que o STMO começou receber pacientes com os diagnósticos de LMC e Anemia de Fanconi. Nesta época, os especialistas afirmam que os critérios de seleção eram definidos segundo a literatura. A Tabela 3.1 mostra o número de transplantes de acordo com os tipos diagnósticos no período de 1979-1990. Estes dados foram obtidos a partir do BD dos pacientes pós-transplante do STMO.

Tabela 3.1 Transplantes realizados no STMO (1979-1990)

| Diagnóstico \ Período | Ano | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1979-1982 | 1983 | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 |
| AAS | 8 | 11 | 11 | 11 | 12 | 14 | 13 | 13 | 17 |
| LLA | 6 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 | 5 | 0 |
| LMA | 1 | 3 | 5 | 3 | 1 | 6 | 6 | 5 | 9 |
| Anemia de Fanconi | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 1 | 2 |
| LMC | 0 | 4 | 3 | 5 | 1 | 6 | 10 | 9 | 19 |
| Outros | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 4 | 1 | 5 |
| Total | 15 | 23 | 23 | 25 | 16 | 27 | 39 | 34 | 52 |

AAS: Anemia Aplástica Severa; LLA: Leucemia Linfóide Aguda; LMA: Leucemia Mielóide Aguda; LMC: Leucemia Mielóide Crônica.

A partir de 1991, o número de pacientes transplantados praticamente dobrou (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 Transplantes realizados no STMO (1991-31/10/2000)

| Diagnóstico \ Período | Ano | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
| AAS | 28 | 28 | 24 | 22 | 17 | 30 | 26 | 23 | 21 | 18 |
| LLA | 23 | 27 | 18 | 27 | 23 | 18 | 26 | 24 | 15 | 15 |
| LMA | 9 | 10 | 14 | 18 | 15 | 7 | 15 | 7 | 3 | 4 |
| Fanconi | 5 | 6 | 5 | 7 | 8 | 14 | 7 | 7 | 6 | 3 |
| LMC | 4 | 7 | 6 | 14 | 10 | 8 | 8 | 7 | 12 | 12 |
| Outros | 3 | 4 | 3 | 6 | 7 | 4 | 6 | 7 | 3 | 10 |
| Total | 72 | 82 | 70 | 94 | 80 | 81 | 88 | 75 | 60 | 62 |

Em 1990 foi desenvolvido e implantado um BD pré-transplante ainda em operação. O recrutamento do paciente para o programa pré-transplante em LMC envolvia alguns critérios gerais de exclusão e critérios especificados por Tutschka [TUTSCHKA, 1987].

Existe também um BD de pacientes já transplantados desenvolvido em meados de 80 e vem sendo aprimorado conforme as necessidades do STMO.

Atualmente, a fila de espera para transplante é definida no início de cada mês. Normalmente, o médico responsável pela internação dos pacientes solicita à secretária responsável pelo gerenciamento do BD a lista dos pacientes separados de acordo com o diagnóstico. A ordenação da fila de espera dos pacientes pode diferir de um médico para outro de acordo com critérios subjetivos (aspecto social, aspecto cultural, análise de fatores de risco e outros). Esta fila de espera mensal não é definitiva, pois a partir do momento que um paciente em caráter de urgência fica pronto para transplante ele terá prioridade sobre os demais. Um paciente é transplantado em caráter de urgência quando, por exemplo, no caso de um paciente com AAS ou por um paciente com doador não aparentado ou ainda, por um outro diagnóstico considerado grave e que esteja aguardando transplante há bastante tempo. As informações descritas neste parágrafo foram obtidas através de entrevistas e acompanhamentos das rotinas de encaminhamento desde o primeiro contato do paciente com o STMO até o momento do transplante.

A seguir um gráfico demonstrativo da experiência do STMO em TMO alogênico de acordo com o diagnóstico (Figura 3.1). Estas informações foram extraídas do BD pós-transplante, totalizando 1023 pacientes (período de 1979 a 11/2000).

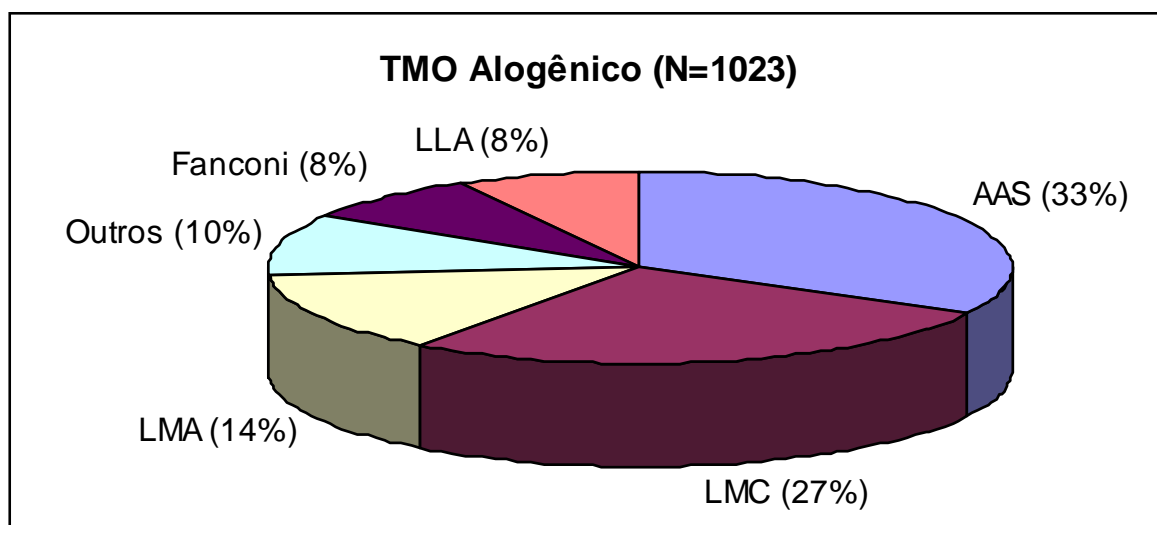


Figura 3.1 TMO alogênico realizado no STMO (1979-11/2000)

3.2.4 Encaminhamento de Pacientes ao STMO

O paciente deverá ser encaminhado ao STMO pelo médico responsável do encaminhamento de pacientes com os seguintes requisitos:

- Ficha de encaminhamento (Anexo C);
- Relatório médico detalhado;
- Resultados dos exames: citogenética, biópsia, HLA, hemograma do diagnóstico;
- Lâmina do diagnóstico.

O médico do STMO responsável pelos encaminhamentos recebe o material enviado pelo médico que encaminhou o paciente e avalia a necessidade de agendar consultas e exames clínicos e laboratoriais no Hospital de Clínicas-UFPR.

Uma vez confirmado o diagnóstico com indicação de transplante alogênico, serão requisitados exames para verificar se o paciente possui doador.

A estrutura geral do encaminhamento médico do paciente até a definição do tratamento a ser seguido pelo paciente no STMO pode ser visto na Figura 3.2. Esses módulos não foram todos implementados, mas foram modelados com o objetivo de conhecer as reais necessidades dos profissionais, para que fosse possível levantar os requisitos do sistema e dos módulos a serem definidos e implementados.

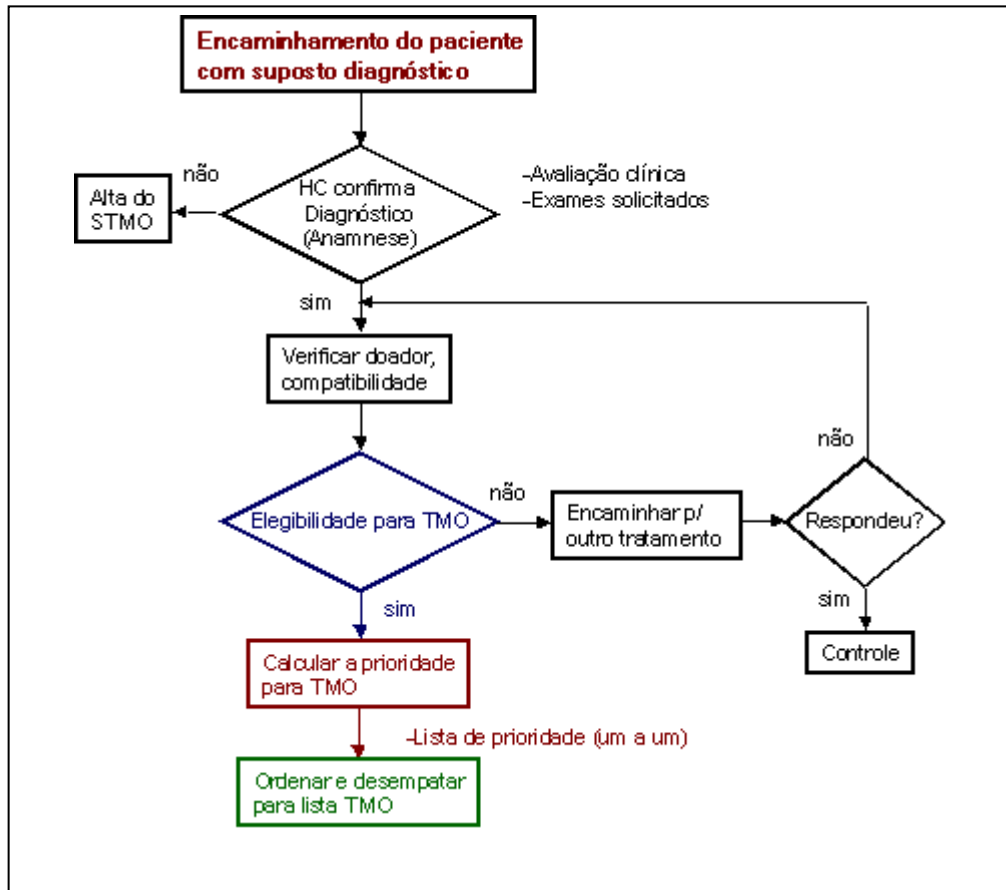


Figura 3.2 Procedimentos de abordagem de um paciente encaminhado ao STMO

3.3 Requisitos do Sistema

Relembrando, o objetivo principal deste trabalho é desenvolver um SE para auxiliar os médicos a selecionar criteriosamente os pacientes a serem transplantados no STMO.

A rotina do encaminhamento médico do paciente ao STMO deverá ser eficiente e dinâmica, devido a grande quantidade de pacientes encaminhados ao serviço. O paciente deverá ser examinado e encaminhado a ações terapêuticas ou de urgência, se necessário. Por este motivo o sistema deve atender os seguintes requisitos:

- Apresentar o conhecimento sobre o assunto específico: diagnósticos e tratamentos;
- Conter informações relevantes e realmente necessárias para o processo de tomada de decisão do médico do STMO;
- Classificar os diagnósticos caracterizados pela situação clínica do paciente;
- Oferecer respostas compatíveis com o processo de raciocínio utilizado pelo médico, e conseqüentemente pelo sistema.

Capítulo 4

Proposta do Sistema

A principal motivação para este projeto de pesquisa é a necessidade de tornar mais eficiente o método usado pelos médicos para determinar a elegibilidade e a prioridade de candidatos ao TMO [FEIGENBAUM, 1988], [RABUSKE, 1995], [FIESCHI, 1987].

Com base nos requisitos do sistema (Seção 3.3), a proposta para desenvolver o sistema envolverá as seguintes etapas:

- Modelagem do sistema;
- Aquisição do conhecimento;
- BC para elegibilidade;
- BC para prioridade;
- Representação do conhecimento para elegibilidade;
- Representação do conhecimento para prioridade.

4.1 Modelagem do Sistema

Relembrando, o objetivo deste trabalho é indicar qual paciente fará transplante primeiro. Isto foi feito através da análise da rotina do encaminhamento médico do paciente até a determinação da posição na fila do TMO. Esta determinação envolve dois processos:

- Determinar se o paciente tem ou não indicação para transplante;
- Determinar, dos pacientes que têm indicação de transplante, quem tem a maior prioridade de transplante.

Portanto, a modelagem geral do sistema permitiu identificar a necessidade de dois sistemas especialistas: um SE para auxiliar na escolha do paciente que tem ou não indicação

para TMO, denominado elegível, e um SE para auxiliar na escolha do paciente que tem a maior indicação de transplante, denominado prioritário.

4.1.1 Modelagem para Elegibilidade

A Figura 4.1 representa a visão geral do Sistema de Auxílio à Elegibilidade. Os módulos implementados são: Anamnese do paciente com o diagnóstico de LMC e a base de conhecimentos.

Regras de produção foram utilizadas como forma de representação do conhecimento do sistema e o encadeamento para frente (*forward chaining*) como forma de inferência, onde o motor de inferência analisa os fatos sequencialmente aplicando as regras até que uma conclusão seja encontrada. A conclusão neste caso é determinar se o paciente está apto ou não para o TMO.

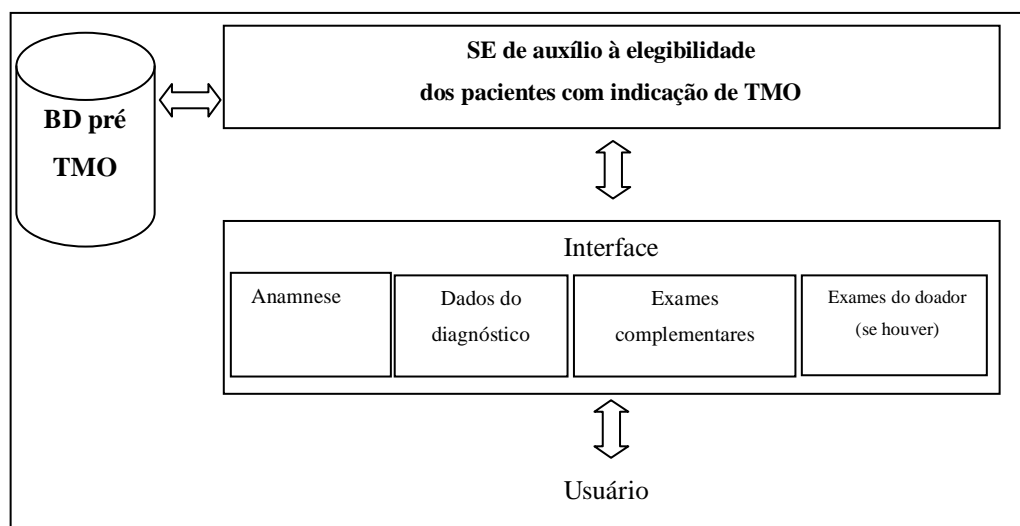


Figura 4.1 Representação do SE para elegibilidade

4.1.2 Modelagem para Prioridade

Após o sistema apresentar os pacientes eleitos para TMO deve-se determinar qual paciente é prioritário.

O Sistema de Auxílio à Prioridade está representado na Figura 4.2.

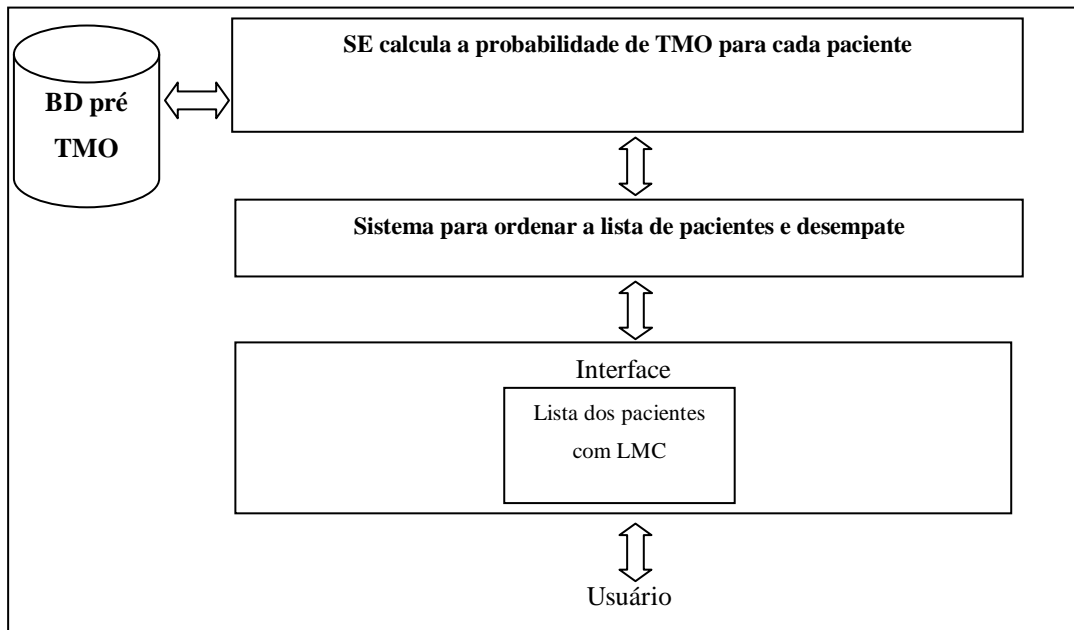


Figura 4.2 Representação do SE para prioridade

Para implementar a BC foi escolhido o diagnóstico de LMC, pois apresenta os critérios de elegibilidade bem definidos de acordo com a literatura [SILVER et al., 1999]. A LMC apresenta também o maior número de pacientes na fila do STMO, o que dificulta ainda mais o processo para determinar a prioridade.

4.2 Aquisição do Conhecimento

Na AC todas as variáveis e critérios necessários para determinar a elegibilidade e prioridade dos pacientes com diagnósticos de LMC foram cuidadosamente revisados. Nesta fase, o BD dos pacientes que estão aguardando transplante foi remodelado de acordo com os critérios de elegibilidade e prioridade levantados neste estudo. Estas variáveis e critérios foram definidos através de entrevistas com os especialistas [TZAFESTAS, 1997], através de pesquisa bibliográfica e de análises feitas no BD dos pacientes já transplantados (casuística do STMO).

Inicialmente, foram definidas as variáveis e critérios de elegibilidade. Nesta fase foi verificado qual a situação clínica da LMC apresenta a maior probabilidade de sucesso no transplante. Após avaliar os pacientes com indicações de transplante, foram avaliados outras variáveis relevantes na decisão de elegibilidade: tipo de doador, compatibilidade HLA, estado clínico do paciente, idade e resultados de exames.

Após a definição das variáveis foram levantados os critérios (valores das variáveis) que satisfazem as condições de elegibilidade.

Na AC para prioridade também foram definidas as variáveis e os critérios, a parte qualitativa de um protocolo clínico. Para definir a parte quantitativa foi utilizado o BD pós-transplante que apresenta o conhecimento e a experiência adquirida pelo STMO desde 1979, incluindo a literatura e a experiência dos especialistas.

4.3 Base de Conhecimento para Elegibilidade

A determinação da elegibilidade para TMO é baseada em critérios específicos de inclusão e exclusão, nos quais os pacientes são julgados elegíveis ou não de acordo com o protocolo terapêutico.

A BC foi construída usando critérios gerais para TMO e critérios específicos em LMC. Todas as informações do paciente encaminhado ao STMO é registrado no BD pré-TMO. A Tabela 4.1 mostra as variáveis e seus possíveis valores que serão avaliadas na elegibilidade para o diagnóstico de LMC.

Uma única variável pode receber vários valores em uma única consulta ao sistema, chamadas de multivaloradas (tipo), ou ainda, elas podem ter apenas uma instanciação (univalorada)¹⁵. Então, na Tabela 4.1, as variáveis do tipo univariada aceitam apenas um valor dentre as opções.

¹⁵ Notação utilizada pelo Shell Sinta.

Tabela 4.1 Variáveis para o diagnóstico de LMC considerados no encaminhamento do paciente.

| Variáveis | Tipo | Valores |
|----------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Situação clínica da doença | Univariada | 1ª Fase Crônica (FC1) 2ª Fase Crônica (FC2) >FC2 1ª Fase Acelerada (FA1) > FA1 ? (não determinada) |
| Duração da doença | Numérica | 0- ∞ meses |
| Idade | Numérica | 0- ∞ anos |
| Tipo do doador | Univariada | Irmão Mãe Pai Outro familiar Não aparentado ? (não determinado) |
| <i>Karnofsky/Lansky</i> | Numérica | 0-100% |
| Compatibilidade HLA | Univariada | Totalmente compatível (6/6) Uma incompatibilidade no <i>locus</i> A (5/6A) Uma incompatibilidade no <i>locus</i> B (5/6B) Uma incompatibilidade no <i>locus</i> DR (5/6DR) Duas incompatibilidades (4/6) Incompatível ? (não determinado) |

>**FC2**: Situação clínica mais avançada (3ª Fase Crônica, 4ª Fase Crônica etc.); >**FA1**: Situação clínica mais avançada (2ª Fase Acelerada, 3ª Fase Acelerada etc.).

Os pacientes que serão eleitos para TMO alogênico devem satisfazer os critérios descritos na Figura 4.3.

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>a) Critérios gerais para TMO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado geral do paciente (baseado na escala de Karnofsky e Lansky -Anexo D) $\geq 70\%$; • Paciente e doador HIV negativo; • Paciente e doador devem apresentar hepatite viral B e C inativos; • Paciente e doador não grávidas; • Doador pode ser submetido à anestesia. <p>a) Critérios específicos para TMO alogênico em LMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doador relacionado <ul style="list-style-type: none"> • Idade ≤ 55 anos; • Situação clínica: FC1 ou FC2 ou FA1; • HLA: totalmente compatível ou incompatível em apenas 1 locus; • Doador não relacionado <ul style="list-style-type: none"> • Idade ≤ 50 anos; • Situação clínica: FC1 ou FC2; • HLA: totalmente compatível. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Figura 4.3 Critérios de elegibilidade para TMO alogênico em LMC

O item “a” da Figura 4.3 apresenta os critérios gerais para o TMO independente do diagnóstico do paciente. No item “b” desta figura estão os critérios específicos do diagnóstico de LMC segundo o regulamento técnico do Ministério da Saúde [BRASÍLIA, 1999] (Anexo E). Os critérios de elegibilidade para os outros diagnósticos também podem ser encontrados na mesma regulamentação técnica.

4.4 Base de Conhecimento para Prioridade

A avaliação para construção da BC para prioridade de transplante foi realizada em duas etapas: parte qualitativa e parte quantitativa.

Parte Qualitativa

Nesta etapa foram levantadas as variáveis e os valores (critérios) para o diagnóstico de LMC. As variáveis e valores estão ilustrados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 Variáveis e valores do diagnóstico de LMC.

| Variáveis | Tipo | Valores |
|----------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Situação clínica da doença | Univariada | FC1 FC2 FA1 |
| Duração da doença | Numérica | 0- ∞ meses |
| Idade | Numérica | 0-55 anos |
| Tipo do doador | Univariada | Irmão Mãe Pai Outro familiar Não aparentado |
| <i>Karnofsky/Lansky</i> | Numérica | 70-100% |
| Compatibilidade HLA | Univariada | Totalmente compatível (6/6) Uma incompatibilidade no locus A (5/6A) Uma incompatibilidade no locus B (5/6B) Uma incompatibilidade no locus DR (5/6DR) |

Parte Quantitativa

Nesta etapa foram obtidos os valores de probabilidade condicionais e *a priori* dos valores levantados do BD pós-transplante do STMO.

As análises foram obtidas do BD pós-transplante do STMO e comparados com a literatura. O estudo permitiu definir em que condições o paciente apresenta melhor probabilidade de sucesso no transplante.

O BD pós-transplante foi analisado com o auxílio do método *Kaplan Meier* [KAPLAN et al., 1958] para determinar quais valores seriam utilizados para submeter os pacientes ao TMO, levando em consideração suas características individuais. O *software* utilizado para estas análises foi o *GraphPad Prism 2.0*¹⁶.

A seguir serão demonstradas como foram feitas algumas análises através de alguns exemplos.

A Figura 4.4 exemplifica as análises realizadas no BD do STMO para o diagnóstico de LMC para a variável situação clínica. Neste exemplo a sobrevida dos pacientes é maior em transplantes realizados na 1ª fase crônica que nas outras fases, considerando que “p” é significante se inferior a 0,05.

Analisando a Figura 4.4, conclui-se que os pacientes transplantados na 1ª fase crônica têm maior probabilidade de sucesso no transplante ($\pm 63\%$) que os pacientes transplantados em outras fases (2ª fase crônica e 1ª fase acelerada). Este resultado demonstra que a casuística do STMO é semelhante à literatura. Os melhores resultados em TMO têm sido obtidos quando o paciente está na 1ª fase crônica [SILVER et al., 1999]. Neste caso, as probabilidades foram calculadas diretamente do BD do STMO.

¹⁶ <http://www.graphpad.com>, 01/05/2000.

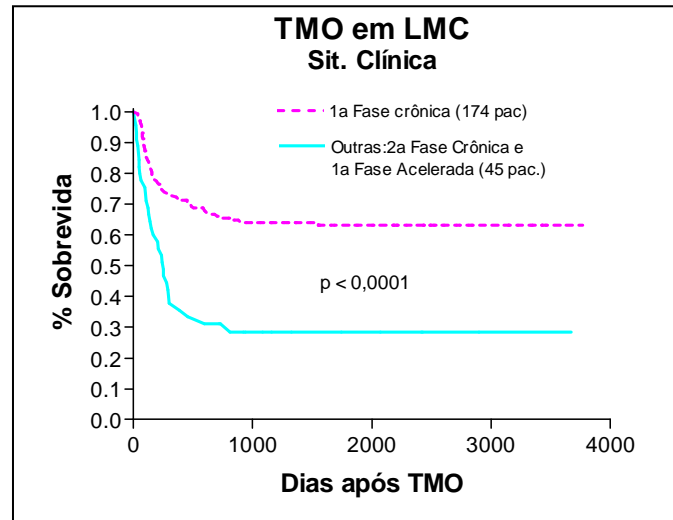


Figura 4.4 Sobrevida dos pacientes submetidos ao TMO em LMC de acordo com a situação clínica (1ª Fase crônica X Outras)

Os pacientes que realizaram transplantes com doadores HLA totalmente compatíveis também apresentaram bons resultados no STMO, apesar da amostragem dos pacientes que realizaram transplantes com HLA incompatíveis em 1 locus ser pequena (11 pacientes) (Figura 4.5). A literatura também confirma este resultado [SILVER et al., 1999].

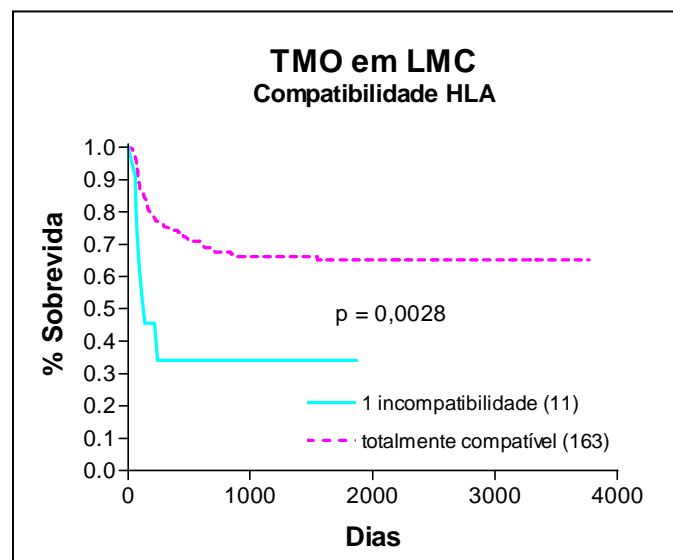


Figura 4.5 Sobrevida dos pacientes submetidos ao TMO em LMC de acordo com a compatibilidade HLA (1 incompatibilidade X totalmente compatíveis)

O resultado para a duração da doença apresentado na Figura 4.6 não apresentou significância estatística entre os pacientes que fizeram TMO com um ano, e mais de um ano

de diagnóstico. Ou seja, os resultados para os pacientes que fizeram transplante com 12 meses de diagnóstico foram semelhantes aos pacientes com mais de 12 meses de diagnóstico, ao contrário da literatura que diz que os melhores resultados têm sido para transplantes realizados entre 1 e 2 anos de diagnóstico [SILVER et al., 1999]. Esta discordância pode ser em função do STMO ter realizado poucos transplantes em LMC com menos de 1 ano de diagnóstico.

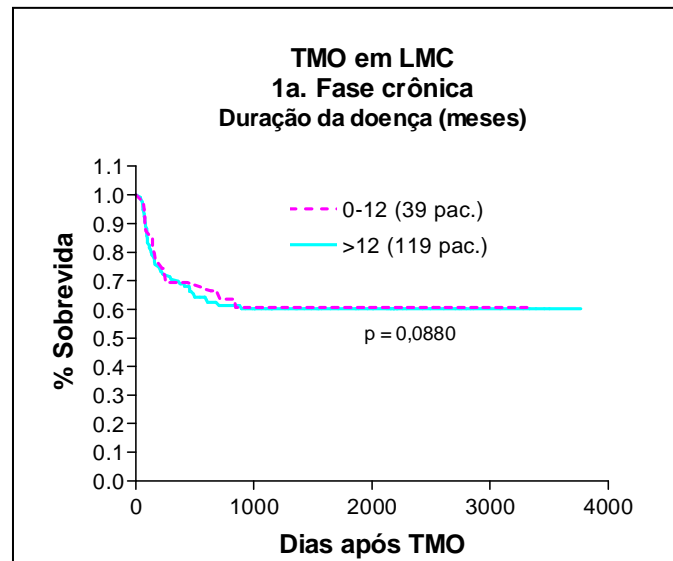


Figura 4.6 Sobrevivida dos pacientes submetidos ao TMO em LMC de acordo com a duração da doença (0-12 X >12 meses)

Concluindo esta fase, as variáveis que apresentaram resultados favoráveis de acordo com a literatura foram: *situação clínica*, *compatibilidade HLA* (Figura 4.4 e 4.5) e *índice de Karnofsky/Lansky*. As variáveis: *duração da doença*, *idade do paciente* e *tipo de doador* não apresentaram diferença estatística, mas à medida que novos pacientes são incluídos no estudo novas análises podem ser efetivadas com o intuito de encontrar significância estatística para estas variáveis.

Assim, parte do BD do STMO foi utilizado como conjunto de treinamento, no caso das variáveis que apresentaram significância estatística. O cálculo dos valores de probabilidades das variáveis que não apresentaram significância estatística foi baseado na experiência dos especialistas do STMO e na literatura.

4.5 Representação do Conhecimento para Elegibilidade

A BC para os critérios de elegibilidade foi desenvolvida no *shell Expert Sinta*, já descrito na Seção 2.7, através de regras de produção. A construção da BC é de fácil manutenção, característica importante considerando que os critérios de elegibilidade não são definitivos.

A regras são analisadas seqüencialmente na forma de perguntas de acordo com os sinais e sintomas do paciente e o usuário deve escolher as alternativas oferecidas pelo sistema (Figura 4.7).

Figura 4.7 Investigação da elegibilidade do paciente

Se uma das condições não é satisfeita o sistema automaticamente informa que o paciente não tem indicação de transplante, caso contrário as perguntas são efetuadas até que todas sejam respondidas. No final, o sistema indicará se o paciente será ou não eleito para transplante.

Como já descrito, todos os pacientes considerados eleitos para TMO são incluídos na fila de espera, o próximo passo é a definição de qual paciente deverá ir para transplante primeiro.

4.6 Representação do Conhecimento para Prioridade

O SE desenvolvido foi baseado em redes Bayesianas. A RB realiza sua inferência, através da propagação de evidências utilizando a teoria da probabilidade e o teorema de Bayes

[D'AMBROSIO, 1990]. O teorema de Bayes faz a combinação entre as probabilidades condicionais, produzindo a probabilidade final.

Inicialmente foram criados os nós e os estados dos nós. Os nós são as variáveis e os estados dos nós são todos os valores possíveis de acordo com o BD do STMO (por exemplo o nó "TMO" apresenta os valores "sim" e "não") (Figura 4.8).

A Figura 4.8 mostra a RB com 7 nós (variáveis) com seus valores e probabilidades. O nó "TMO" apresenta os valores "sim" e "não" com a probabilidade condicional final e os outros nós representam as variáveis com seus critérios de sinais e sintomas da LMC avaliados para o TMO.

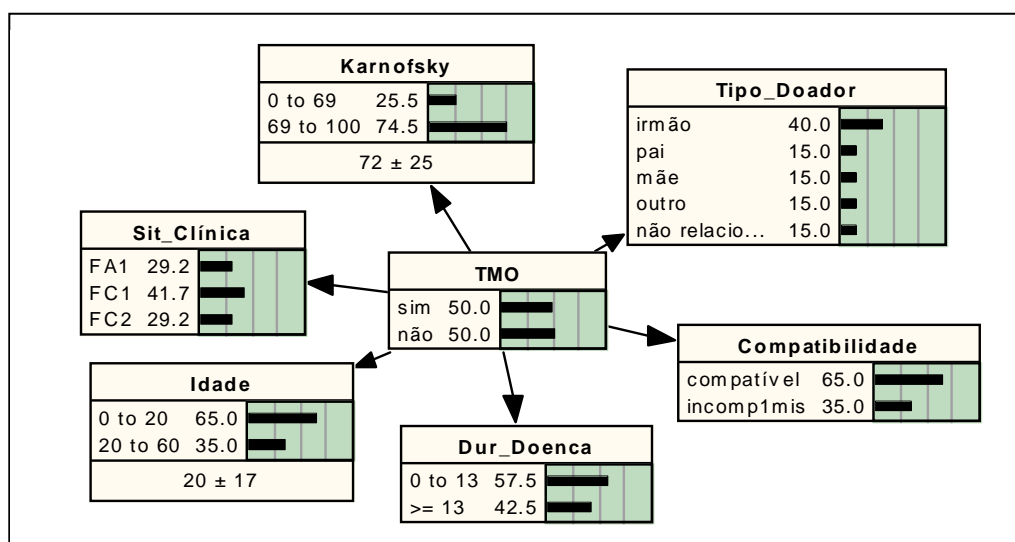


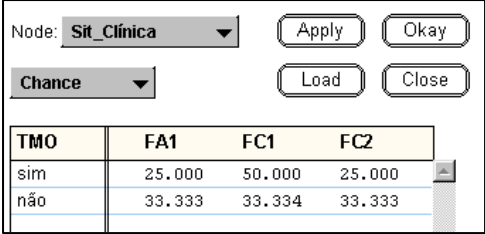
Figura 4.8 Critérios de prioridade para TMO alogênico em LMC

As probabilidades de cada valor no BD pré-transplante são os conjuntos de evidências conhecidos e que são os mesmos coeficientes dos nós apresentados na rede semântica (Figura 4.8). A probabilidade final do paciente dependerá do coeficiente de cada valor. No exemplo, o paciente tem entre 0 a 20 anos de idade, o valor do *Karnofsky* está entre 70 e 100 e assim por diante.

O Netica permite adicionar novos nós e novos estados dos nós de acordo com o BD através do Menu *Modify / Add Case File Nodes...* (Modificar / Adicionar nós do Arquivo de Casos ...).

Como demonstrado anteriormente algumas variáveis para prioridade apresentaram significância estatística. Neste caso as probabilidades condicionais foram obtidas automaticamente pelo Netica através de arquivo de casos (BD do STMO).

Onde a casuística do STMO apresentou diferença em relação a literatura foi necessário ajustar as probabilidades condicionais diretamente na TPC de acordo com a experiência dos especialistas e suas crenças e com base na literatura disponível. A Figura 4.9 mostra os valores na TPC para o nó "Sit_Clínica" e seus estados.



| TMO | FA1 | FC1 | FC2 |
|-----|--------|--------|--------|
| sim | 25.000 | 50.000 | 25.000 |
| não | 33.333 | 33.334 | 33.333 |

Figura 4.9 Exemplo de uma TPC para o nó e seus estados

A ordenação da fila dos pacientes ocorre segundo suas probabilidades. Havendo mais de um paciente com a mesma probabilidade, o critério de desempate adotado é o tempo que o paciente se tornou elegível para TMO, em conformidade com os especialistas do STMO.

Finalmente, será apresentado para o médico a lista dos pacientes de acordo com suas probabilidades de transplante. Estudos futuros permitirão que o usuário escolha a lista dos pacientes de acordo com o diagnóstico.

Capítulo 5

Avaliação do Sistema e Resultados

A hipótese a ser testada é se os resultados apresentados pelos sistemas especialistas atendem as expectativas dos usuários, os especialistas do STMO.

É importante mencionar que a avaliação do sistema, foi um processo demorado. Houve diversas reuniões entre o EC (Analista) e os usuários ou especialistas do STMO.

A seguir o ciclo que mostra a interatividade do EC com os especialistas na construção do Sistema Especialista (Figura 5.1).

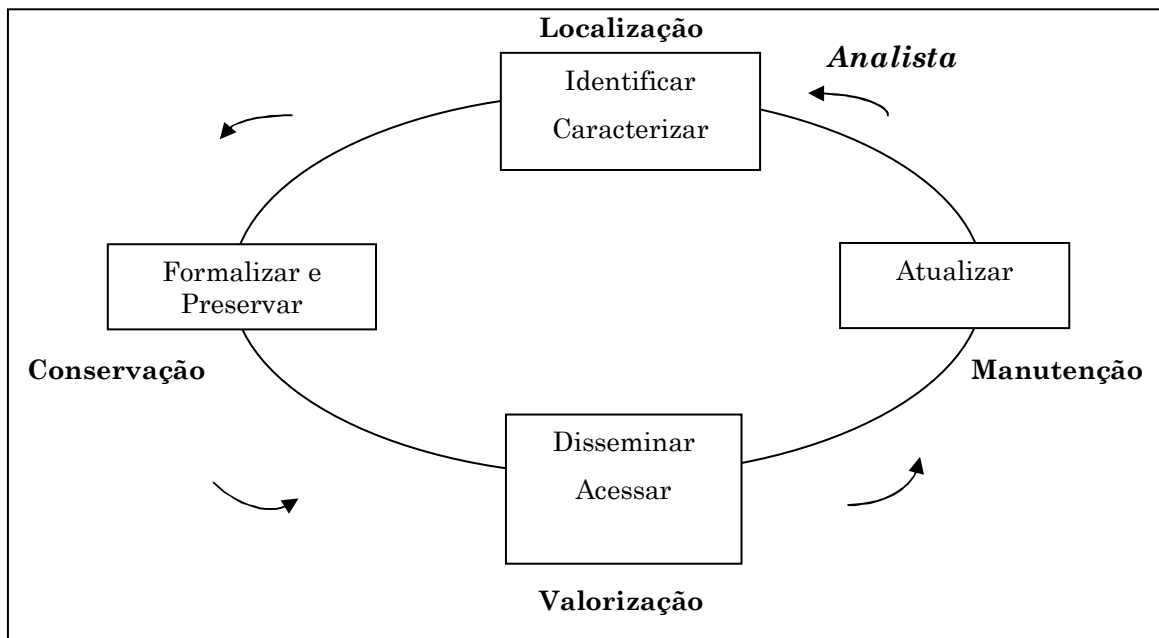


Figura 5.1 Ciclo da interatividade na gestão do conhecimento [GRUNSTEIN et al., 1996]

Detalhes da Figura 5.1 podem ser vistos a seguir:

- **Localização:** identificar e caracterizar onde estão os problemas relativos ao domínio da aplicação a ser abordado. Exemplificando, o STMO necessita resolver o problema da fila de espera dos pacientes que estão aguardando TMO;
- **Conservação:** formalizar e preservar o conhecimento. Após identificar e caracterizar o problema o EC deve definir o formato de representação, formalizá-lo e torná-lo persistente, criando uma base de conhecimento; Nesta fase, os conhecimentos são testados e avaliados.
- **Valorização:** permitir que os conhecimentos formalizados sejam efetivamente acessados; a disseminação pode ser feita através de tecnologias da informação (ex. acesso via *Web*);
- **Manutenção:** à medida que o SE é utilizado e avaliado a BC deve ser atualizada e enriquecida.

Deve-se salientar que os sistemas baseados em conhecimentos requerem constantemente a execução do ciclo: identificação, conservação, valorização e manutenção.

A avaliação do sistema foi realizada em duas etapas:

- Avaliação do SE para elegibilidade e
- Avaliação do SE para prioridade em TMO.

5.1 Elegibilidade

Para avaliação da elegibilidade, inicialmente será demonstrado como foi realizada a avaliação do sistema e a seguir, serão apresentados os resultados obtidos.

5.1.1 Avaliação do SE para Elegibilidade

Na avaliação do SE para elegibilidade foi feita a validação das informações contidas na BC identificando, através de vários testes, se as regras e soluções encontradas em relação às necessidades dos usuários e seus requisitos apresentavam os resultados esperados.

Para analisar a consistência das regras, foram testados exaustivamente todas as opções de sinais e sintomas dos pacientes disponíveis no sistema e verificadas se as respostas geradas pelo sistema estavam de acordo com o regulamento técnico do Ministério da Saúde [BRASÍLIA, 1999]; Os testes foram acompanhados pelos especialistas do STMO. Os sinais e sintomas dos pacientes e doadores são apresentados pelo sistema através de perguntas. Cada pergunta apresenta todas as respostas possíveis.

Os testes foram realizados até que todas as condições e respostas apresentadas pelo SE estivessem de acordo com o regulamento técnico para o diagnóstico de LMC e com os critérios gerais utilizados pelo STMO (Figura 4.3 na página nº 35). Todas as inconsistências encontradas foram eliminadas da BC.

Os testes finais da avaliação do desempenho do SE foram realizados utilizando o BD dos pacientes que estão aguardando transplante (pré-transplante). Os pacientes com o diagnóstico de LMC foram selecionados do BD pré-transplante e um especialista respondeu às perguntas apresentadas pelo SE de acordo com os sinais e sintomas de cada paciente do BD pré-transplante. As respostas dadas pelo SE indicaram quais pacientes eram elegíveis para transplante.

5.1.2 Resultados Apresentados na Avaliação do SE para Elegibilidade

No momento da primeira avaliação do SE para elegibilidade haviam 161 pacientes no BD pré-transplante, com diagnóstico de LMC aguardando transplante. Os 161 pacientes foram submetidos ao sistema para determinar a elegibilidade e obteve-se os resultados apresentados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 Resultados apresentados pelo SE para elegibilidade

| Resultado | Número de Pacientes | Motivo |
|-------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacientes elegíveis | 64 | Satisfazem todos os critérios de elegibilidade |
| Pacientes não elegíveis | 97 | Sem indicação: idade avançada ou situação clínica da doença avançada - 4 pacientes |
| | | Sem indicação: doador HLA incompatível - 34 pacientes |
| | | Sem indicação: HLA pendente - 59 pacientes |
| Total | 161 | |

Conforme consta na Tabela 5.1 o SE para elegibilidade apresenta um histórico de todos os dados fornecidos pelo usuário. O SE indica qual regra não foi satisfeita para os pacientes que não foram eleitos para transplante (motivo). Esta informação é importante para que o médico avalie os resultados e desta forma aceite ou não o motivo exposto. Desta forma também a interatividade entre o especialista e o SE é maior, o que agradou os usuários.

A próxima etapa é indicar prioridade dos 64 pacientes que foram elegíveis para o transplante alogênico.

5.2 Prioridade

Após a identificação dos pacientes elegíveis os dados destes pacientes devem ser submetidos ao SE de prioridade. Este sistema deve apresentar como resultado uma fila ordenada do maior para o menor, segundo um grau de prioridade.

A avaliação para prioridade foi feita comparando os resultados apresentados pelo SE com o padrão de referência apresentado pelos especialistas.

5.2.1 Teste de Confiabilidade

Para avaliar o grau de discordância entre os especialistas e os resultados apresentados pelo SE foi utilizado o teste de confiabilidade [FRIEDMAN et al., 1997]. Confiabilidade (*reliability* em inglês) é uma medida da qualidade de um padrão de referência. O estudo de confiabilidade pode ser utilizado para quantificar a concordância entre os especialistas que geraram o padrão de referência.

Quando um padrão de referência é gerado através da opinião do especialista, o padrão pode estar longe da perfeição ou de ser o "padrão ouro" [HRIPCSAK et al., 1999]. O padrão de referência deve ser de alta qualidade para medir o desempenho do sistema com precisão.

O teste de confiabilidade mede a reprodução ou a precisão de um resultado, o qual pode ser estimada com base na concordância entre os especialistas (padrão de referência) [HRIPCSAK et al., 1999]. Os especialistas, também chamados de juízes, determinam dentro de um grupo de casos de pacientes o *score* para cada caso. O padrão de referência é determinado através da melhor estimativa para a resposta correta de cada caso.

A seguir são apresentados os passos para o cálculo do teste de confiabilidade [FRIEDMAN et al., 1997]. Inicialmente, calcula-se a soma dos quadrados por paciente (SQP) e a soma dos quadrados por observadores (SQObs). Através da soma total dos quadrados (SQT) é possível calcular o erro da soma dos quadrados (SQR).

A soma dos quadrados por paciente é dada pela fórmula:

$$SQP = \sum_{i=1}^{n_i} \frac{\left(\sum_{j=1}^{n_j} x_{ij} \right)^2}{n_j} - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{n_j} x_{ij} \right)^2}{n_i \cdot n_j} \quad (5.1)$$

Os detalhes podem ser vistos a seguir:

$$\begin{aligned}
 SQP &= \sum_{i=1}^{n_i} n_j (\bar{x}_i - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^{n_i} n_j (\bar{x}_i^2 - 2\bar{x}\bar{x}_i + \bar{x}^2) = \sum_{i=1}^{n_i} n_j \bar{x}_i^2 - 2n_j \bar{x} \bar{x}_i + n_i n_j \bar{x}^2 = \\
 &= \sum_{i=1}^{n_i} n_j \bar{x}_i^2 - n_i n_j \bar{x}^2 = \sum_{i=1}^{n_i} n_j \left(\frac{\sum_{j=1}^{n_j} x_{ij}}{n_j} \right)^2 - n_i n_j \bar{x}^2 = \sum_{i=1}^{n_i} n_j \frac{\sum_{j=1}^{n_j} x_{ij}}{n_j} - n_i n_j \left(\frac{\sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{n_j} x_{ij}}{n_i n_j} \right)^2 = \\
 &= \sum_{i=1}^{n_i} \frac{\left(\sum_{j=1}^{n_j} x_{ij} \right)^2}{n_j} - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{n_j} x_{ij} \right)^2}{n_i n_j}
 \end{aligned}$$

n_i = número de pacientes e n_j = número de observadores (especialistas).

Da mesma forma:

$$SQObs = \sum_{j=1}^{n_j} \frac{\left(\sum_{i=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{n_j} - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{n_j} x_{ij} \right)^2}{n_i n_j} = \sum_{j=1}^{n_j} n_i \bar{x}_j^2 - n_i n_j \bar{x}^2 \quad (5.2)$$

$$\therefore SQT = \sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{n_j} x_{ij}^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{n_j} x_{ij} \right)^2}{n_i n_j} = \sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{n_j} x_{ij}^2 - n_i n_j \bar{x}^2 \quad (5.3)$$

O erro da soma dos quadrados é dado por:

$$SQR = SQT - SQP - SQObs \quad (5.4)$$

Finalmente, a confiabilidade é dada pela equação (5.5)

$$\rho = 1 - \frac{SQR / (n_i - 1)(n_j - 1)}{SQP / (n_i - 1)} \quad (5.5)$$

O resultado desta equação vai determinar se o SE apresenta confiabilidade. Quanto mais próximo de 1 for o valor da confiabilidade (ρ), mais confiável é o sistema.

5.2.2 Avaliação do Sistema Especialista para Prioridade

Para testar o sistema foram realizadas três avaliações. Para realização da análise do desempenho do sistema para a primeira avaliação foi utilizado um conjunto de amostras obtido da análise dos 64 pacientes considerados elegíveis para transplante. Os dados destes 64 pacientes foram submetidos ao SE e para cada paciente o SE apresentou um valor de probabilidade para transplante. O sistema ordenou a fila dos pacientes segundo a maior probabilidade. Pacientes com maior probabilidade têm maior indicação de transplante e então, o paciente com maior probabilidade será o primeiro paciente da fila e assim por diante. Para pacientes que apresentaram a mesma probabilidade foi utilizado como critério de desempate o tempo de espera na fila para transplante.

A mesma amostra dos 64 pacientes submetida ao SE, foi apresentada para 3 especialistas, para que os pacientes fossem ordenados. A amostra apresentada aos especialistas não continha os nomes dos pacientes, somente os critérios necessários para priorizá-los.

Em uma rápida análise da fila de espera dos pacientes ordenados pelos especialistas, individualmente, verificou-se que havia discordância entre eles. A organização da fila apresentada pelos especialistas e o SE pode ser vista no Anexo G. Através do teste de confiabilidade ficou evidente a discordância entre os próprios especialistas (Tabela 5.2, página 50).

Para a segunda avaliação foi decidido criar um padrão de referência, obtido através de um consenso entre os especialistas. Para obtenção do padrão de referência foram necessárias algumas interações com os especialistas do STMO. Inicialmente, foi adotado uma estratégia para a obtenção do padrão de referência. Cada especialista recebeu uma lista com 64 pacientes. Cada especialista deveria priorizar do primeiro ao último paciente da lista, de acordo com os critérios estabelecidos pela literatura e a casuística do serviço. Depois que cada especialista determinou o seu primeiro paciente da lista, foi comparado se este era o mesmo para todos. Quando o primeiro paciente tornou-se o consenso de todos os especialistas, eles passaram para o próximo paciente. O consenso entre os especialistas foi apresentado através de uma fila única, ordenando pacientes com maior prioridade para transplante.

Não foi possível determinar prioridade para os 64 pacientes da lista, então se optou por diminuir o número de pacientes para 36. A seleção dos 36 pacientes foi feita para aqueles que apresentavam a duração da doença menor ou igual a 30 meses. Aplicando o método *Kaplan Meier* [KAPLAN et al., 1958], concluiu-se que não há diferença estatisticamente significativa

para o critério duração da doença na casuística do STMO. Os resultados para pacientes que foram submetidos ao TMO com duração da doença até 30 meses foram os mesmos apresentados para a duração da doença maior que 30 meses (Figura 5.2). De acordo com os resultados do STMO não faz diferença submeter o paciente ao transplante com mais ou menos de 30 meses de duração da doença.

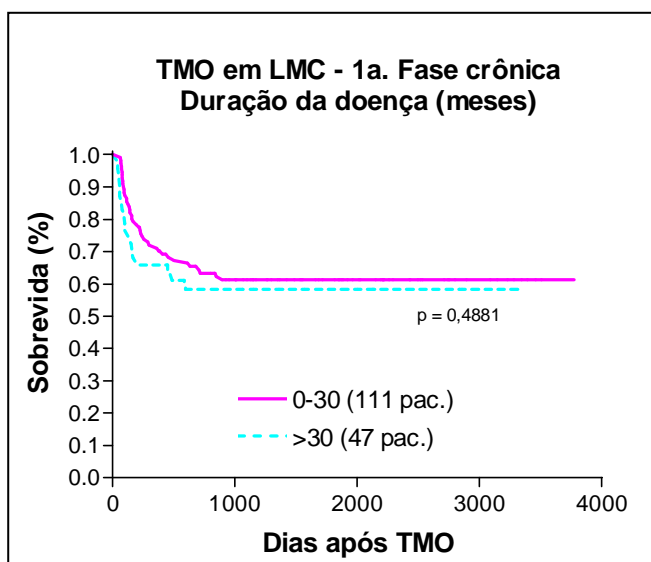


Figura 5.2 Sobrevivida dos pacientes submetidos ao TMO em LMC de acordo com a duração da doença (0-30 X > 30 meses)

É importante mencionar que a participação do EC nas interações com os especialistas para definir a fila limitou-se apenas as anotações das discussões e decisões apresentadas.

Como o resultado apresentado na segunda avaliação foi baixo, a BC foi ajustada e reavaliada (terceira avaliação).

5.2.3 Resultados das Avaliações do SE para Prioridade

Para medir o grau de concordância entre os especialistas foi aplicada a Equação 5.5. A mesma equação foi utilizada para avaliar o grau de concordância entre cada especialista e o SE. Os resultados da primeira avaliação são apresentados na Tabela 5.2.

Tabela 5.2 Resultados para prioridade – 1ª avaliação (análise de confiança).

| Juízes | Análise de confiança |
|-------------------------------|----------------------|
| Entre os 3 especialistas | -0,35 |
| Entre o Especialista 1 e o SE | 0,27 |
| Entre o Especialista 2 e o SE | -0,10 |
| Entre o Especialista 3 e o SE | 0,004 |

Segundo Friedman [FRIEDMAN et al., 1997] a melhor estimativa para o estudo de confiabilidade é 1,00. Valores aceitáveis de confiabilidade devem ser maiores ou iguais a 0,70. Na Tabela 5.2, o valor -0,35 mostra que os especialistas apresentaram discordância entre eles. O especialista 2 apresentou discordância com o SE e os especialistas 1 e 3 obtiveram um baixo grau de concordância. Um fato curioso é que o valor do estudo de confiabilidade (concordância) entre os especialistas, foi menor que entre os especialistas individualmente e o SE.

Após a determinação do padrão de referência foi feita a segunda avaliação. O teste de confiabilidade entre o padrão de referência e o SE foi 0,32. Como o valor do teste de confiabilidade da segunda avaliação foi baixo, foram feitos ajustes na base de conhecimento. A fila dos 36 pacientes com prioridade indicada pelos especialistas do STMO e pelo SE pode ser vista no Anexo H.

5.2.4 Ajustes na Base de Conhecimento

Segundo Hripcsak [HRIPCSAK et al., 1999], o teste de confiabilidade pode ser melhorado aumentando o número de juízes ou melhorando o grau de concordância entre os especialistas. Mesmo após um consenso entre os especialistas, o resultado apresentado entre o SE e o padrão de referência foi baixo.

Os ajustes foram feitos na parte qualitativa e na quantitativa. Após ajustes na BC (Figura 5.3) foram acrescentados novos valores na parte qualitativa para as variáveis idade, duração da doença e compatibilidade HLA (na RB os nós *Idade*, *Dur_doença* e *Compatibilidade* respectivamente). As probabilidades condicionais (parte quantitativa) foram ajustadas diretamente nas tabelas de probabilidade condicional para os valores das variáveis idade, duração da doença, compatibilidade HLA e tipo do doador. Como pode ser visto na Figura 5.3, a variável tipo do doador (nó Tipo_doador) só foi alterado na parte quantitativa.

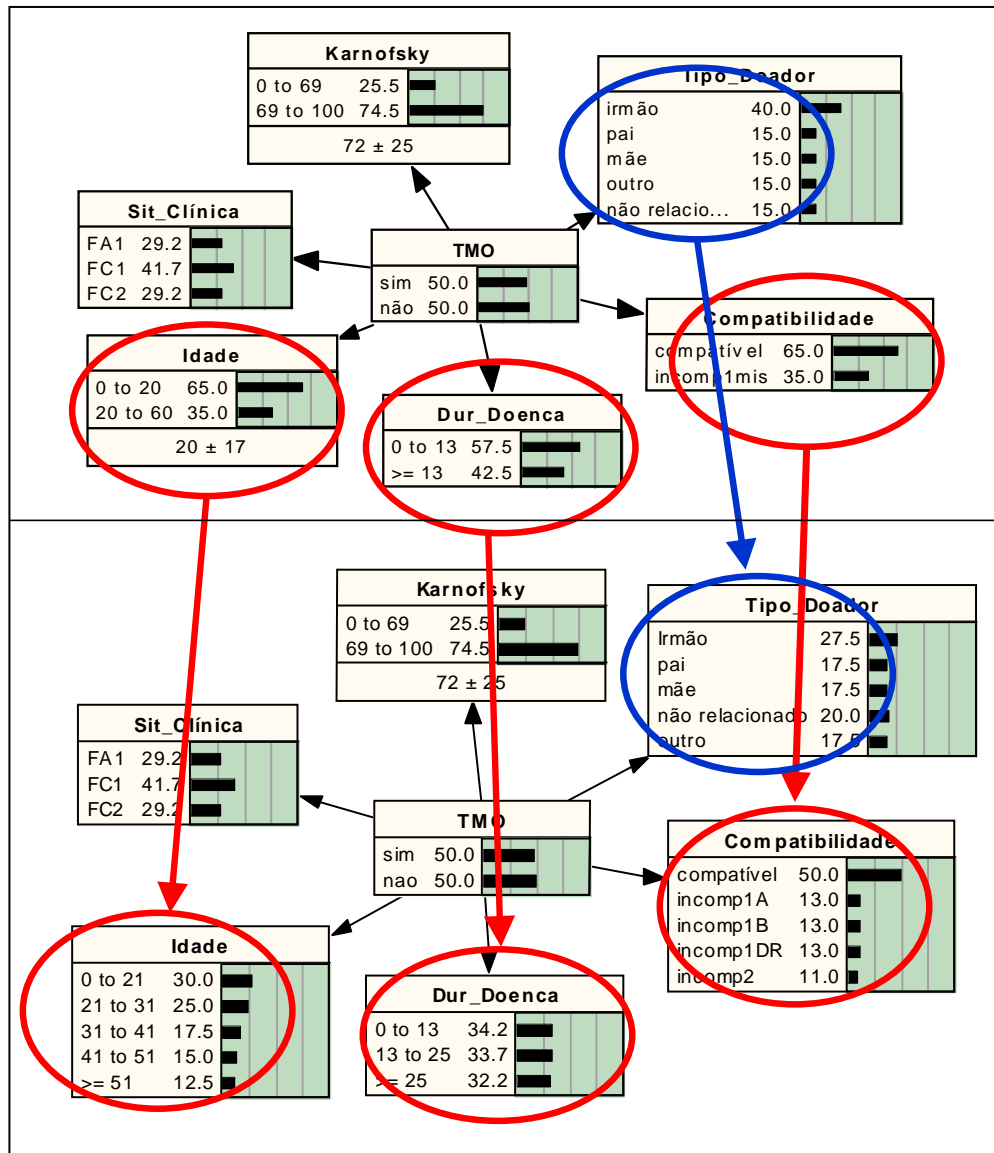


Figura 5.3 SE para prioridade após ajustes de acordo com os especialistas

5.2.5 Resultado da Avaliação do SE após Ajustes na Base de Conhecimento

Após ajustes da base de conhecimento, para a terceira avaliação, o resultado do teste de confiabilidade foi 0,97. A fila dos 36 pacientes com prioridade indicada pelos especialistas do STMO e pelo SE após ajuste da BC encontra-se no Anexo I.

Capítulo 6

Discussão

Como já foi visto no capítulo 1, o problema da fila de espera para o TMO no Brasil é uma realidade. Alguns países não apresentam fila de espera significativa para TMO como é o caso dos EUA. Os especialistas do STMO afirmam que os centros de transplantes nos EUA, aumentam o número de leitos quando o número de pacientes prontos para transplante aumenta. Por este motivo não existem trabalhos publicados na literatura relatando o problema específico de filas de espera para TMO.

No Brasil, um SE não resolve o problema da fila, mas ajuda o especialista a eleger e priorizar o paciente com indicação mais apropriada para TMO.

O SE ajuda também a identificar o momento certo para o transplante, melhorando potencialmente a qualidade de vida do paciente pré e pós-transplante. Identificar o melhor momento para o transplante fará com que o paciente fique menos tempo doente na fila e conseqüentemente será reduzido os custos do tratamento suportivo pré-transplante. O tempo de internação e as complicações dos pacientes transplantados também são reduzidos e os riscos da doença voltar são menores. Se a doença recair, o paciente deverá fazer outro transplante ou outro tratamento, implicando em custos e riscos adicionais, e comprometendo a qualidade de vida do paciente pós-transplante.

A adoção do SE permitirá a escolha do paciente de forma impessoal, não levando em consideração os aspectos subjetivos e facilitando o gerenciamento de grandes filas de espera. Este procedimento foi assegurado, pois o ajuste final da BC foi baseado no consenso dos especialistas do STMO sem conhecimento dos nomes dos pacientes.

6.1 Aquisição do Conhecimento

Os tópicos principais necessários na engenharia de conhecimento são a AC e a sua representação. O EC deve escolher a forma mais apropriada de aquisição e de representação para resolver o problema do domínio em questão.

A AC foi uma tarefa difícil, pois os critérios para eleger o paciente para transplante são complexos. Outro problema é que o TMO é a terapêutica indicada para muitas doenças malignas hematológicas, não hematológicas, genéticas e imunológicas [BEUTLER, 1983], [RAPPEPORT, 1991]. O problema referente ao fato do TMO ser a terapêutica indicada para vários diagnósticos é que cada diagnóstico apresenta critérios de elegibilidade e prioridade diferentes.

Visando avaliar a metodologia aqui proposta, a implementação se restringiu somente para o diagnóstico de LMC, em consequência do elevado número de pacientes na fila de espera com este diagnóstico. Outro fator importante para a escolha deste diagnóstico é que os critérios para elegibilidade estão bem definidos na literatura e o STMO apresentava uma casuística com mais de 250 pacientes transplantados. O BD dos pacientes transplantados foi de grande importância tanto para ajudar na definição dos critérios para elegibilidade como para prioridade. O BD dos pacientes transplantados apresenta a experiência de mais de 20 anos de TMO.

Além do TMO outros tratamentos podem ser indicados para a cura da LMC, como o Inteferon [LEE et al., 1998] e outros protocolos que estão surgindo para o tratamento desta doença. Estes tratamentos podem melhorar significativamente as chances de prolongar a sobrevivência do paciente, porém as múltiplas alternativas também dificultam a escolha da terapia ideal [LEE et al., 1998]. No SE desenvolvido as múltiplas terapias não foram consideradas.

Para definir os critérios de prioridade de pacientes para TMO houve grande dificuldade, pois o raciocínio médico envolve, além dos aspectos objetivos, critérios subjetivos. Levando em consideração somente os aspectos técnicos os pacientes que estão há mais tempo aguardando transplante sempre seriam os últimos da fila, com baixa prioridade para TMO. A explicação para este critério é que, quanto maior o tempo na fila de espera, maior é a duração da doença e menor será a probabilidade de sucesso do transplante. Por outro lado, subjetivamente, o tempo que o paciente está na fila também deve ser considerado, especialmente quando não existem outras alternativas de tratamento que produzam resultados semelhantes.

Outro fato importante em relação ao tempo que o paciente fica na fila de espera está ligado à situação clínica da doença. Pacientes que hoje são elegíveis para transplante se não forem transplantados em tempo hábil podem perder a oportunidade de transplante, pois a situação clínica da doença pode evoluir. Nos primeiros dois anos de diagnóstico de LMC, 5% a 10% dos pacientes entrarão em crise blástica, situação clínica mais avançada. Pacientes em crise blástica deixam de ser elegíveis para transplante. Nos anos subsequentes a incidência da crise blástica pode aumentar de 20% a 25% [LEE et al., 1998]. Antes da crise blástica, 40% a 70% dos pacientes entram em fase acelerada, que corresponde a um período de agravamento da doença, com duração média de 4 a 6 meses. Nesta fase a probabilidade de sucesso do transplante, ou de outra terapia, diminui drasticamente, mas por outro lado o transplante pode ser a única possibilidade de cura [LEE et al., 1998].

O ideal para escolha do paciente seriam os critérios objetivos, mas muitas vezes critérios subjetivos também são importantes e devem ser levados em consideração.

Segundo os especialistas do STMO, outra dificuldade em determinar a prioridade do transplante, está em organizar uma fila para um número significativo e que vem sendo acumulativa desde 1995. Esta dificuldade pode ser acompanhada na avaliação do SE para prioridade (Seção 5.2.2, na página nº 48). Inicialmente os especialistas do STMO apresentaram baixa concordância, sendo necessário a criação de um padrão de referência. As interações para estabelecer o padrão de referência para os 36 pacientes com o diagnóstico de LMC entre os especialistas durou mais de 3 horas. Considerando que o STMO apresenta cerca de 300 pacientes com os mais variados diagnósticos o tempo seria muito maior.

A regulamentação técnica do Ministério da Saúde do Brasil [BRASÍLIA, 1999] facilitou a determinação dos critérios objetivos para elegibilidade em TMO. O regulamento técnico do Ministério da Saúde foi considerado como referência para elegibilidade dos pacientes com diagnóstico de LMC, pois este vem sendo regularmente usado nos serviços de transplantes no Brasil. A concordância entre os especialistas e o SE para elegibilidade comprovam a relevância e aplicabilidade destes critérios.

A seguir serão discutidas algumas características dos sistemas especialistas utilizados.

6.2 Discussão sobre os Sistemas Especialistas Utilizados

Os critérios de elegibilidade da BC apresentaram maior facilidade do que os de prioridade, pois as regras referentes aos diagnósticos já estão definidas na regulamentação

técnica do Ministério da Saúde. A maior dificuldade na construção da BC para elegibilidade é o fato de exigir um conhecimento considerável da lógica de edição de regras. Esta limitação impede que o médico altere a base de conhecimento.

O formalismo utilizado para prioridade foi RB. A RB se sobressaiu sobre as outras representações de incerteza pela utilização da teoria da probabilidade [PAPACONSTANTINO et al., 1998], [ARONSKY et al., 1998]. Esta teoria fornece consistência para tais interpretações sendo assim, indicada para sistemas de decisão.

Outra vantagem do SE probabilístico é levar em conta o conhecimento estatístico pré-existente [JENSEN, 1996].

6.3 SE para Elegibilidade

O surgimento de versões comercialmente disponíveis de *shells* aumentou significativamente o número de sistemas especialistas desenvolvidos em medicina, pois estes reduzem o trabalho de implementação de um sistema [HARMON, 1988].

O *shell* utilizado para a construção da BC apresenta as seguintes características:

- Modularidade: Propriedade de um sistema que pode ser decomposto em partes coesas e fracamente acopladas, chamadas de módulos. O *Shell Sinta* não apresentou modularidade, pois as regras não puderam ser consideradas como uma peça de conhecimento independente;
- Facilidade de edição: é uma das conseqüências da modularidade, onde novas regras podem ser acrescentadas e as antigas podem ser modificadas, porém o *shell* não apresentou modularidade, pois as regras não são independentes;
- Utilizam fatores de certeza, ou confiança. Nem sempre os especialistas têm condições de afirmar determinada conclusão com certeza absoluta. Trabalhos futuros poderão agregar graus de confiança às respostas quando houver imprecisão dos critérios;
- Explicação do raciocínio: Indica quais regras foram rejeitadas. São capazes de entender e explicar o motivo, o conhecimento, a hipótese diagnóstica e as estratégias envolvidas em uma tomada de decisão.

6.4 SE para Prioridade

O *shell* utilizado para resolver prioridade para transplante apresenta algumas características semelhantes do utilizado para elegibilidade e algumas específicas:

- Modularidade e facilidade de edição. Critérios podem ser acrescentados, modificados ou apagados facilmente. A dificuldade é que a medida que novas variáveis e novos valores são acrescentados, deve-se testar se a probabilidade condicional final apresentada pelo sistema satisfaz as necessidades do usuário.
- Mostrou-se como chegar a hipótese do paciente ir a transplante através do raciocínio médico abdutivo e dedutivo;
- Capacidade de quantificar e qualificar informações produzindo valores probabilísticos. O modelo se adequou ao domínio da aplicação, onde foi possível calcular a probabilidade de transplante para os pacientes. Esta tarefa foi difícil. Inicialmente, os valores probabilísticos foram obtidos do BD dos pacientes transplantados, e foi necessário um processo interativo para refiná-las.
- Visualização simultânea dos resultados das inferências realizadas com a propagação das evidências;
- Possibilidade de treinar a rede com os arquivos de casos. A medida que o BD cresce o sistema pode tornar-se mais confiável e os critérios de subjetividade também podem ser avaliados.

6.5 Resultados dos Testes dos Sistemas Especialistas

A presença dos especialistas foi de fundamental importância devido à experiência de anos de prática na especialidade de hemato-oncologia. Os especialistas participaram desde a fase inicial deste projeto até os testes e validação do sistema.

É importante mencionar que outros fatores contribuíram para testar e validar os sistemas deste trabalho. Casos reais puderam ser testados, pois o STMO apresenta um BD com todos os pacientes que estão aguardando transplante. O sistema foi capaz de determinar a elegibilidade de todos os pacientes com o diagnóstico de LMC e indicar prioridade de transplante.

A avaliação do SE para elegibilidade foi realizada comparando as respostas indicadas pelo sistema com a regulamentação técnica do Ministério da Saúde do Brasil e com critérios gerais de inclusão através da casuística e a experiência dos especialistas do STMO (detalhes foram vistos na Seção 5.1.1, na página nº 44).

Os resultados apresentados para elegibilidade indicam que o sistema foi capaz de eger os pacientes para transplante, com total aceitação dos especialistas.

O SE para prioridade não apresentou a mesma facilidade de avaliação do SE para elegibilidade. Houve uma dificuldade inicial em determinar qual teste aplicar para avaliar o sistema. O teste utilizado foi o teste de confiabilidade que mede a reprodução ou o grau de concordância entre um sistema computadorizado e um padrão de referência. Foram feitas três avaliações:

- A primeira avaliou o grau de discordância entre os especialistas e, entre os especialistas e o SE;
- A segunda avaliou as respostas do SE com o padrão de referência apresentado pelos especialistas do STMO e
- A terceira avaliação foi feita após os ajustes na base de conhecimento.

Como pode ser visto no capítulo anterior, a avaliação inicial não foi bem sucedida, pois havia discordância entre os especialistas do STMO. Observou-se nas interações com os especialistas, que a discordância entre eles eram em decorrência dos aspectos subjetivos discutidos neste capítulo. Segundo os especialistas do STMO, a indicação de prioridade por um único especialista pode ser diferente de um dia para o outro.

Após a avaliação individual dos especialistas da fila de espera dos pacientes percebeu-se que havia discordância entre eles. Por isso, foi necessário encontrar um consenso entre os especialistas na forma de priorizar os pacientes para transplante. Foi sugerido aos especialistas criarem um padrão de referência, contendo uma fila de prioridade única.

Na etapa da criação do padrão de referência entre os especialistas foram necessárias várias reuniões. Identificou-se alguns pontos importantes onde os especialistas dividiram os pacientes em grupos menores para facilitar o trabalho. Os especialistas selecionaram os pacientes dividindo a lista em faixas etárias. Pacientes mais jovens foram priorizados. Dentro de cada faixa etária os especialistas priorizaram os pacientes com menor duração da doença. A duração da doença também foi organizada em períodos. No caso onde os pacientes

apresentaram a mesma probabilidade para transplante, os especialistas utilizaram o tempo de espera na fila como critério de desempate. Pacientes mais antigos foram priorizados.

A segunda avaliação entre o padrão de referência (obtida do consenso entre os especialistas) e o SE apresentou baixa concordância.

Os especialistas se basearam na literatura [LEE et al., 1998] para a criação do padrão de referência. Tomando como exemplo a duração da doença do paciente antes do TMO, comprovou-se que apenas a diferença de alguns meses não melhorou os resultados do transplante, fato também observado na casuística do STMO. O mesmo aconteceu ao se analisar a idade do paciente. Por exemplo, um paciente com 9 anos de idade não terá uma sobrevida maior que um com 10 anos de idade ao TMO. Por este motivo foram realizados novos ajustes na BC tanto na parte qualitativa como na quantitativa para a terceira avaliação.

6.6 Resultado da Avaliação do SE após Ajustes na Base de Conhecimento

Após ajustes na BC o resultado entre o SE e o padrão de referência foi 0,97, considerando que valores aceitáveis de confiabilidade devem ser maiores ou iguais a 0,70 e a melhor estimativa para o teste é 1,00, o resultado é considerado muito significativo.

Capítulo 7

Conclusão

A operacionalização da fila de espera para TMO foi uma tarefa difícil, devido a complexidade dos critérios para eleger e priorizar o paciente para transplante. A complexidade está relacionada principalmente com a variedade de diagnósticos para os quais a terapêutica é indicada [BEUTLER, 1983], [RAPPEPORT, 1991]. Outro problema é que cada diagnóstico apresenta critérios diferentes de elegibilidade e prioridade.

A fila de espera no Brasil ocorre principalmente pela pequena quantidade de centros que realizam transplantes. Apenas 12 instituições brasileiras estão cadastradas no IBMTR, enquanto que nos EUA são mais de 200 centros cadastrados e na Europa mais de 100 centros¹⁷. A quantidade de centros de transplantes em outros países atende à demanda, portanto não existe fila de espera e conseqüentemente não existe literatura sobre o assunto.

As indicações para o TMO aumentam cada vez mais [RAPPEPORT, 1991]. Uma solução para a fila de espera para o TMO no Brasil seria aumentar o número de leitos nos hospitais, porém esta solução é considerada inviável, pois implicaria em altos custos.

O STMO faz transplantes para diversos diagnósticos, entretanto o maior número de pacientes que estão na fila de espera são os portadores de LMC. Segundo o IBMTR, o diagnóstico de LMC também é a indicação mais freqüente para o TMO alogênico no mundo.

Pacientes com LMC que não são submetidos ao TMO em um momento adequado podem perder a oportunidade de transplante, pois as condições clínicas ideais costumam degradar com o tempo. Quanto mais tempo um paciente com o diagnóstico de LMC fica na fila, piores serão as condições de tratamento e conseqüentemente menores as chances de sobrevida [PARASKEVAS et al., 1998].

¹⁷<http://www.ibmtr.org/transplant/transplant.asp>, 08/2000.

O trabalho proposto não fere a ética médica, pois foi baseado na regulamentação técnica do Ministério da Saúde do Brasil e na literatura técnica-científica existente.

O principal ponto de discordância entre os especialistas foi definir qual paciente deve fazer transplante primeiro: o paciente que está a mais tempo na fila, porém com chances menores de sobrevida, ou aquele com menos tempo na fila, mas com maior probabilidade de sucesso no transplante. Na avaliação final, observou-se que o consenso entre os especialistas foi favorecer o paciente com maior probabilidade de sucesso no transplante (maior prioridade). No caso onde os pacientes apresentaram o mesmo valor de probabilidade de sucesso no transplante, foram priorizados os que estavam há mais tempo na fila.

O conhecimento dos critérios foi necessário para padronizar a forma do raciocínio médico principalmente no SE para prioridade. Como pôde ser visto na primeira avaliação (Seção 5.2.3, na página nº 49), os especialistas apresentaram discordância ao priorizarem os pacientes para transplante (Anexo G).

Os protótipos desenvolvidos tiveram como objetivo a modelagem de uma BC cuja estrutura fosse capaz de eleger os pacientes para TMO. A outra BC deveria ser capaz de priorizar os pacientes que tiveram indicação de transplante.

Para atingir os objetivos, os modelos foram construídos com as seguintes características:

- Os critérios de elegibilidade foram definidos somente para o diagnóstico de LMC, segundo a regulamentação técnica do Ministério da Saúde do Brasil;
- Os critérios gerais de inclusão foram definidos segundo a casuística e a experiência dos especialistas do STMO;
- A definição do conjunto mínimo de critérios de elegibilidade e prioridade para o TMO foram determinados;
- Os critérios de desempate para pacientes que apresentaram a mesma prioridade para TMO foram definidos.

Como consequência da modelagem realizada, a estrutura do BD pré-transplante foi modificada porque não apresentava todos os critérios necessários para a determinação da elegibilidade e prioridade de transplante.

7.1 Avaliação dos Sistemas Especialistas

Na avaliação foi testado se os resultados apresentados pelos sistemas especialistas eram comparáveis às respostas apresentadas pelo padrão de referência estabelecido pelos especialistas do STMO.

A avaliação do SE para elegibilidade foi realizada comparando as respostas indicadas pelo sistema com a regulamentação técnica do Ministério da Saúde do Brasil e com os critérios gerais de inclusão através da casuística e a experiência dos especialistas do STMO (detalhes podem ser vistos na Seção 5.1.1, na página nº 44). Os resultados desta avaliação sugerem que o SE para elegibilidade é adequado.

O SE para prioridade foi avaliado através do teste de confiabilidade que mediu a reprodução ou o grau de concordância dos resultados apresentados entre o SE e os especialistas. Os resultados iniciais para prioridade não foram satisfatórios, pois havia discordância entre o SE e os especialistas do STMO. A solução para este problema foi ajustar a BC utilizando o padrão de referência estabelecido a partir do consenso dos especialistas do STMO. Após ajustes da base de conhecimento, foi feita uma nova avaliação do protótipo do SE para prioridade, o qual apresentou um excelente resultado.

A avaliação mostrou que os sistemas especialistas podem ser ferramentas úteis para eleger e priorizar os pacientes para TMO.

7.2 Estudos Futuros

Os modelos utilizados para representar o raciocínio médico e compor a BC para elegibilidade e prioridade poderão ser utilizados no STMO e poderão ser utilizados e validados por outros centros de transplante.

Este estudo poderá sugerir também a adoção de uma fila única de prioridade para TMO no país.

A aplicação das técnicas utilizadas nesta dissertação poderá ser utilizada em serviços ainda em fase de consolidação. O uso rotineiro desta técnica avaliará a viabilidade do sistema.

A implementação da interface para a comunicação entre os sistemas especialistas e o BD dos pacientes que estão aguardando transplante facilitará o trabalho do médico, à medida que o usuário preenche os dados do paciente o sistema poderá automaticamente indicar a elegibilidade para TMO e também indicar a prioridade.

A BC para o estudo foi implementada apenas para o diagnóstico de LMC. Posteriormente, a mesma metodologia aqui descrita poderá ser usada para implementar as bases de conhecimentos para outros diagnósticos com indicação de transplante.

O sistema poderá também gerenciar uma fila única de prioridade para transplante independente do diagnóstico do paciente.

A BC para elegibilidade poderá ser implementada para outros tratamentos além do TMO.

A BC para prioridade poderá incorporar aspectos não técnicos como aspectos éticos, sociais e outros.

Os resultados para prioridade em TMO que serão validados em outros centros de transplante poderão ser comparados com o índice de *Sokal* [SOKAL et al., 1984], [SOKAL et al., 1985]. O índice de *Sokal* é utilizado para classificar pacientes com o diagnóstico de LMC em três diferentes grupos de acordo com a média de sobrevida: baixo, médio e alto risco [SOKAL et al., 1984], [SOKAL et al., 1985].

Anexo A

O Engenheiro do Conhecimento

A BC deste trabalho foi feito pelo EC, a seguir descrito:

- **Heliz Regina Alves das Neves**
 - Profissão: Programador de Computador III-D;
 - Admissão no STMO: Novembro de 1991;
 - Curso de Graduação: Bacharelado em Análise de Sistemas na PUCPR, período: 1991-1995
 - Treinamento de estatística em TMO no *Medical College of Wisconsin - Statistical Center of the IBMTR/ABMTR*, Milwaukee - WI - USA, período: outubro de 1995 (1 mês). Participação: Observações de pesquisa clínica e estatística e treinamento em gerenciamento de dados.
 - Curso de Pós-graduação em Redes e Sistemas Distribuídos na PUCPR, período: março/1997-dez/1997. Monografia apresentada: Estudo para a Implantação de um Sistema de Gerenciamento de BD Distribuído para o STMO.
 - Participação em trabalho científico: **Análise de 34 retransplantes (RETMO) em pacientes (pts) com anemia aplástica severa (AAS)**. Medeiros, CR; Bitencourt, MA; Zanis-Neto, J; Neves, HRA; Pasquini, R. Hemato 99 - XVII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia - Foz do Iguaçu-Pr, 23 de outubro 1999.

Anexo B

Especialistas no Domínio da Aplicação

O desenvolvimento deste trabalho foi realizado com o suporte técnico de sete especialistas em Hematologia e Oncologia do Hospital de Clínicas da UFPR:

- **Ricardo Pasquini**

- Profissão: Médico;
- Chefe do STMO desde 1979;
- Livre-docente pelo Departamento de Clínica Médica da UFPR na área de concentração de Hematologia, Curitiba, Pr;
- Professor Titular de Medicina Interna na área de Hematologia/Oncologia, Curitiba, Pr;
- Chefe da Especialidade de Hematologia e Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Pr.
- Chefe do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Pr;
- Chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Pr;
- Membro do Comitê Executivo do IBMTR representando a América Latina;
- Membro da Comissão de Verificação para Cadastramento em Transplante de Medula Óssea, nomeado pelo Departamento de Controle e Avaliação/Coordenação de Alta Complexidade do Ministério da Saúde, em outubro de 1997.

- **Carlos Roberto de Medeiros**

- Profissão: Médico;
- Trabalha no STMO desde 1979;
- Residência médica em Clínica Médica da UFPR, Curitiba, Pr;
- Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da UFPR, Curitiba, Pr;
- Mestre em Medicina Interna na área de Hematologia/Oncologia da UFPR, Curitiba, Pr;

- **José Zanis Neto**

- Profissão: Médico;
- Trabalha no STMO desde 1985;
- Residência médica em Clínica Médica da UFPR, Curitiba, Pr;
- Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da UFPR, Curitiba, Pr;
- Mestre em Medicina Interna no Departamento de Clínica Médica da UFPR, Curitiba, Pr;
- Doutor em Medicina Interna no Departamento de Clínica Médica da UFPR, Curitiba, Pr.

- **Marco Antonio Bitencourt**

- Profissão: Médico;
- Trabalha no STMO desde 1992;
- Residência médica em Clínica Médica, Hematologia e Oncologia da UFPR, Curitiba, Pr;
- Especialização em Transplante de Medula Óssea da UFPR, Curitiba, Pr;
- Mestre em Medicina Interna no Departamento de Clínica Médica da UFPR, Curitiba, Pr;

- **Carmem Maria Sales Bonfim**

- Profissão: Médico;
- Trabalha no STMO desde 1993;

- Residência médica em Clínica Médica, Hematologia e Oncologia da UFPR, Curitiba, Pr;
 - Especialização em Transplante de Medula Óssea da UFPR, Curitiba, Pr.
-
- **Maria Luiza Friedrich**
 - Profissão: Médico;
 - Trabalha no STMO desde 1990;
 - Residência médica em Clínica Médica, Hematologia e Oncologia da UFPR, Curitiba, Pr;
 - Especialização em Transplante de Medula Óssea da UFPR, Curitiba, Pr.
-
- **Vaneuza Araújo Moreira**
 - Profissão: Médico;
 - Trabalha no STMO desde 1998;
 - Residência médica em Clínica Médica, Hematologia e Oncologia da UFPR, Curitiba, Pr;
 - Especialização em Transplante de Medula Óssea da UFPR, Curitiba, Pr.

Anexo C

Ficha de Encaminhamento do Paciente

Todos os pacientes que são encaminhados ao STMO devem possuir esta ficha (Figura C.1) o mais completo possível. Estes dados são fornecidos pelo médico responsável pelo encaminhamento do paciente ao STMO.

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA Rua General Carneiro, 181 - 15^o Andar - 80060-900 - Curitiba-PR Fone: (041) 262-6665 - FAX: (041) 264-5472 - e-mail: tmonovos@hc.ufpr.br</p> | |
| <p>FICHA PACIENTES NOVOS</p> | |
| <p>DATA DO ENCAMINHAMENTO: ____/____/____</p> | |
| <p><u>INFORMAÇÕES CADASTRAIS DO PACIENTE:</u></p> | |
| <p>Nome Completo: _____</p> | |
| <p>Data Nascimento: ____/____/____ Cidade: _____ Estado: _____</p> | |
| <p>Sexo: ____ Cor: _____ Estado Civil: _____ Profissão: _____ Religião: _____</p> | |
| <p>Nome da Mãe: _____ Nome do Pai: _____</p> | |
| <p>Endereço Completo: _____ Bairro: _____</p> | |
| <p>Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____ Fone: (____) _____</p> | |
| <p><u>ENCAMINHAMENTO:</u></p> | |
| <p>Hospital: _____</p> | |
| <p>Responsável pelo Serviço de Hematologia: _____</p> | |
| <p>Médico que encaminhou: _____</p> | |
| <p>Endereço Completo Hospital: _____</p> | |
| <p>Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____</p> | |
| <p>e-mail: _____ Fone: (____) _____ Fax: (____) _____</p> | |
| <p><u>INFORMAÇÕES CLÍNICAS DO PACIENTE:</u></p> | |
| <p>Diagnóstico: _____ Data: ____/____/____</p> | |
| <p>Fase da Doença _____</p> | |
| <p>Número de Irmãos: _____ Pais Vivos? pai: _____ mãe: _____</p> | |
| <p>Tratamento Prévio: _____</p> | |
| <p>Transfusões: _____</p> | |
| <p>Hemograma diagn.: Leuc _____ ($10^3/\mu\text{L}$); Gran _____ (%) Plaq= _____ ($10^3/\mu\text{L}$); Hb= _____ (g/dL); Hct= _____ (%) Retic = _____ (%) Blastos _____ (%)</p> | |

Figura C.1 Ficha de encaminhamento médico do STMO

Anexo D

Índice *Karnofsky/Lansky*

A Tabela D.1 descrita a seguir apresenta uma escala no qual melhor descreve o estado geral do paciente de acordo com a idade. Se o paciente tem mais que 15 anos usa-se a escala de *Karnofsky*, se o paciente tem menos que 16 anos a escala de *Lansky*.

Tabela D.1 Escala de *Karnofsky e Lansky*

| Escala de <i>Karnofsky</i> | | Escala de <i>Lansky</i> | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Capaz de realizar atividades normais, nenhum cuidado especial é necessário. | | Normal | |
| 100 | Normal, nenhuma queixa, sem evidência da doença | 100 | Totalmente ativo |
| 90 | Capaz de realizar suas atividades normais | 90 | Restrições menores em atividades físicas enérgicas |
| 80 | Atividade normal com esforço | 80 | Restrição em atividades enérgicas cansa mais facilmente, embora ativo |
| Incapaz de trabalhar; capaz de viver em casa, precisando de cuidados para a maioria das necessidades. | | Restrição leve-moderada | |
| 70 | Auto cuidado, porém incapaz de manter as atividades normais ou trabalhar | 70 | Maiores restrições e consome menos tempo em atividades |
| 60 | Requer assistência ocasional, mas é capaz de realizar a maioria das necessidades | 60 | Cuidados ambulatoriais acima de 50%, atividades limitadas com assistência/supervisão |
| 50 | Requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes. | 50 | Requer assistência considerável para algumas atividades físicas; totalmente capaz de desenvolver atividades intelectuais |
| Incapaz de autocuidado; requer cuidado hospitalar; a doença pode progredir rapidamente. | | Restrição moderada-severa | |
| 40 | Incapacidade, requer cuidados e assistência especial | 40 | Capaz de desenvolver atividades intelectuais |
| 30 | Incapacidade acentuada, hospitalização indicada, embora óbito não eminente | 30 | Requer assistência considerável para atividades intelectuais |
| 20 | Muito doente, hospitalização necessária | 20 | Limitação para atividades passivas (por exemplo, ligar/desligar a TV) |
| 10 | Moribundo, processo fatal progredindo rapidamente | 10 | Completamente incapaz |

Anexo E

Regulamento Técnico do Ministério da Saúde

A seguir parte do Regulamento Técnico para Transplante de Medula Óssea do Gabinete do Ministro, Portaria nº 1.217 de 13 de outubro de 1999¹⁸ (Figura E.1).

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ANEXO I</p> <p>TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA REGULAMENTO TÉCNICO</p> <p>I - CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO</p> <p>1- Transplantes autogênicos não experimentais</p> <p>1.1 Idade: Inferior a 60 anos (exceto Mieloma Múltiplo 65 anos)</p> <p>1.2 Doenças:</p> <ul style="list-style-type: none">a - Leucemia Mielóide Aguda em primeira ou segunda remissão;b - Linfoma Não-Hodgkin agressivo em 1ª Recidiva Quimiossensível;c - Doença de Hodgkin como “terapia de salvamento”, excluindo pacientes que falharam a mais de dois esquemas terapêuticos;d - Mieloma Múltiplo;e - Tumores germinativos em recidiva, sensíveis aos tratamentos convencionais;f - Neuroblastoma em primeira remissão com indicadores de mau prognóstico. <p>2- Transplantes alogênicos aparentados</p> <p>2.1 - Idade: Inferior a 55 anos</p> <p>2.2 Doenças:</p> <ul style="list-style-type: none">a - Leucemia Mielóide Aguda em primeira remissão, exceto Leucemia Promielocítica (M);b - Leucemia Mielóide Aguda em segunda ou terceira remissão ou 1ª recidiva;c - Leucemia Linfóide Aguda/Linfoma Linfoblástico em segunda remissão;d - Leucemia Linfóide Aguda em primeira recidiva;e - Leucemia Linfóide Aguda Ph1 em primeira ou segunda remissão;f - Leucemia Mielóide Crônica em fase crônica ou acelerada;g - Anemia Aplástica Grave. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

¹⁸ <http://www.sliba.org.br/sliba007-1217.html>, 12/2000.

3- Transplantes alogênicos não-aparentados

3.1 - Doenças:

- a - Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica, em pacientes com até 50 anos de idade;
- b - Anemia Refratária com excessos de blastos em pacientes com até 45 anos de idade.

OBSERVAÇÕES:

- a- Casos de dúvida a respeito das indicações acima definidas bem como as indicações em síndromes mielodisplásicas, doenças hereditárias e imunodeficiências primárias serão submetidos à consulta a uma COMISSÃO TÉCNICA composta por um representante da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea/SBTMO, um do CEMO/INCA e um da Coordenação do Sistema Nacional de Transplantes /SNT do Ministério da Saúde.
- b- Novas indicações para Transplante de Medula Óssea poderão ser autorizadas e custeadas pelo Sistema Único de Saúde SUS, sob as seguintes condições:
 - b.1- estarem dentro de protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de origem acreditado pelo CONEP, e
 - b.2- serem aprovadas pela Comissão Técnica acima definida.

Figura E.1 Regulamento Técnico do Ministério da Saúde

Anexo F

SE Gerado pelo Shell *Expert Sinta*

A seguir ilustração do documento gerado pelo Shell *Expert Sinta* da BC com as variáveis e seus valores e as regras definidas para o diagnóstico de LMC. O objetivo das regras é determinar se o paciente será eleito ou não para o programa pré-TMO.

SOBRE O SISTEMA ESPECIALISTA

-- Nome: LMC

-- Autores: Heliz Regina Alves das Neves

-- Resumo:

O Serviço de Transplante de Medula Óssea recebe grande quantidade de pacientes de todo o país com os mais variados diagnósticos hematológicos, imunológicos, metabólicos e doenças neoplásicas.

A indicação ou não do transplante de medula óssea ao pacientes depende de diversos critérios clínicos do paciente e doador e critérios específicos de cada diagnóstico.

O maior problema está em combinar estes critérios dos vários pacientes do banco de dados para determinar elegibilidade e gerenciar estas informações.

A proposta desse sistema é auxiliar o especialista a decidir se o paciente encaminhado ao Serviço tem indicação ou não de transplante.

Operador de maior precedência: disjunção

Fator de confiança mínimo para aceitação de regra: 50

SOBRE OS ARQUIVOS

Arquivo original: C:\Users\HELIZ\Mestrado\Sinta\lmc5.BCM

O sistema não possui recursos de ajuda.

VARIÁVEIS

AnestesiaD1

Tipo:

univalorada

Compatibilidade

Valores:

6/6

5/6 B

4/6

?

5/6 A

5/6 DR

incompatível

Tipo:

univalorada

GravidaD

Tipo:

univalorada

GravidaP

Tipo:

univalorada

HepatiteBD1

Tipo:

univalorada

HIVD1

Tipo:

univalorada

HepatiteCPac

Tipo:

univalorada

HIVPac

Tipo:

univalorada

Idade

Tipo:

numérica

Karnofsky

Tipo:

numérica

HepatiteBPac

Tipo:

univalorada

HepatiteCD1

Tipo:

univalorada

PreTMO

Tipo:

univalorada

SitClinic

Valores:

1FA

>2FC

1FC

2FC

>1FA

?

Tipo:

univalorada

TipoDoador

Valores:

não aparentado

primo(a)

pai

irmão

?

outro

tio(a)

mãe

Tipo:

univalorada

OBJETIVOS

PreTMO

REGRAS**Regra 1**

SE TipoDoador <> não aparentado

E Idade <= 55

E SitClinic = 1FC

OU SitClinic = 2FC

OU SitClinic = 1FA

E Compatibilidade = 6/6

OU Compatibilidade = 5/6 A

OU Compatibilidade = 5/6 B

OU Compatibilidade = 5/6 DR

E Karnofsky >= 70

E HepatiteBPac = Não

E HepatiteCPac = Não

E HIVPac = Não

E GravidaP = Não

E HepatiteBD1 = Não

E HepatiteCD1 = Não

E HIVD1 = Não

E GravidaD = Não

E AnestesiaD1 = Sim

ENTÃO PreTMO = Sim CNF 100%

Regra 2

SE TipoDoador <> não aparentado

E Idade > 55

OU SitClinic = >1FA

OU SitClinic = >2FC

OU SitClinic = ?

OU Compatibilidade = 4/6

OU Compatibilidade = incompatível

OU Compatibilidade = ?
 OU Karnofsky < 70
 OU HepatiteBPac = Sim
 OU HepatiteCPac = Sim
 OU HIVPac = Sim
 OU GravidaP = Sim
 OU HepatiteCD1 = Sim
 OU HIVD1 = Sim
 OU GravidaD = Sim
 OU AnestesiaD1 = Não
 ENTÃO PreTMO = Não CNF 100%

Regra 3

SE TipoDoador = não aparentado
 E Idade <= 50
 E SitClinic = 1FC
 OU SitClinic = 2FC
 E Compatibilidade = 6/6
 E Karnofsky >= 70
 E HepatiteBPac = Não
 E HepatiteCPac = Não
 E HIVPac = Não
 E GravidaP = Não
 E HepatiteBD1 = Não
 E HepatiteCD1 = Não
 E HIVD1 = Não
 E GravidaD = Não
 E AnestesiaD1 = Sim
 ENTÃO PreTMO = Sim CNF 100%

Regra 4

SE TipoDoador = não aparentado
 E Idade > 50
 OU SitClinic = >1FA
 OU SitClinic = 1FA
 OU SitClinic = >2FC

OU SitClinic = ?
 OU Compatibilidade = 5/6 A
 OU Compatibilidade = 5/6 B
 OU Compatibilidade = 5/6 DR
 OU Compatibilidade = 4/6
 OU Compatibilidade = incompatível
 OU Compatibilidade = ?
 OU Karnofsky < 70
 OU HepatiteBPac = Sim
 OU HepatiteCPac = Sim
 OU HIVPac = Sim
 OU GravidaP = Sim
 OU HepatiteCD1 = Sim
 OU HIVD1 = Sim
 OU GravidaD = Sim
 OU AnestesiaD1 = Não
 ENTÃO PreTMO = Não CNF 100%

PERGUNTAS

Variável:AnestesiaD1

Pergunta:"Doador pode ser submetido à anestesia?"

Variável:Compatibilidade

Pergunta:"Qual a compatibilidade HLA paciente e doador?"

Variável:GravidaD

Pergunta:"Doadora grávida?"

Variável:GravidaP

Pergunta:"Paciente grávida?"

Variável:HepatiteBD1

Pergunta:"O doador apresenta Hepatite viral B?"

Variável:HIVD1

Pergunta:"Doador apresenta HIV positivo?"

Variável:HepatiteCPac

Pergunta:"O paciente apresenta Hepatite viral C?"

Variável:HIVPac

Pergunta:"Paciente apresenta HIV positivo?"

Variável:Idade

Pergunta:"Qual a idade do paciente?"

Variável:Karnofsky

Pergunta:"Qual o Karnofsky do paciente?"

Variável:HepatiteBPac

Pergunta:"O paciente apresenta Hepatite viral B?"

Variável:HepatiteCD1

Pergunta:"O doador apresenta Hepatite viral C?"

Variável:SitClinic

Pergunta:"Qual a situação clínica da doença"

Variável:TipoDoador

Pergunta:"Qual o tipo do doador?"

Gerado com o Expert SINTA versão 1.1b

(c) 1997 - Universidade Federal do Ceará

Laboratório de Inteligência Artificial

LIA/UFC

Figura F.1 Documentação do Expert Sinta para as regras do diagnóstico de LMC

Anexo G

Prioridade Apresentada pelos Especialistas e pelo SE (1ª Avaliação)

A tabela a seguir (Tabela G.1) mostra a discordância entre os especialistas e entre cada especialista e o SE. Este estudo foi feito na primeira avaliação, onde cada especialista organizou uma fila para 64 pacientes.

A discordância entre os especialistas pode ser percebida visualmente. A prioridade do paciente código 1 é evidenciada pelo retângulo vermelho na tabela. Para o Especialista 1, o paciente 1 seria o 35º a fazer transplante, para o Especialista 2 o mesmo paciente seria o 18º, para o Especialista 3 seria o 56º e para o SE seria o 4º.

Tabela G.1 Organização da fila de espera de acordo com o Especialista 1, Especialista 2, Especialista 3 e o SE (1ª avaliação)

| Código do paciente | Especialista 1 | Especialista 2 | Especialista 3 | SE |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|----|
| 1 | 35 | 18 | 56 | 4 |
| 2 | 17 | 15 | 48 | 12 |
| 3 | 49 | 43 | 27 | 41 |
| 4 | 2 | 57 | 7 | 10 |
| 5 | 60 | 40 | 52 | 19 |
| 6 | 21 | 49 | 13 | 7 |
| 7 | 61 | 10 | 54 | 63 |
| 8 | 5 | 44 | 8 | 28 |
| 9 | 40 | 63 | 2 | 16 |
| 10 | 23 | 4 | 60 | 24 |
| 11 | 26 | 55 | 22 | 46 |
| 12 | 13 | 1 | 58 | 48 |
| 13 | 57 | 37 | 33 | 56 |
| 14 | 12 | 14 | 53 | 62 |
| 15 | 55 | 29 | 25 | 31 |

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 16 | 36 | 6 | 57 | 36 |
| 17 | 19 | 42 | 16 | 23 |
| 18 | 25 | 33 | 20 | 30 |
| 19 | 20 | 3 | 59 | 14 |
| 20 | 34 | 54 | 21 | 61 |
| 21 | 43 | 38 | 35 | 5 |
| 22 | 32 | 16 | 47 | 29 |
| 23 | 46 | 21 | 44 | 2 |
| 24 | 54 | 9 | 63 | 22 |
| 25 | 62 | 59 | 6 | 55 |
| 26 | 11 | 2 | 5 | 52 |
| 27 | 50 | 32 | 28 | 51 |
| 28 | 48 | 7 | 61 | 57 |
| 29 | 10 | 13 | 51 | 18 |
| 30 | 58 | 23 | 36 | 38 |
| 31 | 29 | 17 | 41 | 32 |
| 32 | 63 | 51 | 15 | 35 |
| 33 | 64 | 56 | 50 | 49 |
| 34 | 1 | 62 | 1 | 20 |
| 35 | 42 | 52 | 10 | 39 |
| 36 | 41 | 19 | 46 | 50 |
| 37 | 44 | 60 | 4 | 8 |
| 38 | 7 | 50 | 14 | 64 |
| 39 | 15 | 31 | 26 | 6 |
| 40 | 56 | 28 | 34 | 60 |
| 41 | 31 | 5 | 62 | 33 |
| 42 | 24 | 58 | 64 | 17 |
| 43 | 16 | 61 | 3 | 27 |
| 44 | 8 | 53 | 23 | 47 |
| 45 | 30 | 27 | 43 | 59 |
| 46 | 51 | 22 | 37 | 21 |
| 47 | 18 | 26 | 40 | 58 |
| 48 | 4 | 11 | 45 | 44 |
| 49 | 33 | 48 | 12 | 13 |
| 50 | 28 | 47 | 11 | 45 |
| 51 | 37 | 64 | 9 | 40 |
| 52 | 22 | 34 | 24 | 54 |
| 53 | 39 | 46 | 31 | 15 |
| 54 | 27 | 41 | 29 | 3 |
| 55 | 38 | 36 | 18 | 53 |
| 56 | 6 | 12 | 38 | 26 |
| 57 | 53 | 35 | 17 | 25 |
| 58 | 9 | 25 | 32 | 1 |
| 59 | 14 | 45 | 19 | 43 |
| 60 | 45 | 39 | 42 | 34 |
| 61 | 47 | 20 | 49 | 37 |
| 62 | 59 | 24 | 39 | 42 |
| 63 | 52 | 8 | 55 | 11 |
| 64 | 3 | 30 | 30 | 9 |

Anexo H

Prioridade do SE e o Padrão de Referência (2^a Avaliação)

O tamanho da amostra para a segunda avaliação foi feita para 36 pacientes, extraídos da amostra de 64 pacientes.

A Tabela H.1 descrita a seguir apresenta os 36 pacientes com suas probabilidades de acordo com o SE e o padrão de referência determinado pelos especialistas do STMO.

A prioridade para o paciente código 1 é evidenciada pelo retângulo vermelho da tabela. O paciente 1, segundo o padrão de referência estabelecido pelos especialistas do STMO é o 36^o a fazer transplante. O mesmo paciente 1 seria o 3^o paciente a fazer transplante de acordo com o SE.

Tabela H.1 Lista dos pacientes de acordo com a probabilidade de transplante (2^a avaliação)

| Código Paciente | Padrão de referência | SE |
|------------------------|-----------------------------|-----------|
| 1 | 36 | 3 |
| 2 | 9 | 9 |
| 4 | 1 | 7 |
| 5 | 30 | 12 |
| 7 | 33 | 36 |
| 10 | 12 | 15 |
| 12 | 3 | 27 |
| 13 | 32 | 30 |
| 14 | 5 | 35 |
| 15 | 31 | 18 |
| 16 | 14 | 22 |
| 19 | 11 | 10 |
| 21 | 25 | 4 |

| | | |
|----|----|----|
| 22 | 15 | 17 |
| 23 | 21 | 2 |
| 24 | 27 | 14 |
| 28 | 22 | 31 |
| 29 | 6 | 11 |
| 30 | 28 | 24 |
| 31 | 16 | 19 |
| 33 | 35 | 28 |
| 36 | 17 | 29 |
| 39 | 10 | 5 |
| 40 | 29 | 34 |
| 41 | 13 | 20 |
| 45 | 19 | 33 |
| 46 | 24 | 13 |
| 47 | 18 | 32 |
| 48 | 2 | 26 |
| 56 | 4 | 16 |
| 58 | 8 | 1 |
| 60 | 20 | 21 |
| 61 | 23 | 23 |
| 62 | 34 | 25 |
| 63 | 26 | 8 |
| 64 | 7 | 6 |

Anexo I

Prioridade do SE e o Padrão de Referência após Ajustes na BC (3ª Avaliação)

Para a terceira avaliação foram realizados ajustes na BC. O padrão de referência estabelecido pelos especialistas não foi alterado e a amostra dos pacientes é a mesma da segunda avaliação.

Após ajustes na BC a ordem de prioridade ficou de acordo com os valores apresentados na Tabela I.1.

Como pode ser visto os pacientes com os códigos 2, 4, 19, 28, 31, 39, 48, 56 e 61 Tabela I.1, apresentaram a mesma prioridade tanto para o padrão de referência como para o SE.

Tabela I.1 Fila dos pacientes de acordo com a probabilidade de transplante após ajustes na base de conhecimento

| Código Paciente | Padrão de referência | SE |
|------------------------|-----------------------------|-----------|
| 1 | 36 | 19 |
| 2 | 9 | 9 |
| 4 | 1 | 1 |
| 5 | 30 | 31 |
| 7 | 33 | 34 |
| 10 | 12 | 13 |
| 12 | 3 | 5 |
| 13 | 32 | 33 |
| 14 | 5 | 7 |
| 15 | 31 | 32 |
| 16 | 14 | 18 |
| 19 | 11 | 11 |
| 21 | 25 | 26 |
| 22 | 15 | 14 |

| | | |
|----|----|----|
| 23 | 21 | 24 |
| 24 | 27 | 28 |
| 28 | 22 | 22 |
| 29 | 6 | 8 |
| 30 | 28 | 29 |
| 31 | 16 | 16 |
| 33 | 35 | 36 |
| 36 | 17 | 20 |
| 39 | 10 | 10 |
| 40 | 29 | 30 |
| 41 | 13 | 15 |
| 45 | 19 | 17 |
| 46 | 24 | 25 |
| 47 | 18 | 12 |
| 48 | 2 | 2 |
| 56 | 4 | 4 |
| 58 | 8 | 6 |
| 60 | 20 | 21 |
| 61 | 23 | 23 |
| 62 | 34 | 35 |
| 63 | 26 | 27 |
| 64 | 7 | 3 |

Referências Bibliográficas

- ÁVILA, B. C. *Representação do conhecimento utilizando frames*. Dissertação de Mestrado em Ciência da Computação e Matemática Computacional, USP, São Carlos-SP, 1991.
- APPELBAUM, F. R.; HERZIG, G. P.; ZIGLER, J. L. et al. *Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma*. *Blood*, Vol.52, p. 85-95, 1978.
- ARONSKY, D.; HAUG, P. J. *Diagnosing community-acquired pneumonia with a Bayesian network*. AMIA, Inc., 1998.
- BARRETO, J. M. *Inteligência artificial no limiar do século XXI*. Florianópolis-SC: J.M. Barreto, 1997.
- BARRETO, J. M. *Inteligência artificial no limiar do século XXI*. Florianópolis-SC: J.M. Barreto, 1999.
- BERNER, E. S. *Clinical decision support systems in theory and practice*. New York: Springer-Verlag, 1998.
- BEUTLER, E. *Introduction*. In: BLUME, K. G.; PETZ, L. D. *Clinical Bone Marrow Transplantation*. New York: Churchill Livingstone Inc, p. 1-13, 1983.
- BITTENCOURT, G. *Inteligência artificial: ferramentas e teorias*. Florianópolis: Ed. da UFSC, p. 57-277, 1998.
- BOTTON, N.; KUSIAK, A.; RAZ, T. *Knowledge base: integration, verification and partitioning*. *European Journal of Operational Research*, Vol.42, p. 111-128, 1989.

- BRASÍLIA, Portaria no 1217, de 13 de outubro de 1999. *Regulamento Técnico para Transplante de Medula Óssea*. Diário Oficial do Ministério da Saúde, Brasília, n.197-E, ISSN 1415-1537, Seção 1, 1999.
- BUSCHEL, P. C.; KELLEHER, J. *Bone marrow transplantation*. Nursing Clinics of North America, Vol.24(4), p. 907-937, 1989.
- CASTILO, E.; ALVAREZ, E. *Expert Systems: Uncertainty and Learning*. London: Elsevier, 1991.
- CHAMPLIN, R. *Bone marrow transplantation*. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers, p. 1-5, 1990.
- D'AMBROSIO, B. *Inference in Bayesian Networks*. AI magazine, p. 21-35, 1990.
- DEGOULET, P.; FIESCHI, M. *Introduction to clinical informatics: medical decision support systems*. Trad. por Benjamin Phister. New York: Springer-Verlag, p. 153-167, 1997.
- DEL FIOL, G. *Sistema de apoio à prescrição: prevenindo eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos*. Dissertação de Mestrado em Informática Aplicada, Pontifícia Universidade Católica do Paraná-PUCPR, Curitiba-Pr, 1999.
- DEUTSCH, T.; CARSON, E.; LUDWIG, E. *Dealing with medical knowledge - Computers in clinical decision making*. New York: Plenum Press, 1994.
- DIEZ, F. J. *Sistema experto Bayesiano para ecocardiografia*. Tese de Doutorado em Ciências Físicas, Universidade Autónoma de Madrid, Espanha, 1994.
- DUPONT, B.; YANG, S. Y. *Hystocompatibility*. New York: Blackwell Scientific Public, p. 22-40, 1994.
- DURKIN, J. *Expert systems. Design and development*. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1994.

- ELSTEIN, A. S.; SHULMAN, L. S.; SPRAFKA, S. A. *Medical problem solving. An analysis of clinical reasoning*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1978.
- FEIGENBAUM, E. A. *Computer assisted decision-making in medicine*. J. Med. Philos, p. 136-160, 1988.
- FERREIRA, A. B. H. *Novo Aurélio século XXI: o dicionário da língua portuguesa*. São Paulo: Editora Nova Fronteira, 1999.
- FERREIRA, E.; DULLEY, F. L.; MORSOLETTI, F. et al. *Bone Marrow Transplantation in Brazil*. Vol.14, p. 324-332, 1985.
- FIESCHI, M. *Inteligencia artificial en medicina - Sistemas expertos*. Barcelona: Masson S.A., p. 9-56, 1987.
- FORSYTHE, D. E.; BUCHANAN, B. G. *Knowledge acquisition for expert systems: some pitfalls and suggestions*. IEEE Transactions on Systems, Vol.19, N. 3, p. 435-442, 1989.
- FRIEDMAN, C. P.; WYATT, J. C. *Evaluation methods in medical informatics*. New York: Springer-Verlag, 1997.
- GEORGE, L. G. *Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials*. Journal of Clinical Oncology, Vol.14, N. 4, p. 1364-1370, 1996.
- GRUNSTEIN, M.; BARTHÈS J.-P. *An Industrial View of the Process of Capitalizing Knowledge*. In J. F. Schreinemakers ed, *Knowledge Management: Organization, Competence and Methodology*, Proc. of ISMICK'96, Rotterdam, the Netherlands, Wurzburg: Ergon Verlag, Advances in Knowledge Management, vol. 1, October 21-22, p. 258-264, 1996.
- GUNZ, F. W. *The epidemiology and genetics of the chronic leukaemias*. Clin Haematol, Vol.6, p. 3, 1977.
- HAMMOND, K. J. *CHEF: A model of case-based planning*. Cambridge, MA: AAAI Press/MIT Press, 1986.

- HARMON, P. *Sistemas Especialistas*. Rio de Janeiro: Editora Campus, p. 155-160, 1988.
- HOROWITZ, M. M.; BREDESON, C. N.; RIZZO, J. D. et al. *Report on state of the art in blood and marrow transplantation*. IBMTR/ABMTR - newsletter, Oxon, UK: Darwin Medical Communications Ltd, Vol. special millennium edition, p. 3-12, 2000.
- HRIPCSAK, G.; KUPERMAN, G. J.; FRIEDMAN, C. et al. *A reliability study for evaluating information extraction from radiology reports*. JAMIA, Vol.6, N. 2, p. 143-150, 1999.
- JENSEN, F. V. *An introduction of Bayesian networks*. London: UCL Press, 1996.
- JOHNSON, L.; KERAVNOW, E. T. *Expert system technology: a guide*. UK: Abacus Press, Tunbridge Wells, 1985.
- KAPLAN, E. L.; MEIER, P. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J. Am. Stat. Assoc., Vol.53, p. 457-481, 1958.
- KASSIRER, J. P.; GORRY, A. *Clinical problem solving: a behavioral analysis*. Annals of Internal Medicine, Vol.89, p. 245-255, 1978.
- KEUNG-CHI, N. G.; ABRAMSON, B. *Uncertainty Management in Expert Systems*. IEEE Expert, p. 29-47, 1990.
- KOLODNER, J. *Case-based reasoning*. San Mateo, CA: Morgan Kaufmann Publishers, 1993.
- LEAKE, D. *CBR in context: the present and future*. In: *Case-Based Reasoning Experience, Lessons & Future Directions*. Cambridge: AAAI Press, 1996.
- LEDLEY, R. S.; LUSTED, L. B. *Reasoning foundations of medical diagnosis*. Science, Vol.130, p. 9, 1959.
- LEE, S. J.; ANASETTI, C.; HOROWITZ, M. M. et al. *Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds*. Journal of Clinical Oncology, Vol.16, N. 9, p. 2897-2903, 1998.

- LINDA, C. *Bayesian belief networks: odds and ends*. The Computer Journal, Vol.39(2), p. 97-113, 1996.
- MCCULLOUGH, J.; HANSEN, J.; PERKINS, H. et al. *The National marrow donor program. How it works, accomplishments to date*. Oncology, Vol.3, p. 63-72, 1989.
- MEDEIROS, C.R. *Comunicação pessoal*, 2000.
- NASSAR, S. M. *Informática e Estatística: Uma Interação entre duas Ciências*. Trabalho submetido ao concurso de Professor Titular, Departamento de Informática e Estatística, Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC, Florianópolis-SC, 1998.
- NIEVOLA, J. C. *Um sistema inteligente para auxílio ao ensino em trauma crânio-encefálico*. Tese de doutorado em Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC, Florianópolis-SC, 1995.
- OHNO-MACHADO, L.; PARRA, E.; HENRY, S. B. et al. *AIDS2: a decision-support tool for decreasing physicians' uncertainty regarding patient eligibility for HIV treatment protocols*. AMIA Inc., p. 429-433, 1994.
- ORTEGA, E. T. T.; NEVES, M. I. B. *Transplante de medula óssea*. In: EINLOFT, L.; ZEN, J. J.; FUHRMEISTER, M.; DIAS, V. L. *Manual de enfermagem em UTI pediátrica*. Ed. Médica e Científica Ltda, p. 154-181, 1996.
- PAPACONSTANTINOU, C.; THEOCHAROUS, G.; MAHADEVAN, S. *An expert system for assigning patients into clinical trials based on Bayesian networks*. Journal of Medical Systems, Vol.22, N. 3, 1998.
- PARASKEVAS, F.; GREER, J. P.; RODGERS, G. M. *Hematopoietic stem cell transplantation*. In: LEE, G. R.; FOERSTER, J.; LUKENS, J. *Wintrobe's clinical hematology*. Baltimore: Williams & Wilkins, Vol.1, p. 875-893, 1998.
- PAROLIN, M. K. F. *Sistema tutor baseado em simulação para treinamento médico no atendimento pré-hospitalar*. Dissertação de Mestrado em Informática Aplicada, Pontifícia Universidade Católica do Paraná-PUCPR, Curitiba-PR, 1999.

PASQUINI, R. *Comunicação pessoal*, 1999.

PEARL, J. *Fusion, propagation, and structure in belief networks*. *Artif.Intell.*, Vol.29, p. 241-288, 1986.

PEARL, J. *Probabilistic reasoning in intelligent systems*. San Mateo, California: Morgan Kaufmann, 1988.

PELEGRINNI, G. F. *Proposta de uma metodologia de avaliação para sistemas especialistas na área médica*. Dissertação de Mestrado em Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC, Florianópolis-SC, 1995.

PEREIRA, N. A. *Método de aquisição de conhecimento para sistemas especialistas para problemas de diagnose*. Rio Claro-SP: I SBAI, UNESP, 1993.

RABUSKE, R. A. *Inteligência artificial*. Florianópolis: Ed. da UFSC, 1995.

RAPPEPORT, J. M. *Indications and applications of bone marrow transplantation*. In: HOFFMAN, R.; BENZ, E. Jr; SHATTIL, S. J.; FURIE, B; COHEN, H. Jr. New York: Churchill Livingstone Inc, p. 230-241, 1991.

RICH, E.; KNIGHT, K. *Inteligência artificial*. São Paulo: Makron Books do Brasil Editora Ltda., p. 513-559, 1993.

ROBINS, M. M.; NOYES, W. D. *Aplastic anemia treated with bone marrow transfusion from an identical twin*. *N.Engl.J.Med.*, Vol.265, p. 974-979, 1961.

ROLANDI, W. G. *Knowledge engineering in practice*. In: BITTENCOURT, G, 1986.

SABOYA, R. *Infecções bacterianas e fúngicas no transplante de medula óssea - Análise de 186 pacientes*. Tese apresentada para obtenção do título de Doutor em Medicina, USP - São Paulo, 1998.

SANTOS, G. W. *History of bone marrow transplantation*. *Clin. Hematol.*, Vol.12, n.3, p. 611-639, 1983.

- SHORTLIFFE, E. H. *Clinical decision support systems*. In: SHORTLIFFE, E. H. et al. *Medical Informatics*. Reading: Addison-Wesley, 1990.
- SILVER, R. T.; WOOLF, S. H.; HEHLMANN, R. *An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology*. *Blood*, Vol.94, p. 1517-1536, 1999.
- SOKAL, J. E.; BACCARANI M.; TURA, S. et al. *Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: Relevance to bone marrow transplantation*. *Blood*, Vol. 66, p. 1352-1357, 1985.
- SOKAL, J. E.; COX, E. B.; BACCARANI M. et al. *Prognostic discrimination in "good risk" with chronic granulocytic leukemia*. *Blood*, Vol.63, p. 789-799, 1984.
- STEVESON, L. W.; WARNER, S. L.; STEIMLE, A. E. et al. *The impending crisis awaiting cardiac transplantation. Modeling a solution based on selection*. *Circulation*, Ahmanson-UCLA Cardiomyopathy Center: *Circulation*, Vol.89(1), p. 450-457, 1994.
- TABAK, D. G. *Transplante de medula óssea*. In: SCHWATSMANN, G. *Oncologia clínica*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.
- THOMAS, E. D.; BUCKNER, C. D.; STORB, R. *Aplastic anemia treated by marrow transplantation*. *Lancet*, Vol.9, p. 284-289, 1972.
- THOMAS, E. D.; STORB, R. *Technique for human marrow grafting*. *Blood*, Vol.36, p. 507, 1970.
- TOLEDO, R. *Sistema de auxílio no diagnóstico diferencial de cefaléia*. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Informática Aplicada, Pontifícia Universidade Católica do Paraná-PUCPR, Curitiba-Pr, 2000.
- TRELEAVEN, J.; BARRET, J. *Bone marrow transplantation in practice*. New York: Mike Parkinson, 1992.

- TU, S. W.; KEMPER, C. A.; LANE, N. M. et al. *A methodology for determining patient's eligibility for clinical trials*. Meth Inform Med, Vol.32, p. 317-325, 1993.
- TUTSCHKA, P. J. *Bone marrow transplantation for leukemia following a new Busulphan and Ciclophosphamide regimen*. Blood, Vol.70, p. 1382-1388, 1987.
- TZAFESTAS, S. G. *Knowledge based systems; advanced concepts, techniques, and applications*. World Scientific, 1997.
- VAN BEMMEL, J. H. *Formalization of medical knowledge*. Meth. Inform. Med., Vol.25, p. 191-193, 1986.
- WATERMAN, D. A. *A guide to expert systems*. Addison-Wesley Publishing Company, 1986.
- ZANIS, J. N. *Transplante de medula óssea em anemia de fanconi escalonando doses decrescentes de ciclofosfamida*. Tese de doutorado de medicina interna do Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná-UFPR, Curitiba-Pr, 1999.