

CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO – TCC	
(X) PRÉ-PROJETO () PROJETO	ANO/SEMESTRE: 2020.2

APLICAÇÃO DE REDES COMPLEXAS PARA VALIDAÇÃO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Gustavo Westarb

Aurélio Faustino Hoppe – Orientador

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2011), mais de 50% dos medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos. Já o Sistema Nacional de Informações ~~Toxico~~-Tóxico Farmacológicas (CASTRO, 2015), registrou só em 2011, cerca de 30 mil casos de intoxicação por uso de medicamentos. Embora não seja possível afirmar quais deles ocorreram por interação medicamentosa, em três circunstâncias específicas a possibilidade é muito extensa: (i) pelo uso terapêutico errado, (ii) pela prescrição médica incorreta e (iii) por automedicação. Ainda segundo Castro (2015), as consequências variam de dores pelo corpo, sangramentos e até problemas cardíacos, podendo, no extremo, ser fatal.

A ~~Drug-Drug~~ Drug Interaction (DDI) é uma causa significativa de *Adverse Drug Reaction* (ADRs), especialmente em populações de pacientes que tomam vários medicamentos. Um estudo recente indicou que os medicamentos eram comumente usados em conjunto em adultos mais velhos, com quase 1 em 25 indivíduos potencialmente em risco de uma DDI importante (HUANG *et al.*, 2013, apud QATO *et al.*, 2008). ~~As DDIs ocorrem quando o efeito farmacológico de um determinado medicamento é alterado pela ação de outro medicamento~~ (HUANG *et al.*, 2013, apud TATRO, 1992).

Com base na literatura, o impacto da interação sobre o paciente foi avaliado por Sehn *et al.* (2013), tendo como objetivo encontrar potenciais interações em pacientes hospitalizados. Desta forma, foram classificadas como interações graves aquelas potencialmente ameaçadoras para a vida ou capazes de causar danos permanentes, como moderadas aquelas cujos efeitos causam deterioração clínica do paciente, que exijam tratamento adicional, hospitalização ou aumento no período de internação, e como leves aquelas cujos efeitos normalmente são suaves, podem ser incômodas ou passar despercebidas, mas não afetam significativamente o efeito da terapia e normalmente não exigem tratamento adicional (SEHN *et al.*, 2013, apud TATRO, 1999).

De acordo com Palleria *et al.* (2013) as interações medicamentosas são uma das causas mais comuns de erro de medicação em países desenvolvidos, principalmente em idosos devido à politerapia, com uma prevalência de 20-40%. Atualmente, mais de 8.200 tipos de drogas estão disponíveis, incluindo mais de 2.300 drogas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e mais de 6.000 drogas experimentais. (SAFDARI *et al.*, 2016, apud WISHART *et al.*, 2006).

Segundo Thakrar *et al.* (2007) o ciclo de conhecimento de interações medicamentosas inicia nas investigações e ensaios pré-clínicos, passa pelos ensaios clínicos, mas muitas interações vão ser realmente identificadas com a experiência de uso em larga escala. Neste período de pós comercialização, são as notificações que trazem à tona os efeitos de DDI. Entretanto, DDI, como tais, raramente são relatadas, e quando são, geralmente é faltante a informação sobre as alterações farmacocinéticas dos medicamentos que causaram a reação no paciente.

De acordo com Sehn *et al.* (2013), normalmente as interações medicamentosas são identificadas através do conhecimento e da experiência do farmacêutico, do médico no ato da prescrição do medicamento ou através da consulta na bula do medicamento, que apresentam informações pertinentes a interações possíveis. Ainda segundo o autor, algoritmos que realizam a predição de interações medicamentosas tendem a encontrar maior número de interações que profissionais farmacêuticos, tornando-se uma alternativa viável e mais eficaz.

Neste contexto, o uso de redes complexas é cada vez mais recorrente para se modelar sistemas reais e artificiais, pois essas redes podem representar desde a análise de reações químicas até a dinâmica dos relacionamentos que permeiam a sociedade, por exemplo, as redes sociais e a internet (BARABASI *et al.*, 2002; BOCCALETTI *et al.*, 2006; JIA *et al.*, 2017). Além disso, a abordagem de redes complexas é utilizada para representação de conhecimento, tratamento de dados e modelagem de sistemas complexos – sistemas formados por muitas partes, essas interrelacionadas possivelmente de forma não linear, apresentando comportamentos emergentes e em multiescolhas. Exemplos de sistemas complexos podem ser encontrados especialmente em domínios biológicos, sociais e climáticos (RÉKA; BARABASI, 2002; NEWMAN, 2003; NEWMAN *et al.*, 2006; COHEN; HAVLIN, 2010).

Diante do exposto, este trabalho propõe o uso de redes complexas para verificação de interações medicamentosas que podem causar algum efeito adverso no organismo da pessoa.

Comentado [GJ1]: Não existe uma expressão equivalente em português para DDI e ADR?

Comentado [GJ2]: Sugiro colocar a definição de DDI mais para o começo do parágrafo.

Comentado [GJ3]: Frase longa. Sugiro dividir em duas frases.

Comentado [GJ4]: Este trecho consta na obra “Potenciais interações medicamentosas favorecidas pelo aprazamento em prescrições de pacientes críticos” de “Belchior Gomes Barreto Neto”. Deve-se usar citação direta.

<http://livros01.livrosgratis.com.br/cp121997.pdf>

Comentado [GJ5]: Não seria 8300?

Comentado [GJ6]: Este trecho encontra-se na obra “IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC” de “Patrícia Backes”. Deve-se usar citação direta.

1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo utilizar redes complexas para identificar interações medicamentosas que podem causar efeitos colaterais adversos no organismo das pessoas.

Os objetivos específicos são:

- identificar padrões de interações medicamentosas;
- avaliar a eficiência da aplicação em relação as correlações geradas;
- analisar a possibilidade de disponibilizá-la para a população na forma de um aplicativo.

2 TRABALHOS CORRELATOS

Neste capítulo serão apresentados os trabalhos que correlacionam com o principal objetivo deste presente trabalho. A seção 2.1 aborda o desenvolvimento de um algoritmo para prever combinações medicamentosas (CHENG; KOVÁCS; BARABÁSI, 2019). Na seção 2.2 é descrito a implementação de uma aplicação web para busca e análise de interações com proteínas (ALAIMO *et al.*, 2015). Por fim, na seção 2.3 será apresentado o desenvolvimento de um algoritmo para predição de interações farmacodinâmicas por meio de rede de interação proteína-proteína (HUANG *et al.*, 2013).

2.1 NETWORK-BASE PREDICTION OF DRUG COMBINATIONS

Cheng, Kovács e Barabási (2019) modelaram uma rede para determinar as combinações medicamentosas (administração de dois ou mais medicamentos) para tratamentos de doenças complexas e específicas. Os autores utilizaram dados dos medicamentos em relação com quais proteínas um medicamento interage, examinando cada proteína que o medicamento atua e buscando a correlação de proteínas alvos entre medicamentos, ou seja, identificando quais medicamentos atuam nas mesmas proteínas.

Segundo Cheng, Kovács e Barabási (2019) as proteínas da doença não estão espalhadas aleatoriamente no interactoma, mas tendem a formar vizinhanças localizadas, conhecida como módulo da doença. A partir disso, os autores tentaram utilizar a técnica *z-score* para identificar a correlação de uma droga (x) e uma doença (y). Nos testes de hipótese, os autores utilizaram-se de 243.603 interações proteína-proteína (PPis), conectando 16.677 proteínas exclusivas de cinco fontes de dados, ~~também~~ **Também** compilaram drogas aprovadas pelo FDA em 1978 ou clinicamente em experimentação que têm pelo menos dois alvos relatados, reunindo os perfis de afinidade de ligação de droga-alvo de alta qualidade de seis fontes de dados, tendo como objetivo buscar combinações de medicamentos eficazes e minimizar os efeitos colaterais.

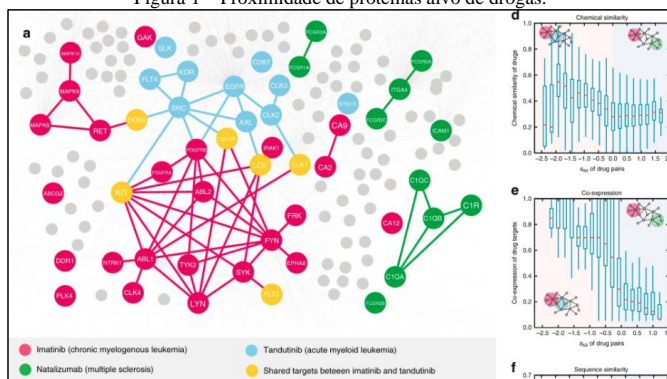
De acordo com Cheng, Kovács e Barabási (2019) o *z-score* consiste em buscar a proximidade da rede entre uma droga (X) e uma doença (Y), que depende dos comprimentos dos caminhos mais curtos $d(x, y)$ entre as proteínas da droga (X) com as proteínas módulos da doença (Y). No entanto, os autores relatam que *z-score* não se mostrou aderente ao problema, pois os módulos da doença tendem a ser relativamente grandes e cada medicamento possui um pequeno número de módulos alvo, e assim descobriram que o *z-score* não seria eficaz em determinar combinações de pares de medicamentos. Portanto, o procedimento de randomização não está ~~produzindo-produziu~~ uma distribuição gaussiana, limitando a aplicabilidade do *z-score*. Na verdade, descobriu-se que o *z-score* não pode discriminar combinações de pares aprovadas pela FDA ou interações medicamentosas adversas relatadas clinicamente de pares de medicamentos aleatórios (CHENG; KOVÁCS; BARABÁSI, 2019, tradução nossa).

Diante disso, Cheng, Kovács e Barabási (2019) utilizaram a medida de separação das sub redes de cada módulo da doença, ou seja, foi medida a proximidade da rede de módulos da doença, com a rede de proteínas alvo dos dois medicamentos sendo comparados, assim obtendo a distância média mais curta das redes de proteínas dos medicamentos.

Na Figura 1 pode-se perceber que as 3 drogas distintas podem ou não atuar sobre o mesmo módulo da doença, os medicamentos apresentados são Imatinib, Tandutinib e Natalizumab. Além disso, também foi descoberto que se a distância média for menor que zero isso quer dizer que as redes de proteínas atuadas pelo medicamento os tornam semelhantes em característica químicas, biológicas, funcionais e perfis clínicos. Ao validar esta descoberta com os dados de combinações medicamentosas aprovadas pelo FDA, foi possível confirmar que o método de menor distância média (S_{AB}) traz uma medida confiável para o algoritmo.

Comentado [GJ7]: Não deveria ser “disponibilizar para a população...”?

Figura 1 – Proximidade de proteínas alvo de drogas.



Fonte: Cheng, Kovács e Barabási (2019).

Cheng, Kovács e Barabási (2019) também apresentam diversos métodos e análises em um cenário de interações medicamentosas adversas, focando em 4 tipos de interações: arritmia (MeSH ID: D001145), insuficiência cardíaca (MeSH ID: D006333), infarto do miocárdio (MeSH ID: D009203) e hipertensão (MeSH ID: D006973). Para isso, os autores utilizaram a base de dados DrugBank (v4.3).

Cheng, Kovács e Barabási (2019) obtiveram dados de várias bases distintas e criaram várias redes com características diferentes, aplicando diversos algoritmos para extrair informações de como pares de drogas se correlacionavam com módulos da doença, focando essencialmente em duas doenças: hipertensão e câncer. Segundo os autores foi utilizado o cálculo z -score, porém não obtiveram bons resultados e então utilizaram um algoritmo de distâncias média mais curta, assim conseguindo bons resultados que contribuíram para identificação de combinações medicamentosas que trazem maior eficácia no tratamento de doenças do que o tratamento com monoterapia.

Cheng, Kovács e Barabási (2019) obtiveram duas descobertas significativas em relação a análises de redes complexas e de combinações de medicamentos. Na primeira constatou-se que para um par de medicamentos tenha um efeito terapêutico, ambos os módulos alvos do medicamento devem se sobrepor ao módulo da doença. Essa descoberta destaca a necessidade de inspecionar a relação de rede entre os alvos dos medicamentos e as proteínas da doença enquanto buscamos combinações terapêuticamente benéficas (CHENG; KAVÁCS; BARABÁSI, 2019, tradução nossa). A segunda diz respeito a exposição sobreposta, ou seja, quando os módulos alvo da droga se sobrepõem uns aos outros, bem como ao módulo da doença, não obtém-se eficácia estatisticamente significativa no tratamento da doença em relação à monoterapia (CHENG; KAVÁCS; BARABÁSI, 2019, tradução nossa).

2.2 DT-WEB: A WEB-BASED APPLICATION FOR DRUG-TARGET INTERACTION AND DRUG COMBINATION PREDICTION THROUGH DOMAIN-TUNED NETWORK-BASED INFERENCE

Alaimo *et al.* (2015) tinham dois objetivos específicos, sendo o primeiro a integração do banco de dados DrugBank com o algoritmo de recomendação DT-Hybrid para validar a inferência de rede a interação entre droga-alvo e o segundo, a integração da DrugBank, DT-Hybrid e Pathway-Commons para auxiliar na fase experimental de combinações medicamentosas para atuar em vários alvos simultaneamente.

Alaimo *et al.* (2015) disponibilizaram um sistema totalmente web, onde é possível informar o modelo de drogas para validar as interações dos medicamentos. Na previsão de interações de drogas-alvo os autores utilizaram o algoritmo DT-Hybrid que pode ser ajustado conforme os parâmetros de entrada do usuário para se adequar aos dados informados. A previsão foi separada em 4 etapas, sendo a primeira etapa o *upload* da rede de DTI equipada com uma matriz de similaridade, caso o usuário queira validar seus dados, bem como os parâmetros do algoritmo DT-Hybrid. A segunda etapa consiste em verificar o formato dos dados enviados ao sistema, garantindo que eles não estejam em formato incorreto. Após a validação do formato é aplicado o algoritmo DT-Hybrid para obter uma lista inicial de previsões para cada medicamento. A terceira etapa mapeia cada destino da rede para um identificador *Entrez*, calculando-se a medida de similaridade com base na distância do nó na ontologia Directed Acyclic Graph (DAG). Por fim, na quarta etapa, para cada par de droga-alvo predito é *calculado-calculada* uma medida de correlação com a semelhança máxima entre os termos ontológicos de alvos validados e previstos. Na figura 2 é possível observar uma rede DTI ao aplicar o pipeline de previsão desenvolvido por Alaimo *et al.* (2015). Pode-se observar que cada nó representa uma droga (heptágono azul) ou um alvo (círculo cinza), enquanto cada borda representa uma interação droga-alvo (aquelas fornecidas pelo usuário em preto, previsões em vermelho).

Comentado [GJ8]: Uso indevido de 1ª pessoa

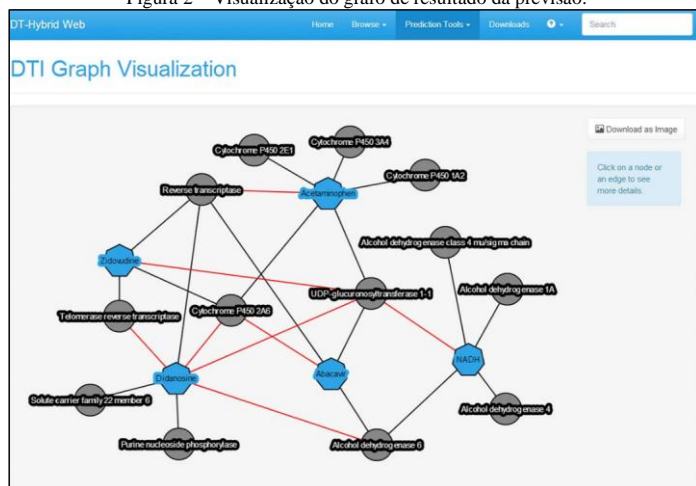
Comentado [GJ9]: Acho que está faltando algo aqui.

Comentado [GJ10]: O que é DTI?

Formatado: Fonte: Itálico

Comentado [GJ11]: É isso mesmo?

Figura 2 – Visualização do grafo de resultado da previsão.



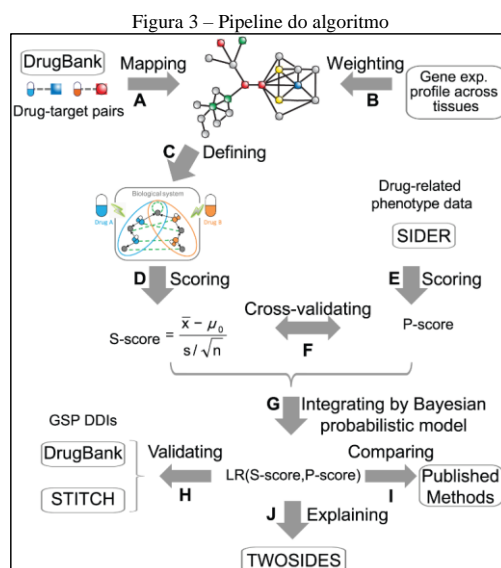
Fonte: Alaimo *et al.* (2015).

A predição de interações medicamentosas é um processo ~~muito~~ importante dentro de estudos para descobertas de novos medicamentos, combinações ou substituição por outros medicamentos com efeitos colaterais mais ponderados, sendo assim Alaimo *et al.* (2015) concluem que o projeto DT-web ~~permi~~ta ao usuário navegar e testar rapidamente as previsões de um provável novo DTI. Além disso, citam a compilação dos dados extraídos de Drug-Bank e PathwayCommons utilizando-se destes dados o algoritmo de recomendação DT-Hybrid se mostrou muito promissor para a identificação de interações medicamentosas. A interface com usuário possibilita a pesquisa sobre interações, visualização do grafo de resultado da predição, bem como a submissão de seus próprios dados de medicamentos para validação, possibilitando a visualização do resultado instantaneamente no próprio sistema ou por envio de notificação pelo e-mail nos casos em que os dados submetidos sejam muito extensos.

2.3 SYSTEMATIC PREDICTION OF PHARMACODYNAMIC DRUG-DRUG INTERACTIONS THROUGH PROTEIN-PROTEIN-INTERACTION NETWORK

Huang *et al.* (2013) tinham como objetivo identificar as interações medicamentosas através do uso de redes complexas, focando na identificação de interações medicamentosas do tipo farmacodinâmico (PD). Ainda segundo os autores, as interações medicamentosas ocorrem quando o efeito farmacológico de um medicamento é modificado por outro medicamento. Estas interações podem ser divididas em três categorias: farmacêutico, farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD). A interação do tipo farmacêutico consiste na ocorrência de uma incompatibilidade física ou química. A interações farmacocinéticas consistem em um medicamento alterando a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outro medicamento, modificando assim a concentração do medicamento que chegará ao local alvo da doença. E, por fim, as interações do tipo farmacodinâmico ocorrem quando um medicamento tem efeito antagonista, aditivo, sinérgico ou farmacológico sobre outro medicamento.

Para a identificação do PD, Huang *et al.* (2013) desenvolveram uma rede de interação proteína-proteína (PPI) a partir do banco de dados da DrugBank, aplicando um algoritmo de pontuação para definir medicamentos que possuem conexão de proteínas alvo. Os autores denominaram este algoritmo de *S-score*, que consiste em pontuar a rigidez de conexões de proteínas alvo do medicamento. Na Figura 3 é apresentado o pipeline do algoritmo, desde a criação da rede de proteínas até a utilização do *S-score*.



Fonte: Huang *et al.* (2013).

Huang *et al.* (2013) subdividiu o pipeline do *S-score* em dez etapas, sendo elas: (A) Mapeamento de drogas na rede PPI por meio de associações de drogas-alvo; (B) Ponderação da rede PPI por perfil de expressão gênica em tecidos humanos; (C) Definir o sistema centrado no alvo, incluindo drogas-alvos conhecidos e sua proteína vizinha de primeira etapa na rede PPI; (D) Pontuação da conectividade sistemática com base em sistemas centrados no alvo dos medicamentos (pontuação S); (E) Pontuação de similaridade fenotípica com base nos efeitos colaterais clínicos da droga (pontuação P); (F) Validação cruzada entre S-score e P-score; (G) Integração por um modelo probabilístico Bayesiano; (H) Validando o desempenho de previsão usando GSP DDIs de dois bancos de dados independentes, DrugBank e STITCH; (I) Comparação com outros métodos; (J) Explicando os mecanismos moleculares dos efeitos colaterais da polifarmácia registrados em TWOSIDES.

Com base no *S-score*, validou-se os resultados com o banco de dados DrugBank ao qual possuem interações coletadas do tipo PD. Huang *et al.* (2013) observaram que quanto maior a nota dos medicamentos no *S-score*, maior será a probabilidade de uma interação PD acontecer.

Huang *et al.* (2013) concluem que é possível prever as interações medicamentosas do tipo PD baseado no aumento da pontuação *s-score*, porém o algoritmo falha em previsões para interações do tipo PK e farmacêuticos. Além disso, os autores apontam duas limitações que podem ser exploradas para aprimoração das técnicas utilizadas, sendo a primeira a falta de conhecimentos das redes moleculares e robustez do sistema biológico humano e a segunda, o aprimoramento dos dados utilizados para realizar a predição, sugerindo a inclusão de mais dados clínicos.

3 PROPOSTA

Neste capítulo será descrita a proposta deste trabalho, justificando o desenvolvimento, definindo os requisitos funcionais e não funcionais, as metodologias abordadas e por fim o cronograma.

3.1 JUSTIFICATIVA

No Quadro 1 é apresentado um comparativo entre os trabalhos correlatos. As linhas representam as características e as colunas os trabalhos.

Quadro 1 – Comparativo entre os trabalhos correlatos

Correlatos Características	Cheng <i>et al.</i> (2019)	Alaimo <i>et al.</i> (2015)	Huang <i>et al.</i> (2013)
Objetivo da predição	Combinações medicamentosas	Interações medicamentosas	Interação do tipo farmacodinâmico
Banco de dados utilizado	DrugBank, Therapeutic Target Database e PharmGKB	Drug-Bank e PathwayCommons	DrugBank
Algoritmo utilizado	Distância média mais curta	DT-Hybrid	S-score
Disponibilizada interface de consulta	Não	Sim	Não

Fonte: elaborado pelo autor.

A partir do Quadro 1 é possível observar que Alaimo *et al.* (2015) e Huang *et al.* (2013) mantiveram seu foco na predição de interações medicamentosas, sendo o trabalho de Huang *et al.* (2013) mais eficaz para identificação de interações do tipo farmacodinâmicas. Já Cheng *et al.* (2019) focou na identificação de combinações de medicamentos mais eficazes.

Todos os trabalhos utilizam a base de dados DrugBank, porém Cheng *et al.* (2019) e Alaimo *et al.* (2015) agregaram outras bases. Além disso, percebe-se também que apenas o trabalho de Alaimo *et al.* (2015) apresenta uma interface gráfica para visualização dos resultados da predição. Além disso, também é possível notar que todos utilizam técnicas/algoritmos diferentes para realizar a predição conforme seu objetivo. Cheng *et al.* (2019) utilizaram o algoritmo de distância média mais curta, buscando identificar quando uma rede de proteína alvo do medicamento, sobrepõem a rede de outro medicamento, assim determinando a eficácia de sua combinação. Já o trabalho de Alaimo *et al.* (2015) utilizou o algoritmo de recomendação DT-Hybrid para identificar as possíveis interações medicamentosas. E, por fim, o trabalho de Huang *et al.* (2013) utilizou-se do algoritmo que denominaram de S-score que realiza a pontuação entre as conexões de proteínas de cada medicamento, assim identificando que com o aumento desta pontuação, aumenta o risco de uma interação medicamentosa.

Diante deste contexto, este trabalho se torna relevante pelo fato de ajudar a identificar interações medicamentosas sendo elas leves, ou até graves que podem potencialmente ocasionar riscos vida de uma pessoa. Além disso, o trabalho disponibilizará um aplicativo que facilitará a busca de possíveis interações, que poderá ser realizada pelo farmacêutico, médico ou até mesmo por pessoas que se automedicam em busca de solução para problemas simples de saúde. E, caso isso ocorra, permitirá a busca de uma alternativa para o medicamento que apresenta interação, prevenindo assim riscos significantes a saúde da pessoa. Em termos tecnológicos se usará redes complexas para modelar e identificar correlações em grupo de medicamentos ao qual caracterizam-se como interações medicamentosas.

3.2 REQUISITOS PRINCIPAIS DO PROBLEMA A SER TRABALHADO

A aplicação a ser desenvolvida deverá:

- estabelecer um vocabulário, uma árvore de categorias e um conjunto de regras de acordo com características comuns dos medicamentos (RF – Requisito Funcional);
- detectar comunidades de medicamentos interagentes (RF);
- utilizar métricas para identificar os medicamentos que causam mais interações medicamentosas (RF);
- permitir ao usuário consultar e visualizar as interações a partir de uma aplicação móvel (RF);
- ser implementada utilizando a linguagem Python (RNF – Requisitos Não Funcional);
- ser desenvolvida para a plataforma Android e iOS (RNF);
- utilizar o React Native para o desenvolvimento da aplicação móvel (RNF);
- ser modelada seguindo os princípios de redes complexas (RNF).

Comentado [GJ12]: A aplicação é modelada conforme às redes complexas ou ela utiliza uma rede complexa?

3.3 METODOLOGIA

O trabalho será desenvolvido observando as seguintes etapas:

- levantamento bibliográfico: buscar fontes bibliográficas com relação a redes complexas, grafos e interação medicamentosa, e bem como buscar trabalhos correlatos;
- montagem da base de dados: buscar em projeto *open sources* (código livre) ou privados uma base de dados que pode ser usada no desenvolvimento do projeto;
- definição das ferramentas utilizadas para modelagem e armazenamento da rede: levantar as

- ferramentas e escolher a mais adequada para manipulação de redes complexas;
- definição de algoritmos para análise da rede: pesquisar e definir quais algoritmos serão utilizados para analisar as interações medicamentosas;
 - definição da estrutura da rede: nesta etapa será estudado e definido qual será a melhor estrutura da rede para identificação das interações, baseando-se no item (c);
 - implementação da rede: implementação do projeto levando em consideração os itens (c), (d) e (e) utilizando a linguagem de programação Python e no ambiente de desenvolvimento Visual Studio Code;
 - testes e análise dos resultados da rede: validar se as interações medicamentosas encontradas podem de fato ocasionar um efeito colateral prejudicial à saúde juntamente com profissionais da medicina ou farmácia;
 - elicitación dos requisitos da aplicação móvel: levantar os requisitos para a aplicação proposta;
 - especificação: utilizar a ferramenta de diagramação Enterprise Architect (EA) para elaborar os diagramas de caso de uso e de atividades de acordo com a *Unified Modeling Language* (UML);
 - implementação: a partir do item (i) implementar a aplicação móvel para as plataformas Android e iOS utilizando a linguagem React Native e o ambiente Visual Studio Code;
 - testes da aplicação móvel: realizar testes de usabilidade junto aos eventuais usuários da aplicação.

As etapas serão realizadas nos períodos relacionados no Quadro 2.

Quadro 2 – Cronograma de atividades a serem realizadas

etapas / quinzenas	2020						2021											
	nov.		dez.		jan.		fev.		mar.		abr.		maio		jun.			
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
levantamento bibliográfico																		
montagem da base de dados																		
definição das ferramentas utilizadas para modelagem e armazenamento da rede																		
definição de algoritmos para análise da rede																		
definição da estrutura da rede																		
implementação da rede																		
testes e análise dos resultados da rede																		
elicitación dos requisitos da aplicação móvel																		
especificação																		
desenvolvimento																		
testes da aplicação móvel																		

Fonte: elaborado pelo autor.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo descreve brevemente sobre os assuntos que fundamentarão o estudo a ser realizado: redes complexas e interação medicamentosa.

A área de Redes Complexas (RC) tem sua origem na ~~tradicional~~ Teoria dos ~~g~~ Grafos. Um grafo é um conjunto de vértices e arestas, no qual os vértices podem estar conectados uns aos outros pelas arestas (NETTO, 2001). Uma RC é um grafo com um grande número de vértices e propriedades topológicas não necessariamente regulares, nem completamente aleatórias (BESSA *et al.*, 2009).

Uma interação medicamentosa ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro (HAMMES *et al.*, 2008). Diversos são os fatores de risco para a ocorrência de interações medicamentosas, sendo estes relacionados à prescrição, onde o aumento do risco de interações é diretamente proporcional à quantidade de medicamentos prescritos (LEÃO, MOURA e MEDEIROS, 2014).

Segundo Secoli (2010), a polifarmácia (sendo definida como uso de cinco ou mais medicamentos) está diretamente associada ao aumento do risco de ocorrência de interação medicamentosa podendo ocasionar uma reação adversa a medicamentos graves (RAM). No Brasil, apenas na cidade de Fortaleza observou-se que 13,6% dos idosos usava cinco ou mais medicamentos prescritos. Ainda segundo a autora, é frequente idosos apresentarem duas ou mais receitas médicas e utilizar dois ou mais medicamentos para automedicação, sendo que o uso de seis ou mais medicamentos simultâneos podem elevar o risco de interações medicamentosas graves em até 100%.

REFERÊNCIAS

ALBERT, R. Scale-free networks in cell biology. *Journal of cell science*, The Company of Biologists Ltd, v. 118, n. 21, p. 4947–4957, 2005.

ALAIMO, Salvatore; BONNICI, Vincenzo; CANCEMI, Damiano; FERRO, Alfredo; GIUGNO, Rosalba; PULVIRENTI, Alfredo. DT-Web: a web-based application for drug-target interaction and drug combination prediction through domain-tuned network-based inference. *Bmc Systems Biology*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-11, 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1752-0509-9-s3-s4>>. Acesso em 12 out. 2020.

BARABASI, A.-L. *et al.* Evolution of the social network of scientific collaborations. *Physica A: Statistical mechanics and its applications*, Elsevier, v. 311, n. 3, p. 590–614, 2002.

BESSA, A. D.; SANTOS, L. B. L.; MARTINEZ, L. P. N. R.; COSTA, M. C.; CARDOSO, P. G. S. Introdução às redes complexas. 2009. 1, 15

BOCCALETTI, S. *et al.* Complex networks: Structure and dynamics. *Physics reports*, Elsevier, v. 424, n. 4, p. 175–308, 2006.

CASTRO, Clarisse. **Interação medicamentosa: entenda os riscos de se medicar sem orientação**. Portal Fiocruz, [2015]. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/interacao-medicamentosa-entenda-os-riscos-de-se-medicar-sem-orientacao>>. Acesso em: 09 out. 2020.

CHENG, Feixiong; KOVÁCS, István A.; BARABÁSI, Albert-László. Network-based prediction of drug combinations. *Nature Communications*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-11, 13 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-09186-x>>. Acesso em 12 out. 2020.

COHEN, R.; HAVLIN, S. Complex networks: structure, robustness and function. United Kingdom: Cambridge Univ Pr, 2010.

COSTA, Andry F. *et al.* Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. Brasília: Editora MS, 2012.

HAMMES, Jean André; PFUETZENREITER, Felipe; SILVEIRA, Fabrício da; KOENIG, Álvaro; WESTPHAL, Glauco Adriano. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 349-354, dez. 2008. GN1 Genesis Network. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-507x2008000400006>>. Acesso em: 09 out. 2020.

HOLLOWAY, Kathleen; DIJK, Liset van. **The world medicines situation 2011: Rational use of medicines**. World Health Organization 2011. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch14_wRational.pdf>. Acesso em: 12 out. 2020.

HUANG, Jialiang; NIU, Chaoqun; GREEN, Christopher D.; YANG, Lun; MEI, Hongkang; HAN, Jing-Dong J. **Systematic Prediction of Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions through Protein-Protein-Interaction Network**. *Plos Computational Biology*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-9, 21 mar. 2013. Public Library of Science (PLOS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002998>>. Acesso em: 09 out. 2020.

JIA, S. *et al.* Exploring triad-rich substructures by graph-theoretic characterizations in complex networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 468, p. 53–69, 2017.

LEÃO, Danyllo Fábio Lessa; MOURA, Cristiano Soares de; MEDEIROS, Danielle Souto de. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 311-318, jan. 2014. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014191.2124>>. Acesso em: 09 out. 2020.

NETTO, P. O. B. Grafos: Teoria, Modelos, Algoritmos. São Paulo: Editora Edgard Blücher, 2001. 1, 11, 14

NEWMAN, M. E. The structure and function of complex networks. *SIAM review*, SIAM, v. 45, n. 2, p. 167–256, 2003

NEWMAN, M. E. J.; BARABÁSI, A. L.; WATTS, D. J. The Structure and Dynamics of Networks. [S.L.]: Princeton Studies in Complexity, 2006.

SAFDARI, Reza; FERDOUSI, Reza; AZIZIHERIS, Kamal; NIAKAN-KALHORI, Sharareh R.; OMIDI, Yadollah. Computerized techniques pave the way for drug-drug interaction prediction and interpretation. *Bioimpacts*, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 71-78, 16 jun. 2016. Maad Rayan Publishing Company. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15171/bi.2016.10>>. Acesso em 09 out. 2020.

PALLEIRA, Catarina. *et al.* Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **US National Library of Medicine**. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897029/>>. Acesso em 12 out. 2020.

RÉKA, A.; BARABASI, A. L. Statistical mechanics of complex networks. *Rev. Mod. Phys.*, v. 74, p. 47–97, 2002.

SECOLI, Sílvia Regina. **Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem**. Revista da Escola de Enfermagem da Usp, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342001000100005>>. Acesso em: 09 out. 2020.

Comentado [GJ13]: Não foi referenciado

Comentado [GJ14]: Não foi citado no texto

Comentado [GJ15]: Não foi citado no texto

Comentado [GJ16]: Não está sendo referenciado no texto.

SECOLI, Silvia Regina. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 63, n. 1, p. 136-140, fev. 2010. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0034-71672010000100023>>. Acesso em: 09 out. 2020.

SEHN, Rossano; CAMARGO, Aline Lins; HEINECK, Isabela; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, [S.L.], v. 15, n. 9-10, p. 77-81, out. 2003. Disponível em: <<https://cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/86/infarma007.pdf>>. Acesso em: 09 out. 2020.

THAKRAR, B. T.; GRUNDSCHOBBER, S. B.; DOESSEGGER, L. Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports 145 database. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 4, p. 489- 95, out., 2007.

ASSINATURAS

(Atenção: todas as folhas devem estar rubricadas)

Assinatura do(a) Aluno(a): _____

Assinatura do(a) Orientador(a): _____

Assinatura do(a) Coorientador(a) (se houver): _____

Observações do orientador em relação a itens não atendidos do pré-projeto (se houver):

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO – PROFESSOR AVALIADOR

Acadêmico(a): GUSTAVO WESTARB _____

Avaliador(a): GILVAN JUSTINO _____

ASPECTOS AVALIADOS ¹		atende	atende parcialmente	não atende
ASPECTOS TÉCNICOS	1. INTRODUÇÃO O tema de pesquisa está devidamente contextualizado/delimitado?	X		
	O problema está claramente formulado?	X		
	1. OBJETIVOS O objetivo principal está claramente definido e é passível de ser alcançado?	X		
	Os objetivos específicos são coerentes com o objetivo principal?	X		
	2. TRABALHOS CORRELATOS São apresentados trabalhos correlatos, bem como descritas as principais funcionalidades e os pontos fortes e fracos?	X		
	3. JUSTIFICATIVA Foi apresentado e discutido um quadro relacionando os trabalhos correlatos e suas principais funcionalidades com a proposta apresentada?	X		
	São apresentados argumentos científicos, técnicos ou metodológicos que justificam a proposta?	X		
	São apresentadas as contribuições teóricas, práticas ou sociais que justificam a proposta?	X		
	4. REQUISITOS PRINCIPAIS DO PROBLEMA A SER TRABALHADO Os requisitos funcionais e não funcionais foram claramente descritos?	X		
	5. METODOLOGIA Foram relacionadas todas as etapas necessárias para o desenvolvimento do TCC?	X		
	Os métodos, recursos e o cronograma estão devidamente apresentados e são compatíveis com a metodologia proposta?	X		
	6. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA (atenção para a diferença de conteúdo entre projeto e pré-projeto) Os assuntos apresentados são suficientes e têm relação com o tema do TCC?	X		
	As referências contemplam adequadamente os assuntos abordados (são indicadas obras atualizadas e as mais importantes da área)?	X		
ASPECTOS METODOLÓGICOS	7. LINGUAGEM USADA (redação) O texto completo é coerente e redigido corretamente em língua portuguesa, usando linguagem formal/científica?	X		
	A exposição do assunto é ordenada (as ideias estão bem encadeadas e a linguagem utilizada é clara)?	X		

PARECER – PROFESSOR AVALIADOR: (PREENCHER APENAS NO PROJETO)

O projeto de TCC ser deverá ser revisado, isto é, necessita de complementação, se:

- qualquer um dos itens tiver resposta NÃO ATENDE;
- pelo menos 5 (cinco) tiverem resposta ATENDE PARCIALMENTE.

PARECER: () APROVADO () REPROVADO

Assinatura: _____ Data: _____

¹ Quando o avaliador marcar algum item como atende parcialmente ou não atende, deve obrigatoriamente indicar os motivos no texto, para que o aluno saiba o porquê da avaliação.

CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO – TCC		
(X) PRÉ-PROJETO	() PROJETO	ANO/SEMESTRE: 2020.2

APLICAÇÃO DE REDES COMPLEXAS PARA VALIDAÇÃO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Gustavo Westarb

Aurélio Faustino Hoppe – Orientador

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2011), mais de 50% dos medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos. Já o Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas (CASTRO, 2015), registrou só em 2011, cerca de 30 mil casos de intoxicação por uso de medicamentos. Embora não seja possível afirmar quais deles ocorreram por interação medicamentosa, em três circunstâncias específicas a possibilidade é muito extensa: (i) pelo uso terapêutico errado, (ii) pela prescrição médica incorreta e (iii) por automedicação. Ainda segundo Castro (2015), as consequências variam de dores pelo corpo, sangramentos e até problemas cardíacos, podendo, no extremo, ser fatal.

A *Drug-Drug Interaction* (DDI) é uma causa significativa de *Adverse Drug Reaction* (ADRs), especialmente em populações de pacientes que tomam vários medicamentos. Um estudo recente indicou que os medicamentos eram comumente usados em conjunto em adultos mais velhos, com quase 1 em 25 indivíduos potencialmente em risco de uma DDI importante (HUANG *et al.*, 2013, apud QATO *et al.*, 2008). As DDIs ocorrem quando o efeito farmacológico de um determinado medicamento é alterado pela ação de outro medicamento (HUANG *et al.*, 2013, apud TATRO, 1992).

Com base na literatura, o impacto da interação sobre o paciente foi avaliado por Sehn *et al.* (2013), tendo como objetivo encontrar potenciais interações em pacientes hospitalizados. Desta forma, foram classificadas como interações graves aquelas potencialmente ameaçadoras para a vida ou capazes de causar danos permanentes, como moderadas aquelas cujos efeitos causam deterioração clínica do paciente, que exijam tratamento adicional, hospitalização ou aumento no período de internação, e como leves aquelas cujos efeitos normalmente são suaves, podem ser incômodas ou passar despercebidas, mas não afetam significativamente o efeito da terapia e normalmente não exigem tratamento adicional (SEHN *et al.*, 2013, apud TATRO, 1999).

De acordo com Palleria *et al.* (2013) as interações medicamentosas são uma das causas mais comuns de erro de medicação em países desenvolvidos, principalmente em idosos devido à politerapia, com uma prevalência de 20-40%. Atualmente, mais de 8.200 tipos de drogas estão disponíveis, incluindo mais de 2.300 drogas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e mais de 6.000 drogas experimentais. (SAFDARI *et al.*, 2016, apud WISHART *et al.*, 2006).

Segundo Thakrar *et al.* (2007) o ciclo de conhecimento de interações medicamentosas inicia nas investigações e ensaios pré-clínicos, passa pelos ensaios clínicos, mas muitas interações vão ser realmente identificadas com a experiência de uso em larga escala. Neste período de pós comercialização, são as notificações que trazem à tona os efeitos de DDI. Entretanto, DDI, como tais, raramente são relatadas, e quando são, geralmente é faltante a informação sobre as alterações farmacocinéticas dos medicamentos que causaram a reação no paciente.

De acordo com Sehn *et al.* (2013), normalmente as interações medicamentosas são identificadas através do conhecimento e da experiência do farmacêutico, do médico no ato da prescrição do medicamento ou através da consulta na bula do medicamento, que apresentam informações pertinentes a interações possíveis. Ainda segundo o autor, algoritmos que realizam a predição de interações medicamentosas tendem a encontrar maior número de interações que profissionais farmacêuticos, tornando-se uma alternativa viável e mais eficaz.

Neste contexto, o uso de redes complexas é cada vez mais recorrente para se modelar sistemas reais e artificiais, pois essas redes podem representar desde a análise de reações químicas até a dinâmica dos relacionamentos que permeiam a sociedade, por exemplo, as redes sociais e a internet (BARABASI *et al.*, 2002; BOCCALETTI *et al.*, 2006; JIA *et al.*, 2017). Além disso, a abordagem de redes complexas é utilizada para representação de conhecimento, tratamento de dados e modelagem de sistemas complexos – sistemas formados por muitas partes, essas interrelacionadas possivelmente de forma não linear, apresentando comportamentos emergentes e em multiescolhas. Exemplos de sistemas complexos podem ser encontrados especialmente em domínios biológicos, sociais e climáticos (RÉKA; BARABASI, 2002; NEWMAN, 2003; NEWMAN *et al.*, 2006; COHEN; HAVLIN, 2010).

Diante do exposto, este trabalho propõe o uso de redes complexas para verificação de interações medicamentosa que podem causar algum efeito adverso no organismo da pessoa.

Comentado [AS1]: Desnecessário ter este conectivo. Podes retirar.

Comentado [AS2]: Não tem termo em português para isso?

Comentado [AS3]: Não tem termo em português para isso?

1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo utilizar redes complexas para identificar interações medicamentosas que podem causar efeitos colaterais adversos no organismo das pessoas.

Os objetivos específicos são:

- identificar padrões de interações medicamentosas;
- avaliar a eficiência da aplicação em relação as correlações geradas;
- analisar a possibilidade de disponibilizá-la para a população na forma de um aplicativo.

2 TRABALHOS CORRELATOS

Neste capítulo serão apresentados os trabalhos que correlacionam com o principal objetivo deste presente trabalho. A seção 2.1 aborda o desenvolvimento de um algoritmo para prever combinações medicamentosas (CHENG; KOVÁCS; BARABÁSI, 2019). Na seção 2.2 é descrito a implementação de uma aplicação web para busca e análise de interações com proteínas (ALAIMO *et al.*, 2015). Por fim, na seção 2.3 será apresentado o desenvolvimento de um algoritmo para predição de interações farmacodinâmicas por meio de rede de interação proteína-proteína (HUANG *et al.*, 2013).

2.1 NETWORK-BASE PREDICTION OF DRUG COMBINATIONS

Cheng, Kovács e Barabási (2019) modelaram uma rede para determinar as combinações medicamentosas (administração de dois ou mais medicamentos) para tratamentos de doenças complexas e específicas. Os autores utilizaram dados dos medicamentos em relação com quais proteínas um medicamento interage, examinando cada proteína que o medicamento atua e buscando a correlação de proteínas alvos entre medicamentos, ou seja, identificando quais medicamentos atuam nas mesmas proteínas.

Segundo Cheng, Kovács e Barabási (2019) as proteínas da doença não estão espalhadas aleatoriamente no interactoma, mas tendem a formar vizinhanças localizadas, conhecida como módulo da doença. A partir disso, os autores tentaram utilizar a técnica *z-score* para identificar a correlação de uma droga (x) e uma doença (y). Nos testes de hipótese, os autores utilizaram-se de 243.603 interações proteína-proteína (PPis), conectando 16.677 proteínas exclusivas de cinco fonte de dados, também compilaram drogas aprovadas pelo FDA em 1978 ou clinicamente em experimentação que têm pelo menos dois alvos relatados, reunindo os perfis de afinidade de ligação de droga-alvo de alta qualidade de seis fontes de dados, tendo como objetivo buscar combinações de medicamentos eficazes e minimizar os efeitos colaterais.

De acordo com Cheng, Kovács e Barabási (2019) o *z-score* consiste em buscar a proximidade da rede entre uma droga (X) e uma doença (Y), que depende dos comprimentos dos caminhos mais curtos $d(x, y)$ entre a as proteínas da droga (X) com as proteínas módulos da doença (Y). No entanto, os autores relatam que *z-score* não se mostrou aderente ao problema, pois os módulos da doença tendem a ser relativamente grandes e cada medicamento possui um pequeno número de módulos alvo, e assim descobriram que o *z-score* não seria eficaz em determinar combinações de pares de medicamentos. Portanto, o procedimento de randomização não está produzindo uma distribuição gaussiana, limitando a aplicabilidade do *z-score*. Na verdade, descobriu-se que o *z-score* não pode discriminar combinações de pares aprovadas pela FDA ou interações medicamentosas adversas relatadas clinicamente de pares de medicamentos aleatórios (CHENG; KOVÁCS; BARABÁSI, 2019, tradução nossa).

Diante disso, Cheng, Kovács e Barabási (2019) utilizaram a medida de separação das sub redes de cada módulo da doença, ou seja, foi medida a proximidade da rede de módulos da doença, com a rede de proteínas alvo dos dois medicamentos sendo comparados, assim obtendo a distância média mais curta das redes de proteínas dos medicamentos.

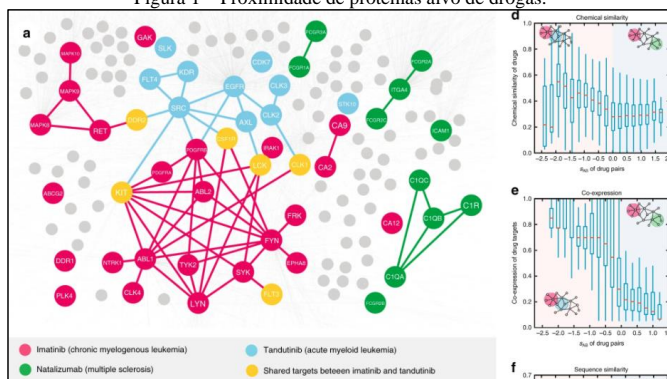
Na Figura 1 pode-se perceber que as 3 drogas distintas podem ou não atuar sobre o mesmo módulo da doença, os medicamentos apresentados são Imatinib, Tandtutinib e Natalizumab. Além disso, também foi descoberto que se a distância média for menor que zero isso quer dizer que as redes de proteínas atuadas pelo medicamento os tornam semelhantes em característica químicas, biológicas, funcionais e perfis clínicos. Ao validar esta descoberta com os dados de combinações medicamentosas aprovadas pelo FDA, foi possível confirmar que o método de menor distância média (S_{AB}) traz uma medida confiável para o algoritmo.

Comentado [AS4]: De todos os medicamentos? Para todas as doenças existentes?

Comentado [AS5]: Frase longa. Rever. Não se faz parágrafo com uma única frase.

Comentado [AS6]: Coloque o recurso de referência cruzada para figura/quadro/tabela. Faça isso em todo o texto.

Figura 1 – Proximidade de proteínas alvo de drogas.



Fonte: Cheng, Kovács e Barabási (2019).

Cheng, Kovács e Barabási (2019) também apresentam diversos métodos e análises em um cenário de interações medicamentosas adversas, focando em 4 tipos de interações: arritmia (MeSH ID: D001145), insuficiência cardíaca (MeSH ID: D006333), infarto do miocárdio (MeSH ID: D009203) e hipertensão (MeSH ID: D006973). Para isso, os autores utilizaram a base de dados DrugBank (v4.3).

Cheng, Kovács e Barabási (2019) obtiveram dados de várias bases distintas e criaram várias redes com características diferentes, aplicando diversos algoritmos para extrair informações de como pares de drogas se correlacionavam com módulos da doença, focando essencialmente em duas doenças: hipertensão e câncer. Segundo os autores foi utilizado o cálculo z -score, porém não obtiveram bons resultados e então utilizaram um algoritmo de distâncias média mais curta, assim conseguindo bons resultados que contribuíram para identificação de combinações medicamentosas que trazem maior eficácia no tratamento de doenças do que o tratamento com monoterapia.

Cheng, Kovács e Barabási (2019) obtiveram duas descobertas significativas em relação a análises de redes complexas e de combinações de medicamentos. Na primeira constatou-se que para um par de medicamentos tenha um efeito terapêutico, ambos os módulos alvos do medicamento devem se sobrepor ao módulo da doença. Essa descoberta destaca a necessidade de inspecionar a relação de rede entre os alvos dos medicamentos e as proteínas da doença enquanto buscamos combinações terapêuticamente benéficas (CHENG; KAVÁCS; BARABÁSI, 2019, tradução nossa). A segunda diz respeito a exposição sobreposta, ou seja, quando os módulos alvo da droga se sobrepõem uns aos outros, bem como ao módulo da doença, não obtém-se eficácia estatisticamente significativa no tratamento da doença em relação à monoterapia (CHENG; KAVÁCS; BARABÁSI, 2019, tradução nossa).

2.2 DT-WEB: A WEB-BASED APPLICATION FOR DRUG-TARGET INTERACTION AND DRUG COMBINATION PREDICTION THROUGH DOMAIN-TUNED NETWORK-BASED INFERENCE

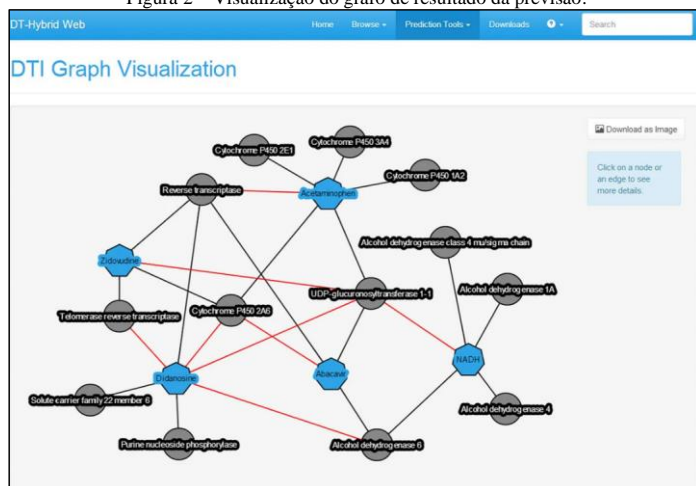
Alaimo *et al.* (2015) tinham dois objetivos específicos, sendo o primeiro a integração do banco de dados DrugBank com o algoritmo de recomendação DT-Hybrid para validar a inferência de rede com a interação entre droga-alvo e o segundo, a integração da DrugBank, DT-Hybrid e Pathway-Commons para auxiliar na fase experimental de combinações medicamentosas para atuar em vários alvos simultaneamente.

Alaimo *et al.* (2015) disponibilizaram um sistema totalmente web, onde é possível informar o modelo de drogas para validar as interações dos medicamentos. Na previsão de interações de drogas-alvo os autores utilizaram o algoritmo DT-Hybrid que pode ser ajustado conforme os parâmetros de entrada do usuário para se adequar aos dados informados. A previsão foi separada em 4 etapas, sendo a primeira etapa o upload da rede de DTI equipada com uma matriz de similaridade, caso o usuário queira validar seus dados, bem como os parâmetros do algoritmo DT-Hybrid. A segunda etapa consiste em verificar o formato dos dados enviados ao sistema, garantindo que eles não estejam em formato incorreto. Após a validação do formato é aplicado o algoritmo DT-Hybrid para obter uma lista inicial de previsões para cada medicamento. A terceira etapa mapeia cada destino da rede para um identificador Entrez, calculando-se a medida de similaridade com base na distância do nó na ontologia Directed Acyclic Graph (DAG). Por fim, na quarta etapa, para cada par de droga-alvo predito é calculado uma medida de correlação com a semelhança máxima entre os termos ontológicos de alvos validados e previstos. Na figura 2 é possível observar uma rede DTI ao aplicar o pipeline de previsão desenvolvido por Alaimo *et al.* (2015). Pode-se observar que cada nó representa uma droga (heptágono azul) ou um alvo (círculo cinza), enquanto cada borda representa uma interação droga-alvo (aquelas fornecidas pelo usuário em preto, previsões em vermelho).

Comentado [AS7]: Confuso. Rever.

Comentado [AS8]: Frase longa. Rever. Não se faz parágrafo com uma única frase.

Figura 2 – Visualização do grafo de resultado da previsão.



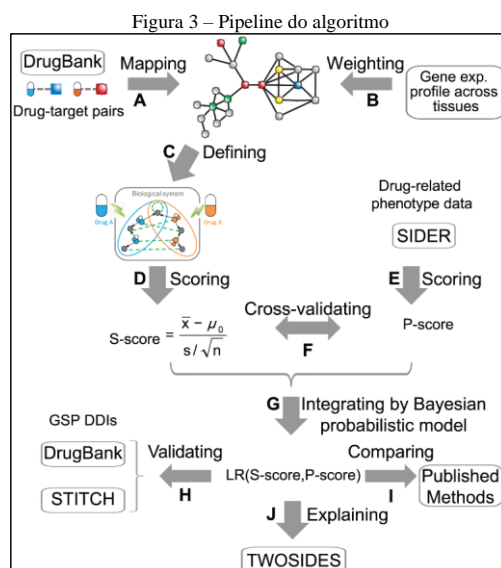
Fonte: Alaimo *et al.* (2015).

A predição de interações medicamentosas é um processo muito importante dentro de estudos para descobertas de novos medicamentos, combinações ou substituição por outros medicamentos com efeitos colaterais mais ponderados, sendo assim Alaimo *et al.* (2015) concluem que o projeto DT-web permita ao usuário navegar e testar rapidamente as previsões de um provável novo DDI. Além disso, citam a compilação dos dados extraídos de Drug-Bank e PathwayCommons utilizando-se destes dados o algoritmo de recomendação DT-Hybrid se mostrou muito promissor para a identificação de interações medicamentosas. A interface com usuário possibilita a pesquisa sobre interações, visualização do grafo de resultado da predição, bem como a submissão de seus próprios dados de medicamentos para validação, possibilitando a visualização do resultado instantaneamente no próprio sistema ou por envio de notificação pelo e-mail nos casos em que os dados submetidos sejam muito extensos.

2.3 SYSTEMATIC PREDICTION OF PHARMACODYNAMIC DRUG-DRUG INTERACTIONS THROUGH PROTEIN-PROTEIN-INTERACTION NETWORK

Huang *et al.* (2013) tinham como objetivo identificar as interações medicamentosas através do uso de redes complexas, focando na identificação de interações medicamentosas do tipo farmacodinâmico (PD). Ainda segundo os autores, as interações medicamentosas ocorrem quando o efeito farmacológico de um medicamento é modificado por outro medicamento. Estas interações podem ser divididas em três categorias: farmacêutico, farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD). A interação do tipo farmacêutico consiste na ocorrência de uma incompatibilidade física ou química. As interações farmacocinéticas consistem em um medicamento alterando a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outro medicamento, modificando assim a concentração do medicamento que chegará ao local alvo da doença. E, por fim, as interações do tipo farmacodinâmico ocorrem quando um medicamento tem efeito antagonista, aditivo, sinérgico ou farmacológico sobre outro medicamento.

Para a identificação do PD, Huang *et al.* (2013) desenvolveram uma rede de ~~interação~~-Interação proteína-Proteína-proteína-Proteína (PPI) a partir do banco de dados da DrugBank, aplicando um algoritmo de pontuação para definir medicamentos que possuem conexão de proteínas alvo. Os autores denominaram este algoritmo de *S-score*, que consiste em pontuar a rigidez de conexões de proteínas alvo do medicamento. Na Figura 3 é apresentado o pipeline do algoritmo, desde a criação da rede de proteínas até a utilização do *S-score*.



Fonte: Huang *et al.* (2013).

Huang *et al.* (2013) subdividiu o pipeline do *S-score* em dez etapas, sendo elas: (A) Mapeamento de drogas na rede PPI por meio de associações de drogas-alvo; (B) Ponderação da rede PPI por perfil de expressão gênica em tecidos humanos; (C) Definir o sistema centrado no alvo, incluindo drogas-alvos conhecidos e sua proteína vizinha de primeira etapa na rede PPI; (D) Pontuação da conectividade sistemática com base em sistemas centrados no alvo dos medicamentos (pontuação S); (E) Pontuação de similaridade fenotípica com base nos efeitos colaterais clínicos da droga (pontuação P); (F) Validação cruzada entre S-score e P-score; (G) Integração por um modelo probabilístico Bayesiano; (H) Validando o desempenho de previsão usando GSP DDIs de dois bancos de dados independentes, DrugBank e STITCH; (I) Comparação com outros métodos; (J) Explicando os mecanismos moleculares dos efeitos colaterais da polifarmácia registrados em TWOSIDES.

Com base no *S-score*, validou-se os resultados foram validados com o banco de dados DrugBank ao qual possuem interações coletadas do tipo PD. Huang *et al.* (2013) observaram que quanto maior a nota dos medicamentos no *S-score*, maior será a probabilidade de uma interação PD acontecer.

Huang *et al.* (2013) concluem que é possível prever as interações medicamentosas do tipo PD baseado no aumento da pontuação *s-score*, porém o algoritmo falha em previsões para interações do tipo PK e farmacêuticos. Além disso, os autores apontam duas limitações que podem ser exploradas para aprimoração das técnicas utilizadas, sendo a primeira a falta de conhecimentos das redes moleculares e robustez do sistema biológico humano e a segunda, o aprimoramento dos dados utilizados para realizar a predição, sugerindo a inclusão de mais dados clínicos.

3 PROPOSTA

Neste capítulo será descrita a proposta deste trabalho, justificando o desenvolvimento, definindo os requisitos funcionais e não funcionais, as metodologias abordadas e por fim o cronograma.

3.1 JUSTIFICATIVA

No Quadro 1 é apresentado um comparativo entre os trabalhos correlatos. As linhas representam as características e as colunas os trabalhos.

Formatado: Português (Brasil)

Comentado [AS9]: Parágrafo curto, juntar com o anterior.

Quadro 1 – Comparativo entre os trabalhos correlatos

Correlatos Características	Cheng <i>et al.</i> (2019)	Alaimo <i>et al.</i> (2015)	Huang <i>et al.</i> (2013)
Objetivo da predição	Combinações medicamentosas	Interações medicamentosas	Interação do tipo farmacodinâmico
Banco de dados utilizado	DrugBank, Therapeutic Target Database e PharmGKB	Drug-Bank e PathwayCommons	DrugBank
Algoritmo utilizado	Distância média mais curta	DT-Hybrid	S-score
Disponibilizada interface de consulta	Não	Sim	Não

Fonte: elaborado pelo autor.

A partir do Quadro 1 é possível observar que Alaimo *et al.* (2015) e Huang *et al.* (2013) mantiveram seu foco na predição de interações medicamentosas, sendo o trabalho de Huang *et al.* (2013) mais eficaz para identificação de interações do tipo farmacodinâmicas. Já Cheng *et al.* (2019) focou na identificação de combinações de medicamentos mais eficazes.

Todos os trabalhos utilizam a base de dados DrugBank, porém Cheng *et al.* (2019) e Alaimo *et al.* (2015) agregaram outras bases. Além disso, percebe-se também que apenas o trabalho de Alaimo *et al.* (2015) apresenta uma interface gráfica para visualização dos resultados da predição. Além disso, também é possível notar que todos utilizam técnicas/algoritmos diferentes para realizar a predição conforme seu objetivo. Cheng *et al.* (2019) utilizaram o algoritmo de distância média mais curta, buscando identificar quando uma rede de proteína alvo do medicamento, sobrepõem a rede de outro medicamento, assim determinando a eficácia de sua combinação. Já o trabalho de Alaimo *et al.* (2015) utilizou o algoritmo de recomendação DT-Hybrid para identificar as possíveis interações medicamentosas. E, por fim, o trabalho de Huang *et al.* (2013) utilizou-se do algoritmo que denominaram de S-score que realiza a pontuação entre as conexões de proteínas de cada medicamento, assim identificando que com o aumento desta pontuação, aumenta o risco de uma interação medicamentosa.

Diante deste contexto, este trabalho se torna relevante pelo fato de ajudar a identificar interações medicamentosas sendo elas leves, ou até graves que podem potencialmente ocasionar riscos vida de uma pessoa. Além disso, o trabalho disponibilizará um aplicativo que facilitará a busca de possíveis interações, que poderá ser realizada pelo farmacêutico, médico ou até mesmo por pessoas que se automedicam em busca de solução para problemas simples de saúde. E, caso isso ocorra, permitirá a busca de uma alternativa para o medicamento que apresenta interação, prevenindo assim riscos significantes a saúde da pessoa. Em termos tecnológicos se usará redes complexas para modelar e identificar correlações em grupo de medicamentos ao qual caracterizam-se como interações medicamentosas.

Comentado [AS10]: Mas se for utilizado por pessoas “comuns” isto não fará que elas se automediquem mais?

3.2 REQUISITOS PRINCIPAIS DO PROBLEMA A SER TRABALHADO

A aplicação a ser desenvolvida deverá:

- estabelecer um vocabulário, uma árvore de categorias e um conjunto de regras de acordo com características comuns dos medicamentos (RF – Requisito Funcional);
- detectar comunidades de medicamentos interagentes (RF);
- utilizar métricas para identificar os medicamentos que causam mais interações medicamentosas (RF);
- permitir ao usuário consultar e visualizar as interações a partir de uma aplicação móvel (RF);
- ser implementada utilizando a linguagem Python (RNF – Requisitos Não Funcional);
- ser desenvolvida para a plataforma Android e iOS (RNF);
- utilizar o React Native para o desenvolvimento da aplicação móvel (RNF);
- ser modelada seguindo os princípios de redes complexas (RNF).

3.3 METODOLOGIA

O trabalho será desenvolvido observando as seguintes etapas:

- levantamento bibliográfico: buscar fontes bibliográficas com relação a redes complexas, grafos e interação medicamentosa, e bem como buscar trabalhos correlatos;
- montagem da base de dados: buscar em projeto *open sources* (código livre) ou privados uma base de dados que pode ser usada no desenvolvimento do projeto;
- definição das ferramentas utilizadas para modelagem e armazenamento da rede: levantar as

Comentado [AS11]: E refinamento

- ferramentas e escolher a mais adequada para manipulação de redes complexas;
- definição de algoritmos para análise da rede: pesquisar e definir quais algoritmos serão utilizados para analisar as interações medicamentosas;
 - definição da estrutura da rede: nesta etapa será estudado e definido qual será a melhor estrutura da rede para identificação das interações, baseando-se no item (c);
 - implementação da rede: implementação do projeto levando em consideração os itens (c), (d) e (e) utilizando a linguagem de programação Python e no ambiente de desenvolvimento Visual Studio Code;
 - testes e análise dos resultados da rede: validar se as interações medicamentosas encontradas podem de fato ocasionar um efeito colateral prejudicial à saúde juntamente com profissionais da medicina ou farmácia;
 - elicitación dos requisitos da aplicação móvel: levantar os requisitos para a aplicação proposta;
 - especificação: utilizar a ferramenta de diagramação Enterprise Architect (EA) para elaborar os diagramas de caso de uso e de atividades de acordo com a *Unified Modeling Language* (UML);
 - implementação: a partir do item (i) implementar a aplicação móvel para as plataformas Android e iOS utilizando a linguagem React Native e o ambiente Visual Studio Code;
 - testes da aplicação móvel: realizar testes de usabilidade junto aos eventuais usuários da aplicação.

As etapas serão realizadas nos períodos relacionados no Quadro 2.

Quadro 2 – Cronograma de atividades a serem realizadas

etapas / quinzenas	2020						2021											
	nov.		dez.		jan.		fev.		mar.		abr.		maio		jun.			
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
levantamento bibliográfico																		
montagem da base de dados																		
definição das ferramentas utilizadas para modelagem e armazenamento da rede																		
definição de algoritmos para análise da rede																		
definição da estrutura da rede																		
implementação da rede																		
testes e análise dos resultados da rede																		
elicitación dos requisitos da aplicação móvel																		
especificação																		
desenvolvimento																		
testes da aplicação móvel																		

Fonte: elaborado pelo autor.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo descreve brevemente sobre os assuntos que fundamentarão o estudo a ser realizado: redes complexas e interação medicamentosa.

A área de Redes Complexas tem sua origem na tradicional Teoria dos Grafos. Um grafo é um conjunto de vértices e arestas, no qual os vértices podem estar conectados uns aos outros pelas arestas (NETTO, 2001). Uma RC é um grafo com um grande número de vértices e propriedades topológicas não necessariamente regulares, nem completamente aleatórias (BESSA *et al.*, 2009).

Uma interação medicamentosa ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro (HAMMES *et al.*, 2008). Diversos são os fatores de risco para a ocorrência de interações medicamentosas, sendo estes relacionados à prescrição, onde o aumento do risco de interações é diretamente proporcional à quantidade de medicamentos prescritos (LEÃO, MOURA e MEDEIROS, 2014).

Segundo Secoli (2010), a polifarmácia (sendo definida como uso de cinco ou mais medicamentos) está diretamente associada ao aumento do risco de ocorrência de interação medicamentosa podendo ocasionar uma reação adversa a medicamentos graves (RAM). No Brasil, apenas na cidade de Fortaleza observou-se que 13,6% dos idosos usava cinco ou mais medicamentos prescritos. Ainda segundo a autora, é frequente idosos apresentarem duas ou mais receitas médicas e utilizar dois ou mais medicamentos para automedicação, sendo que o uso de sei ou mais medicamentos simultâneos podem elevar o risco de interações medicamentosas graves em até 100%.

REFERÊNCIAS

ALBERT, R. Scale-free networks in cell biology. *Journal of cell science*, The Company of Biologists Ltd, v. 118, n. 21, p. 4947–4957, 2005.

Comentado [AS12]:

Referência não encontrada no texto.

ALAIMO, Salvatore; BONNICI, Vincenzo; CANCEMI, Damiano; FERRO, Alfredo; GIUGNO, Rosalba; PULVIRENTI, Alfredo. DT-Web: a web-based application for drug-target interaction and drug combination prediction through domain-tuned network-based inference. **Bmc Systems Biology**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-11, 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1752-0509-9-s3-s4>>. Acesso em 12 out. 2020.

BARABASI, A.-L. *et al.* Evolution of the social network of scientific collaborations. *Physica A: Statistical mechanics and its applications*, Elsevier, v. 311, n. 3, p. 590–614, 2002.

BESSA, A. D.; SANTOS, L. B. L.; MARTINEZ, L. P. N. R.; COSTA, M. C.; CARDOSO, P. G. S. Introdução às redes complexas. 2009. 1, 15

BOCCALETTI, S. *et al.* Complex networks: Structure and dynamics. *Physics reports*, Elsevier, v. 424, n. 4, p. 175–308, 2006.

CASTRO, Clarisse. **Interação medicamentosa: entenda os riscos de se medicar sem orientação**. Portal Fiocruz, [2015]. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/interacao-medicamentosa-entenda-os-riscos-de-se-medicar-sem-orientacao>>. Acesso em: 09 out. 2020.

CHENG, Feixiong; KOVÁCS, István A.; BARABÁSI, Albert-László. Network-based prediction of drug combinations. **Nature Communications**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-11, 13 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-09186-x>>. Acesso em 12 out. 2020.

COHEN, R.; HAVLIN, S. Complex networks: structure, robustness and function. United Kingdom: Cambridge Univ Pr, 2010.

COSTA, Andry F. *et al.* Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. Brasília: Editora MS, 2012.

HAMMES, Jean André; PFUETZENREITER, Felipe; SILVEIRA, Fabrício da; KOENIG, Álvaro; WESTPHAL, Glaucio Adriano. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 349-354, dez. 2008. GN1 Genesis Network. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-507x2008000400006>>. Acesso em: 09 out. 2020.

HOLLOWAY, Kathleen; DIJK, Liset van. **The world medicines situation 2011: Rational use of medicines**. World Health Organization 2011. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch14_wRational.pdf>. Acesso em: 12 out. 2020.

HUANG, Jialiang; NIU, Chaoqun; GREEN, Christopher D.; YANG, Lun; MEI, Hongkang; HAN, Jing-Dong J.. **Systematic Prediction of Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions through Protein-Protein-Interaction Network**. *Plos Computational Biology*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-9, 21 mar. 2013. Public Library of Science (PLOS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002998>>. Acesso em: 09 out. 2020.

JIA, S. *et al.* Exploring triad-rich substructures by graph-theoretic characterizations in complex networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 468, p. 53–69, 2017.

LEÃO, Danyllo Fábio Lessa; MOURA, Cristiano Soares de; MEDEIROS, Danielle Souto de. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 311-318, jan. 2014. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014191.2124>>. Acesso em: 09 out. 2020.

NETTO, P. O. B. Grafos: Teoria, Modelos, Algoritmos. São Paulo: Editora Edgard Blücher, 2001. 1, 11, 14

NEWMAN, M. E. The structure and function of complex networks. *SIAM review*, SIAM, v. 45, n. 2, p. 167–256, 2003

NEWMAN, M. E. J.; BARABÁSI, A. L.; WATTS, D. J. The Structure and Dynamics of Networks. [S.L.]: Princeton Studies in Complexity, 2006.

SAFDARI, Reza; FERDOUSI, Reza; AZIZIHERIS, Kamal; NIAKAN-KALHORI, Sharareh R.; OMIDI, Yadollah. Computerized techniques pave the way for drug-drug interaction prediction and interpretation. **Bioimpacts**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 71-78, 16 jun. 2016. Maad Rayan Publishing Company. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15171/bi.2016.10>>. Acesso em 09 out. 2020.

PALLEIRA, Catarina. *et al.* Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **US National Library of Medicine**. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897029/>>. Acesso em 12 out. 2020.

RÉKA, A.; BARABASI, A. L. Statistical mechanics of complex networks. *Rev. Mod. Phys.*, v. 74, p. 47–97, 2002.

SECOLI, Sílvia Regina. **Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem**. Revista da Escola de Enfermagem da Usp, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342001000100005>>. Acesso em: 09 out. 2020.

SECOLI, Sílvia Regina. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 63, n. 1, p. 136-140, fev. 2010. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0034-71672010000100023>>. Acesso em: 09 out. 2020.

Comentado [AS13]: Para 4 ou mais autores usar et al.

Formatado: Inglês (Estados Unidos)

Formatado: Português (Brasil)

Comentado [AS14]: Referência não encontrada no texto.

Comentado [AS15]: Referência não encontrada no texto.

Comentado [AS16]: Referência não encontrada no texto.

Comentado [AS17]: Referências não encontradas no texto.

Formatado: Inglês (Estados Unidos)

Comentado [AS18]: Referências não encontradas no texto.

Comentado [AS19]: Referências não encontradas no texto.

SEHN, Rossano; CAMARGO, Aline Lins; HEINECK, Isabela; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, [S.L.], v. 15, n. 9-10, p. 77-81, out. 2003. Disponível em: <<https://cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/86/infarma007.pdf>>. Acesso em: 09 out. 2020.

THAKRAR, B. T.; GRUNDSCHOBER, S. B.; DOESSEGGER, L. Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports 145 database. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 4, p. 489- 95, out., 2007.

ASSINATURAS

(Atenção: todas as folhas devem estar rubricadas)

Assinatura do(a) Aluno(a): _____

Assinatura do(a) Orientador(a): _____

Assinatura do(a) Coorientador(a) (se houver): _____

Observações do orientador em relação a itens não atendidos do pré-projeto (se houver):

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO – PROFESSOR TCC I

Acadêmico(a): Gustavo Westarb _____

Avaliador(a): Andreza Sartori _____

ASPECTOS AVALIADOS ¹		atende	atende parcialmente	não atende
ASPECTOS TÉCNICOS	1. INTRODUÇÃO O tema de pesquisa está devidamente contextualizado/delimitado?	x		
	O problema está claramente formulado?	x		
	2. OBJETIVOS O objetivo principal está claramente definido e é passível de ser alcançado?		x	
	Os objetivos específicos são coerentes com o objetivo principal?	x		
	3. JUSTIFICATIVA São apresentados argumentos científicos, técnicos ou metodológicos que justificam a proposta?	x		
	São apresentadas as contribuições teóricas, práticas ou sociais que justificam a proposta?	x		
ASPECTOS METODOLÓGICOS	4. METODOLOGIA Foram relacionadas todas as etapas necessárias para o desenvolvimento do TCC?	x		
	Os métodos, recursos e o cronograma estão devidamente apresentados?	x		
	5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA (atenção para a diferença de conteúdo entre projeto e pré-projeto) Os assuntos apresentados são suficientes e têm relação com o tema do TCC?	x		
	6. LINGUAGEM USADA (redação) O texto completo é coerente e redigido corretamente em língua portuguesa, usando linguagem formal/científica?	x		
	A exposição do assunto é ordenada (as ideias estão bem encadeadas e a linguagem utilizada é clara)?		x	
	7. ORGANIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO GRÁFICA DO TEXTO A organização e apresentação dos capítulos, seções, subseções e parágrafos estão de acordo com o modelo estabelecido?	x		
	8. ILUSTRAÇÕES (figuras, quadros, tabelas) As ilustrações são legíveis e obedecem às normas da ABNT?	x		
	9. REFERÊNCIAS E CITAÇÕES As referências obedecem às normas da ABNT?	x		
	As citações obedecem às normas da ABNT?	x		
	Todos os documentos citados foram referenciados e vice-versa, isto é, as citações e referências são consistentes?		x	

PARECER – PROFESSOR DE TCC I OU COORDENADOR DE TCC (PREENCHER APENAS NO PROJETO):

O projeto de TCC será reprovado se:

- qualquer um dos itens tiver resposta NÃO ATENDE;
- pelo menos 4 (quatro) itens dos **ASPECTOS TÉCNICOS** tiverem resposta ATENDE PARCIALMENTE; ou
- pelo menos 4 (quatro) itens dos **ASPECTOS METODOLÓGICOS** tiverem resposta ATENDE PARCIALMENTE.

PARECER: () APROVADO () REPROVADO

Assinatura: _____ Data: 23/10/2020 _____

¹ Quando o avaliador marcar algum item como atende parcialmente ou não atende, deve obrigatoriamente indicar os motivos no texto, para que o aluno saiba o porquê da avaliação.