



## Sistemas de apoio à decisão baseados em diretrizes interpretadas por computador: um breve histórico e outros tópicos

Clinical decision support systems based on computer-interpretable guideline: a brief history and others topics

Sistemas de soporte a la decisión sobre la base de guías interpretadas por un ordenador: una breve historia y otros temas

Flavio Lichtenstein<sup>1</sup>, Agostinho Tavares<sup>2</sup>, Ivan Torres Pisa<sup>3</sup>, Daniel Sigulem<sup>3</sup>

### RESUMO

**Descritores:** Sistemas de Apoio a Decisões Clínicas; Bases de Conhecimento; Guia de Prática Clínica

Este artigo aborda aspectos sobre a construção de sistemas de apoio à decisão clínica (SADC) e relata o desenvolvimento histórico de sistemas que utilizam bases de conhecimento (BC) de forma a armazenar diretrizes digitais em saúde, ou seja, diretrizes interpretadas por computador (DIC). Também são apresentados os principais requisitos que definem um SADC.

### ABSTRACT

**Keywords:** Clinical Decision Support Systems; Knowledge Bases; Practice Guideline

The present paper focuses on the construction of Clinical Decision Support Systems (CDSS) and recounts the chronological development of systems that use Knowledge Bases (KB) in order to store digital guidelines, i.e. Computer-Interpretable Guidelines (CIG). We also present the main requirements that define a CDSS.

### RESUMEN

**Descriptores:** Sistemas de Apoyo a Decisiones Clínicas; Bases del Conocimiento; Guía de Práctica Clínica

Este artículo se centra en la construcción de sistemas de apoyo de decisiones clínicas (SADC) y se relaciona con el desarrollo histórico de los sistemas que utilizan las bases de conocimiento para almacenar las directrices digitales de la salud, es decir, directrices interpretado por ordenador. También se presentan los principales requisitos que definen a un SADC.

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Informática em Saúde, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Disciplina de Nefrologia, Departamento de Medicina Interna, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Informática em Saúde, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

Apresentamos nesta revisão os principais projetos que criaram modelos ou sistemas de apoio à decisão baseados em ontologias (bases de conhecimentos) de diretrizes clínicas (guidelines). Desde o início dos anos de 1950 sistemas de apoio à decisão clínica (SADC) tem sido muito bem estudados atingindo a maturidade nos anos 2000<sup>(1)</sup>. Mais recentemente foram desenvolvidos projetos como SAGE<sup>(2)</sup>, o GLEE<sup>(3)</sup>, Sebastian e o gerenciador de múltiplos SADCs DeGel. No Brasil foram publicados vários artigos na área da Inteligência Artificial<sup>(4)</sup> e de Ontologias em Saúde<sup>(5-8)</sup>. Porém, não encontramos artigos publicados sobre desenvolvimentos de SADCs apoiados em bases de conhecimento de diretrizes em saúde<sup>(9)</sup>. Assim, este tem sido nosso foco de estudo nos últimos anos. Além do mais, não está claro na literatura se estes tipos de SADCs, apesar de serem capazes de orientar os profissionais, seus processos, e melhorarem resultados finais de tratamentos, podem ser disseminados de forma ampla, uma vez que são de complexa implantação e de difícil manutenção.

## MÉTODOS

Para obtenção do conhecimento foram realizadas pesquisas nos sítios PubMed, no Portal de Periódicos da CAPES e no Google. No PubMed somente pesquisamos “títulos e sumários” de artigos indexados. Todos os textos pesquisados e palavras chaves foram declarados em língua inglesa. O período de pesquisa foi de janeiro de 1980 até fim de outubro de 2010. As palavras chaves foram “decision support systems”, “guideline”, “improve quality”, “cost”, “safe”, “randomized trial”, “review” e “artificial intelligence”. No portal da CAPES pesquisamos o termo “Técnicas de Apoio para a Decisão” no mesmo período, somente para a área de saúde. Além destas pesquisas muita informação foi adquirida no sítio OpenClinical onde vários conceitos e projetos podem ser encontrados.

A metodologia utilizada foi a de seleção de projetos e sistemas de apoio à decisão que declaravam a criação de projetos, ensaios e validações, sempre baseados em diretrizes armazenadas em bases de conhecimento. A Sintaxe Arden também foi referenciada por sua importância, apesar desta não ser um SADC baseado em ontologias.

### Um Breve Histórico

De maneira a se alcançar o atual estado da arte uma longa história foi percorrida. Os primeiros conceitos de IA foram desenvolvidos nos anos 1940 e 1950, mas somente vinte anos depois despertou um grande interesse, inclusive na área de saúde. Entre os anos de 1970 e 1980 Shortliffe, Buchanan et al. desenvolveram um dos primeiros sistemas inteligentes na área de saúde baseados em regras (*rule based*) denominado Mycin, para pesquisa de antimicrobianos. Alguns anos depois desenvolveram o Oncocin para apoio à oncologia. Em paralelo, em Pittsburgh, Myers et al. desenvolveram o Internist-I baseado em técnicas de “problem solving methods”. Como consequência destes trabalhos, em 1987, em Stanford, inicia-se o desenvolvimento de uma ferramenta de criação e

manutenção de ontologias, ou bases de conhecimento (BC), denominada Protégé<sup>(10)</sup>. Esta ferramenta foi idealizada por Musen et al. e permitia editar, administrar e realizar alguns processamentos sobre uma BC como raciocinar (*reasoning*) e consistir (analisar se axiomas conflitam entre si). O Protégé foi um grande sucesso e permanece ativo e em evolução até os dias de hoje. Na década de 2000 vários novos padrões foram criados como o RDF e o OWL, além de APIs que permitem a criação, processamento e *reasoning* de ontologias como Jena, Pellet e outros. Recentemente foi desenvolvido o PRONTO que é uma biblioteca que possibilita a construção de ontologias baseadas em incertezas.

Outro aspecto importante foi o desenvolvimento de diretrizes dissertativas na área de saúde. Esta tarefa culminou em um grande esforço no meio médico entre as décadas de 1980 e fim de 1990 quando foram publicados vários artigos que desenvolviam e apoiavam tais iniciativas para diversas especialidades, patologias, procedimentos e serviços de saúde. As diretrizes dissertativas tinham como meta as melhores práticas, a sistematização de condutas e a minimização de custos a fim de evitar erros e desperdícios. Porém, diferentemente do passado, hoje em dia elas precisam sempre se basear em evidências<sup>(11)</sup>. Em 1999 o Instituto de Medicina dos EUA (IOM) publicou o livro “Errar é humano” (“*To err is human*”). Este apresentou e quantificou os erros que ocorriam nos ambulatórios e internações com pacientes americanos na década de 1990 e teve com resultado seguinte a orientação para utilização de sistemas informatizados de apoio à decisão.

De maneira a sistematizar todos estes esforços na década de 1990 vários projetos de sistemas de apoio à decisão foram criados como a Sintaxe Arden<sup>(12)</sup>, Asbru<sup>(13)</sup>, EON<sup>(14)</sup>, GLIF<sup>(15)</sup>, Guide<sup>(16)</sup>, Gaston<sup>(17)</sup>, Prodigy, PROforma<sup>(18)</sup>, entre outros. Os projetos Asbru, PROforma e GLIF serão discutidos a seguir sumariamente. O projeto Athena-EON foi desenvolvido por parte da equipe que viria a desenvolver o padrão GLIF.

### Sistema de Apoio à Decisão Clínico

Um Sistema de Apoio à Decisão Clínico (SADC) visa a orientação de um paciente ou de um profissional de saúde, mas raramente de uma população. Wyatt e Spiegelhalter, em 1991, definiram um SADC com “um sistema de conhecimento ativo que utiliza dois ou mais dados de um paciente de forma a gerar um aconselhamento específico do caso”<sup>(19)</sup>. Além disto, um consenso da AMIA de 2006 definiu um SADC como “um sistema que fornece a médicos, pacientes ou indivíduos conhecimentos e informações de determinada pessoa ou população, filtrada de forma inteligente ou apresentada em momento oportuno, de forma a promover processos de melhora de saúde, melhor cuidado do paciente individual e melhor saúde da população”.

Um SADC que utiliza uma ou mais bases de conhecimento acessa a mesma via um motor de execução. Esta base de conhecimento armazena conhecimentos em um domínio, devendo estar baseada em padrões de interoperabilidade e reusabilidade da informação. Este tipo de aplicativo deve disponibilizar alertas, mensagens, erros, informações didáticas e de evidências, além de terem funções

de interação com seus usuários podendo-lhes fazer perguntas. Porém, não se pode esquecer que todo conhecimento contemplado por uma base de conhecimento é sempre dependente de um dado contexto, da cronologia e do fluxo no trabalho local fato que pode restringir sua utilização.

Resumidamente um SADC tem que ter como premissas mínimas conceitos como: 1) deve aconselhar e avisar, mas nunca mandar, bloquear ou exigir; 2) deve reconhecer e permitir a confirmação humana em etapas que não consiga resolver uma opção; 3) tem que ser dinamicamente modificável; 4) tem que ser validado em conhecimento e execução; 5) deve sempre iniciar com o “estado do paciente” ou ação análoga, porém tal estado pode se alterar durante o processamento; 6) deve ter funções de mensageria que devolvam resultados para a continuidade de processamento do motor de execução; 7) tem que se basear em modelos e padrões aceitos pelas comunidades internacionais de informática em saúde; 8) tem que ser intercambiável; 9) deve trabalhar com metas sendo estes atributos elementos quantitativos passíveis de mensuração; 10) tem que conter codificadores (*encoders*) que representem conceitos interoperáveis através da adoção de vocabulários controlados, 11) se possível deve contemplar modelos ou ontologias temporais; 12) se possível deve possuir uma ontologia de apoio à prescrição (posologia, interação, indicações, contraindicações, etc.) e 13) deve permitir a adequação de seu conteúdo a outros pontos de atenção sem alteração do motor de execução.

Nas revisões de Kawamoto et al.<sup>(20)</sup>, Pearson et al.<sup>(21)</sup> e Damiani et al.<sup>(9)</sup> observa-se que um SADC deve recomendar decisões em tempo real acompanhando o prontuário eletrônico do paciente (PEP), seja em uma evolução clínica ou em uma prescrição. Logo, um SADC pode ser classificado quanto ao seu domínio como: 1) de *screening* (triagem, avaliação inicial), prevenção e de gerenciamento de procedimentos; 2) monitoração ou diagnóstico; 3) encontro simples ou múltiplos; 4) teste e uso apropriado de tecnologias específicas; 5) dificilmente são generalistas, ou seja, abordam condições clínicas específicas (domínio-específico); 6) variam quanto ao local de atenção como internação, ambulatório especializado, atenção primária, hospital dia ou emergência e 7) são de longa, média ou curta duração.

Porém, quanto à sua utilização podem ser classificados como<sup>(20)</sup>: 1) educacional; 2) assistencial; 3) legal ou 4) auditor.

Os SADC devem ser muito bem testados e validados de forma a responderem com qualidade e exatidão devido à complexidade e diversidade de ambientes na atenção à saúde.

### Diretrizes e o Domínio da Informação

Por definição uma diretriz deve ser arquitetada na forma de um plano ou planejamento lógico e ordenado. Como define o IOM uma diretriz deve ser criada para melhorar a qualidade na atenção ao paciente, a fim de reduzir as variações não justificadas de ações (procedimentos), minimização de custos e sempre que possível baseadas em evidências.

Em 1992, Field e Lohr definiram diretrizes, ou guias de condutas na prática clínica, como “declarações desenvolvidas sistematicamente de forma a assistir às decisões de profissionais de saúde e pacientes sob determinados cuidados na saúde, para uma dada específica circunstância”.

Em sua tese, Bose<sup>(22)</sup> observa que algumas das características mais relevantes das diretrizes referem-se ao domínio médico: 1) com relação ao domínio de conhecimento disponível este é muito grande, e por vezes incerto e vago; 2) existem diversas informações incompletas e não determinísticas sobre o estado e efeitos das ações; 3) processos fundamentais não observáveis determinam estados observáveis; 4) estados, eventos, ações, planos, metas e efeitos têm duração e ocorrências incertas e 5) os processos podem ser suspensos ou alterados.

Há outras características e dificuldades que são importantes, e que pertencem também a outros *domínios*, não somente o de saúde, como: 1) a existência de um grande volume de dados e como aproveitá-los; 2) pré e pós-condições são necessárias para controlar a execução de planos e ações duráveis; 3) uma meta pode não ser encontrada em um dado momento e como se deve prosseguir; e 4) é necessário a execução sequencial, paralela e cíclica de diversos procedimentos.

Portanto, os modelos de diretrizes digitais precisam conter: 1) uma decomposição hierárquica na forma de planos (Asbru) ou a fatoração de *guidelines* em *subguidelines* na forma de diretrizes (GLIF); 2) uma estrutura de controle rica em conhecimento com decisões do tipo: a) o usuário poderá questionar porque foi decidido de tal forma; b) em casos não determinísticos o sistema poderá indagar o usuário, c) o usuário pode perguntar qual a evidência, bibliografia ou material didático para uma dada afirmação ou decisão; 3) as dimensões temporais devem ser ricas e completas; 4) deve-se expressar o contexto e a circunstância na qual as ações-decisões ocorrem.

### Codificação e Disseminação

Nos últimos anos os pesquisadores de diretrizes clínicas estiveram preocupados com a qualidade das diversas diretrizes disponíveis quanto a seu conteúdo, evidências e informações ocultas. Independentemente de tal fato, várias equipes analisam como transpor (codificar) uma diretriz dissertativa em papel para uma diretriz interpretada por computador (digital). Alguns experimentam *parsers* em processamento de linguagem natural, outros trabalham com identificadores (marcadores ou *tags* em inglês) colocados automática ou manualmente, e outros estão preocupados com os formatos e padrões do conhecimento.

Com relação à interação usuário-sistema, em 1996 Shea et al. mostraram em uma meta-análise que as diretrizes digitais implementadas via um SADC têm melhor impacto no comportamento dos médicos, comparativamente com as diretrizes dissertativas e, portanto, tais implementações alcançam suas metas mais facilmente. O mesmo ocorreu dez anos após com outra meta-análise de Kawamoto et al.<sup>(20)</sup>. Por isto, muitos pesquisadores têm desenvolvido

linguagens para representar diretrizes em formatos interpretáveis (processáveis) por computadores como Asbru, GLIF, PROforma entre outras.

### Base de Conhecimento e Motores de Execução

Um SADC deve contemplar o modelo de ação-decisão, logo sua base de conhecimento deve permitir a criação de seqüências de ações, cronogramas, planos ou fluxogramas de eventos, além de processos de decisões com limitadores e restrições para cada caso ou estado do paciente. Os modelos de bases de conhecimentos devem conter elementos básicos como: 1) estado do paciente contemplando critérios de elegibilidade, 2) ações e 3) processos de decisão.

Em um SADC todo o conhecimento é processado por um motor de execução o qual tem a capacidade de processar todo o plano descrito além de interpretar quaisquer indagações (*query*), ou seja, suas representações sintáticas e semânticas.

Em um fluxograma de atenção à saúde (*careflow*) um dado evento é apresentado e pode exigir uma ou mais decisões. A decisão pode ser determinística ou não. No caso de uma decisão não determinística o motor de execução tem que ter a capacidade de enviar perguntas à interface visual do sistema de forma que o usuário possa decidir. Portanto, antes de qualquer decisão o motor de execução utiliza uma ou diversas variáveis e com as

mesmas procura por um ou mais caminhos a percorrer. Mas, é importante lembrar que quaisquer passos de ação-decisão podem gerar exceções ou tarefas extras via gatilhos.

### Os três modelos: Asbru, PROforma e GLIF

Dos diversos padrões de diretrizes interpretáveis por computador vamos nos apresentar somente três deles: o projeto Asbru (Americano-Austríaco-Israelense), PROforma (inglês) e GLIF (americano). Os outros, anteriormente mencionados, podem ser pesquisados e são de igual importância.

A linguagem Asbru<sup>(13,22)</sup> é um formalismo de representação de diretrizes, desenvolvido na Universidade de Stanford e Viena e faz parte do projeto Asgard. Nela os métodos de solução de problemas (PSM) são desenvolvidos para trabalhar com diversas tarefas orientadas no tempo.

O projeto PROforma foi criado de forma a prestar suporte a um processo completo desde a aquisição do conhecimento até a execução do mesmo. Ele contém uma linguagem semi-formal para descrever procedimentos de apoio à decisão médico, uma ferramenta para construir tais modelos e uma ferramenta de execução. A construção de diretrizes é realizada em duas fases: a primeira em um nível mais alto via um editor gráfico (similar ao GLIF) e na segunda o desenho gráfico é instanciado com o

**Tabela 1** – Principais características dos projetos Asbru, GLIF e PROforma

Projetos x Características	Asbru	GLIF	PROforma
Baseado em	Planos com tarefas cronológicas	Guidelines + passos ( <i>steps</i> )	Planos com tarefas ( <i>tasks</i> )
Utiliza ontologia	Sim	Sim	Sim
Permite alterar conhecimento e reutilizá-lo	Sim	Sim	Sim
Editor da Base de Conhecimento	Protégé	Protégé	Próprio + Red Representation Language (R2L)
Permite subguidelines	Subplanos	Sim	subplanos
Tem motor execução	Sim próprio	Não: é somente um padrão	Sim próprio
Está baseado em	PSM*: planos temporais	Fluxograma	PSM: planos e subplanos
Permite modelo de referência	Sim	RIM + outros	Sim
Controle de Tempo	Tzolkin temporal mediator = RESUME + Chronus	GELLO (padrão HL7)	LOT - Logic of Obligation and Time
Possuir editor gráfico de fluxo da BC	Sim	Sim (Protégé)	Sim
Classes hierarquizadas	Sim	Sim	Sim
Origem	Vienna University of Technology (AUT) and Stanford Medical Informatics (EUA)	Stanford Medical Informatics + Columbia + Harvard (BWH**), EUA	Imperial Cancer Research Fund, Inglaterra
Data	1998	1998-2004	1996-1998
Autores	Yuval Shahaar, Silvia Miksch, Peter Johnson	Ohno-Machado L, Gennari JH, Greenes RA, Shortliffe EH, Barnett GO et al.	John Fox, Nicky Johns, Ali Rahmzadeh, et al.
Principal referência	The Asgaard project: a task-specific framework for the application and critiquing of time-oriented clinical guidelines <sup>(13)</sup>	The GuideLine Interchange Format: A Model for Representing Guidelines <sup>(23)</sup>	Disseminating medical knowledge: the PROforma approach – 1998 <sup>(18)</sup>

\* PSM: problem solving methods; \*\* BWH – Brigham and Women's Hospital (Boston, EUA)

conhecimento necessário para a ratificação do mesmo.

O GLIF (*Guideline Interchangeable Format* ou formato intercambiável de diretrizes) é um padrão de formatação de diretrizes, está baseado na ferramenta Protégé e foi criado por um consórcio de universidades americanas denominado Intermed. Ele tem como meta a criação de diretrizes independentes, interoperáveis e intercambiáveis. Uma de suas principais características é sua arquitetura em classes orientadas a objetos onde a instância “Guideline” permite a subdivisão de conhecimento em múltiplos “subGuidelines” (similara ao PROforma). O GLIF utiliza vários padrões como a Sintaxe Arden, GELLO e RIM.

A seguir apresentamos a Tabela 1 comparando os três projetos.

## DISCUSSÃO

Roomans<sup>(24)</sup>, da Universidade Vrije de Amsterdam, comparou os três projetos Asbru, PROforma e GLIF e chegou às seguintes conclusões: 1) os fundamentos e propósitos das três linguagens são quase que similares; 2) a linguagem Asbru tem as maiores possibilidades de extensão para modelagem de conhecimento, porém um aspecto forte do GLIF é a possibilidade de adicionar “didática” e “materiais suplementares” ao modelo; 3) PROforma e Asbru utilizam estruturas hierárquicas para a representação de sequências de ações, já GLIF utiliza ponteiros. Entretanto, as duas técnicas podem tratar de forma correta a representação de uma diretriz, já a estrutura de ponteiros do GLIF não permite a reutilização de passos em outras representações de diretrizes; 4) PROforma e Asbru têm a maiores possibilidades de extensividade para fazer transições entre eventos, porque critérios precisos podem ser definidos determinando quando uma ação é apropriada; 5) GLIF e PROforma dividem o processo de modelagem em duas fases, já o Asbru não tem um modelo intermediário.

Com relação ao padrão GLIF este 1) utiliza (herda) a Sintaxe Arden e MLM, 2) utiliza a linguagem de expressão GELLO; 3) é intercambiável, pois todos os seus conceitos mais primitivos devem se referenciar a vocabulários padrões, como UMLS; 4) está baseado em classes orientadas a objetos, sua BC contempla o padrão OWL e é exportável para RDF podendo ser processada por computador; 5) está baseado em três estruturas internas (e não duas como observou Rooman): a primeira refere-se ao fluxo de informação pelo qual diagramas visuais podem ser criados, a segunda refere-se às definições de tarefas e pontos de decisão e a terceira é a interface com o PEP ou outras fontes de informação; 6) o GLIF permite utilizar o modelo de referência RIM (HL7) e pode utilizar qualquer modelo proprietário ou genérico; 7) os objetos de decisão do GLIF são muito flexíveis, podendo-se vincular aos mesmos quaisquer chamadas de funções internas ou externas. Porém, caso o criador da BC cometa falhas ao criá-la não está previsto a

apresentação de tal erro, pois o GLIF é um padrão e não um aplicativo. Esta responsabilidade fica delegada ao motor de execução ou futuramente ao Protégé e 8) uma vez que a BC está desenvolvida pode-se aplicar ferramentas de *reasoning* certificando-se se a mesma está correta e gerando-se novas inferências.

Com relação aos motores de execução, diversos foram desenvolvidos e estudados e são raros os projetos cuja tecnologia é de código aberto e de domínio público (conhecemos somente o projeto EON).

Ressaltamos que até hoje nenhuma destas tecnologias foi plenamente aceita e padronizada no mundo o que demonstra uma falta de consenso pelo melhor projeto e padrão. Observamos, como exemplo, que a Universidade de Columbia ainda utiliza a “Sintaxe Arden” desenvolvida na década de 1990.

Como observam Kawamoto et al.<sup>(20)</sup>, além de outras revisões da área, sistemas de apoio à decisão geram melhorias na prática clínica, quer na sua organização, minimização de erros, melhoria de qualidade, minimização de custos e resultados terapêuticos do paciente. Porém, nenhum padrão foi adotado por consenso pelos centros de pesquisas nem pela comunidade científica. Caso isto venha a ocorrer, pensamos, toda a comunidade ganhará em recursos e soluções com a adoção de um único repositório central de bases de conhecimento ou, de forma descentralizada, permitindo a troca destas diretrizes digitais entre seus vários repositórios.

## CONCLUSÕES

Neste artigo apresentamos a evolução dos sistemas de apoio à decisão clínica baseados em diretrizes e apoiados em bases de conhecimento, seus projetos e conceitos. Trata-se de uma ciência e engenharia da informação muito recente tendo muito a evoluir. Por ser uma área de conhecimento de interface necessita da colaboração de muitas áreas do conhecimento.

Com relação à evolução esta é complexa e requer união entre diversos centros de pesquisa de forma a maximizar os recursos e coordenar trabalhos de pesquisa. A dificuldade de transcrição de uma diretriz dissertativa em digital, a complexidade da mesma, o entendimento do raciocínio do profissional de saúde e a efetiva adoção de SADCs têm sido os grandes obstáculos na criação e utilização desta tecnologia. Devemos lembrar também que para melhorar os resultados, de desempenho dos profissionais e dos resultados terapêuticos do paciente, temos que entender melhor como estes pensam e agem, como o conhecimento deve ser adquirido e armazenado, além do comportamento do próprio paciente. Quem sabe, observa Shortliffe em sua apresentação em 2006<sup>(25)</sup>, somente o desenvolvimento e a adoção de sistemas não sejam suficientes, se faz necessário uma reeducação dos profissionais e o estudo de como a adoção destas novas práticas alteram a conduta e os resultados finais.

## REFERÊNCIAS

- de Clercq PA, Blom J, Korsten H, Hasman A. Approaches for creating computer-interpretable guidelines that facilitate decision support. *Artif Intell Med.* 2004;31(1):1-27.
- Tu S, Glasgow J. SAGE Guideline model technical specification [Internet]. Available from: <http://sage.wherewer.org/references/docs/SAGEGuidelineModelSpec.pdf>
- Wang D, Shortliffe EH. GLEE: A Model-Driven execution system for computer-based implementation of clinical practice guidelines [Internet]. In: AMIA. 2002. p. 855-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2244320/pdf/procamiasymp00001-0896.pdf>
- Hummel A, Maciel R, Sousa F, Cohrs F, Falcão A, Teixeira F, et al. Artificial intelligence techniques: predicting necessity for biopsy in renal transplant recipients suspected of acute cellular rejection or nephrotoxicity. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1343-4.
- Leao B, Rocha A. Proposed methodology for knowledge acquisition: a study on congenital heart disease diagnosis. *Meth. Inform. Med* 1990;29(1):30-40.
- Canestraro J, Dias J, Malucelli A, Shmeil M. Sistema de apoio à decisão baseado em ontologias para unidades de dor torácica [Internet]. 2009 [cited 2010 Oct 9]. Available from: <http://revistas.facecla.com.br/index.php/reinfo/article/viewFile/237/146>
- Garrett LFD'a, Malucelli A. O formato GLIF e as novas tendências na modelagem de guidelines clínicos computadorizados [Internet]. SBIS; 2008. Available from: [www.sbis.org.br/cbis/arquivos/785.pdf](http://www.sbis.org.br/cbis/arquivos/785.pdf)
- Succi E. Desenvolvimento de um programa de apoio à decisão para análise da maturação sexual para uso na atenção primária [Dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2010.
- Damiani G, Pinnarelli L, Colosimo SC, Almiento R, Sicuro L, Galasso R, et al. The effectiveness of computerized clinical guidelines in the process of care: a systematic review. *BMC Health Services Research.* 2010;10(2):1-11.
- Musen M, Noy N, Nyulas C, O'Connor M, Redmond T, Tu S, et al. The protégé ontology editor and knowledge acquisition system [Internet]. [cited 2010 Oct 22]; Available from: <http://protege.stanford.edu/>
- Sim I, Gorman P, Greenes RA, Haynes RB, Kaplan B, Lehmann H, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *JAMIA.* 2001; 8(6):527-34.
- Hripcsak G, Clayton P, Pryor T, Haug P, Wigertz O, Van der lei J. The Arden syntax for medical logic modules. In: IEEE Computer Society Press. New York: 1990. p. 200-4.
- Shahar Y, Miksch S, Johnson P. The Asgaard project: A task-specific framework for the application and critiquing of time-oriented clinical guidelines. *Artif Intell Med.* 1998;14:29-51.
- OpenClinical: EON [Internet]. [cited 2010 Oct 16]; Available from: [http://www.openclinical.org/gmm\\_con.html](http://www.openclinical.org/gmm_con.html)
- Peleg M, Boxwala AA, Tu S, Zeng Q, Ogunyemi O, Wang D, et al. The interMed approach to sharable computer-interpretable guidelines: A review. *JAMIA.* 2004;11(1):1-10.
- Ciccarese P, Caffi E, Boiocchi L, Quaglini S, Stefanelli M. A guideline management system. *Stud Health Technol Inform.* 2004;107:28-32.
- de Clercq P, Hasman A, Blom J, Korsten H. Design and implementation of a framework to support the development of clinical guidelines. *Int J Med Inform.* 2001;64(2-3):285-318.
- Fox J, Rahmzadeh A. Disseminating medical knowledge: the PROforma approach. *Artif Intell Med.* 1998;(14):157-81.
- Wyatt J, Spiegelhalter D. Field trials of medical decision-aids: potential problems and solutions. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care.* 1991;3-7.
- Kawamoto K, Houlihan C, Balas E, Lobach D. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ.* 2005 Mar 14; Online First [bmj.com](http://bmj.com):1-8.
- Pearson S, Moxey A, Robertson J, Hains I, Williamson M, Reeve J, et al. Do computerised clinical decision support systems for prescribing change practice? A systematic review of the literature (1990-2007). *BMC Health Serv Res.* 2009 Aug 28;9(154):1-14.
- Bosse T. An interpreter for clinical guidelines in Asbru [Internet]. 2001 Aug [cited 2011 Apr 21]. Available from: <http://www.few.vu.nl/~tbosse/tiborthesis.pdf>
- Ohno-Machado L, Gennari J, Murphy S, Jain N, Tu SW, Oliver DE, et al. The Guideline Interchange Format - A model for representing guidelines. *JAMIA.* 1998; 5(4):357-372.
- Roomans HF. Formalisation of a medical guideline. Usability investigation of the ASBRU modeling language. Amsterdam; 2001.
- Shortliffe EH. Medical thinking: What should we do? [Internet]. 2006 Jun 23 [cited 2011 May 20]. Available from: <http://www.openclinical.org/docs/ext/conferences/medcalthinking2006/shortliffe.pdf>