

PROJETO TCC - BCC	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 (HOLLOWAY, 2011), mais de 50% dos medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos. 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.

As **Interações Medicamentosas** (IMs) ocorrem quando o efeito farmacológico de um determinado medicamento é alterado pela ação de outro medicamento (HUANG *et al.*, 2013, apud TATRO, 1992). A IM é uma causa significativa de *Reação Adversa a Medicamento* (RAM), 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 IM importante (HUANG *et al.*, 2013, apud QATO *et al.*, 2008).

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 àquelas potencialmente ameaçadoras para a vida ou capazes de causar danos permanentes. Moderadas aquelas cujos efeitos causam deterioração clínica do paciente, que exijam tratamento adicional, hospitalização ou aumento no período de internação. E 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 Palleira *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 8.300 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 processo de identificação de interações medicamentosas se dá início nos ensaios pré-clínicos, avançam para etapa de ensaios clínicos, porém muitas interações serão identificadas com a **experiência-experiência** em uso populacional. Neste período de pós comercialização, são as notificações que trazem à tona os efeitos de IM. Entretanto, IM, 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 [G11]: Acho que existem dados mais atualizados em <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/fact-sheet-fda-glance#:~:text=There%20are%20over%2020%2C000%20prescriptio,n,FDA%2Dapproved%20animal%20drug%20products.>

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;
- verificar quais foram os tipos de IMs identificadas;
- disponibilizar** um aplicativo para consulta das IMs.

2 TRABALHOS CORRELATOS

Neste capítulo serão apresentados os trabalhos que correlacionam com o principal objetivo deste 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 **dados de** 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 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.

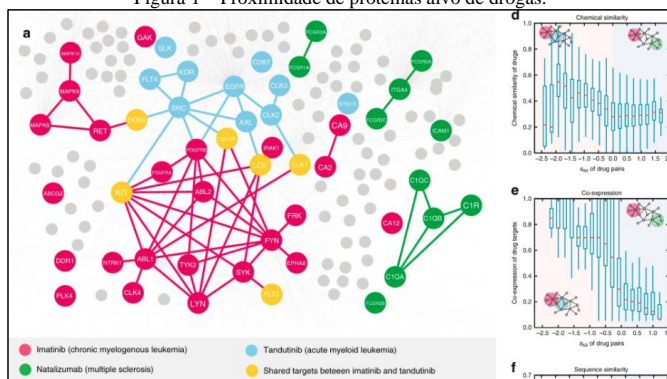
Na Figura 1 pode-se perceber que as 3 drogas distintas podem ou não atuar sobre o mesmo módulo da doença, os medicamentos apresentados são Imatinib, Tandutinib e Natalizumab. Além disso, também foi descoberto que se a distância média for menor que zero, isso quer dizer que as redes de proteínas atuadas 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 [GJ2]: O que é isso?

Comentado [GJ3]: O que é uma droga de "alta qualidade"?

Comentado [GJ4]: O que são os itens pintados de amarelo?

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 que 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, quando estudos buscam combinações terapeuticamente benéficas (CHENG; KAVÁCS; BARABÁSI, 2019, tradução nossa). A segunda descoberta 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-e Como segundo objetivo, a integração da DrugBank, DT-Hybrid e Pathway-Commons para auxiliar na fase experimental de combinações medicamentosas para atuar em vários alvos simultaneamente.

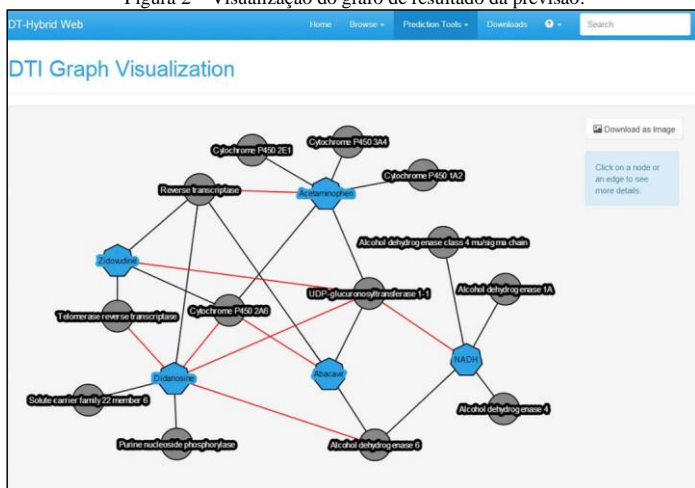
Alaimo *et al.* (2015) disponibilizaram um sistema totalmente web, onde é possível informar o modelo de drogas para validar as interações dos medicamentos. Na previsão de interações de drogas-alvo os autores utilizaram o algoritmo DT-Hybrid, que pode ser ajustado conforme os parâmetros de entrada do usuário para se adequar aos dados informados. A previsão foi separada em 4 etapas, sendo a primeira etapa o *upload* da rede de interação droga-alvo (IDA) 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 (Global Query Cross-Database Search System), 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 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 IDA ao aplicar o pipeline de previsão desenvolvido por Alaimo *et al.* (2015). Pode-se observar que-e Cada nó representa uma droga

Comentado [GJ5]: O que é isso?

(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 [GJ6]: Ou seria arco?

Figura 2 – Visualização do grafo de resultado da previsão.



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

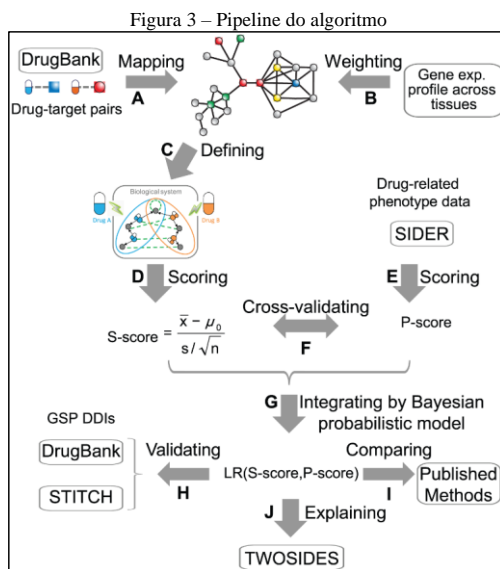
A predição de interações medicamentosas é um processo importante dentro de estudos para descobertas de novos medicamentos, combinações ou substituição por outros medicamentos com efeitos colaterais mais ponderados, sendo assim Alaimo *et al.* (2015) concluem que o projeto DT-web permite ao usuário navegar e testar rapidamente as previsões de um provável novo IDA. 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 quando os dados submetidos sejam muito extensos.

Comentado [GJ7]: Recomendo introduzir o nome do projeto no parágrafo inicial dessa seção.

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). 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*.



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 a pontuação S e P-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*, 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.

Comentado [GJ8]: Não seria mais apropriado "validação de desempenho..."?

Comentado [GJ9]: Aqui também não seria melhor como "Explicar os mecanismos (...)"?

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.

Comentado [GJ10]: **itálico**

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 à vida de uma pessoa. Além disso, o trabalho disponibilizará um aplicativo que buscará as possíveis interações, podendo as consultas serem realizadas pelo farmacêutico, médico ou até mesmo por pessoas que se automedicam em busca de solução para problemas simples de saúde. E caso uma interação seja identificada, permitirá a busca de uma alternativa para o medicamento que apresentou a 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 utilizando 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 e refinamento 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
levantamento bibliográfico																
montagem e refinamento 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 tem como objetivo explorar os principais assuntos que fundamentarão o estudo a ser realizado. A seção 4.1 aborda o entendimento geral e identificação de interação medicamentosa. A seção 4.2 discorre sobre redes complexas.

4.1 INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

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, no qual o aumento do risco de interações é diretamente proporcional à quantidade de medicamentos prescritos (LEAO, MOURA e MEDEIROS, 2014). Ainda segundo os autores, as interações medicamentosas podem ser classificadas como sinérgicas, quando o efeito da interação é superior ao resultado individual dos medicamentos e, antagônicas, quando o efeito da interação diminui ou altera/anula a eficácia do medicamento individualmente.

Segundo Oga, Basile e Carvalho, (2002), as interações têm sua ocorrência por vários tipos de mecanismos, sendo os principais classificados como físico-químico (farmacêutico), quando a interação ocorre unicamente pela composição física e química do medicamento, ocasionando então uma incompatibilidade entre eles. O mecanismo farmacocinético, ao qual um medicamento é capaz de alterar a absorção, distribuição, transformação e excreção do medicamento pelo organismo. E, por fim, o mecanismo farmacodinâmico onde os efeitos finais do medicamento são resultantes das ações farmacodinâmica dos medicamentos, promovendo adição ou potencialização nos efeitos dos medicamentos.

De acordo com Sehn *et al.* (2013), frequentemente se observa a ocorrência das RAMs causadas por interações medicamentosas, podendo ser classificadas em três tipos:

- leves: quando os efeitos passam por despercebidas e são suaves;
- moderado: quando os efeitos podem causar debilitação clínica da pessoa, exigindo assim maiores cuidados com o quadro clínico;
- graves: quando podem causar danos permanentes para a vida da pessoa ou até mesmo gerar riscos de vida.

De acordo com Bueno *et al.* (2010), os idosos apresentam maior número de patologias e, consequentemente, recebem maior quantidade de medicamentos quando comparados a outros grupos etários. O risco de potenciais IMs aumenta com o avançar da idade, tendo em vista que idosos tendem a fazer uso de mais medicamentos e serem acompanhados por mais de um médico (BISSON, 2007). Segundo Secoli (2010), a polifarmácia, uso de dois ou mais medicamentos, está diretamente associada ao aumento do risco de ocorrência de interação medicamentosa, podendo ocasionar reações adversas a medicamentos graves.

Bueno *et al.* (2010) sugerem que além do uso de mais medicamentos, as características fisiológicas dos idosos também contribuem para que IMs aconteçam em maior proporção. São elas, produção de suco gástrico diminuída, esvaziamento gástrico mais lento, teor de água total menor, teor de tecido adiposo total maior, menor quantidade de proteínas plasmáticas, diminuição da irrigação renal, filtração glomerular e secreção tubular. Contudo, muitos dos efeitos adversos que o medicamento pode apresentar, serão imprevisíveis, levando em consideração que diversos fatores podem influenciar nas ações farmacêuticas. Desde vários medicamentos concomitantes, até características físicas e metabólicas das pessoas, dificultando assim a previsão da extensão e profundidade da ação de qualquer fármaco (CARVALHO, SILVA, 2019).

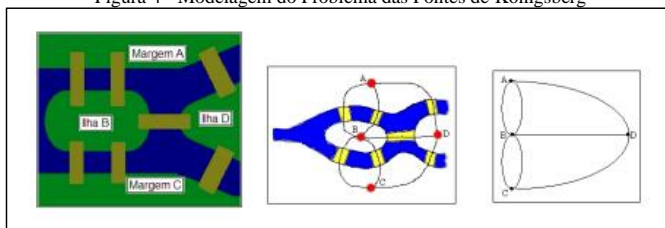
Backes (2013) sugere que o reconhecimento de interações medicamentosas é uma tarefa complexa, sendo a notificação espontânea de reações, uma das principais formas de identificação. Essa notificação se entende como notificações de interações medicamentosas, normalmente atreladas ao uso concomitante de mais medicamentos, e quando as notificações chegam a uma quantidade estatisticamente significativa, comparados a de todos os outros medicamentos, pode ser um sinal de que exista uma IM gerando RAMs importantes.

Desta forma, segundo Lopes (2003), é possível observar a importância de estudos para reconhecimento de interações medicamentosas, possibilitando a busca de alternativas para um tratamento, evitando ou minimizando a chance deste tratamento ocasionar uma RAM ao paciente. Contudo, com o auxílio de ferramentas que buscam identificar estas interações pode-se realizar a troca de um medicamento por outro e, consecutivamente oportunizando um tratamento que oferece menor risco para a saúde do paciente.

4.2 REDES COMPLEXAS

A Teoria de Grafo teve sua fundação pelo matemático e físico suíço Leonhard Euler em 1736, bem como a Topologia de um grafo, sendo conhecido com o Problema das Pontes de Königsberg. Tal problema levantava o questionamento se existia a possibilidade de atravessar as sete pontes que separavam os quatro bairros da cidade prussiana, passando apenas um vez por cada ponte, conforme exemplifica a Figura 4 (BESSA *et al.*, 2009).

Figura 4 - Modelagem do Problema das Pontes de Königsberg

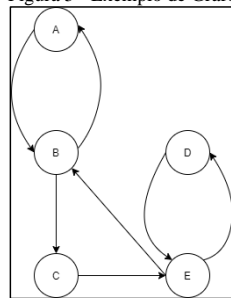


Fonte: Bessa *et al.* (2009)

Euler elaborou uma representação simplificada do problema utilizando um grafo. De acordo com Boaventura (2001), um grafo é um conjunto de vértices e arestas, no qual os vértices podem estar conectados uns aos outros pelas arestas. Dessa forma, Euler estabeleceu que sendo os bairros corresponderiam aos vértices de um grafo e as arestas sendo seriam as pontes que ligavam os bairros, criando assim um grafo. Euler também determinou que seria impossível visitar todos os bairros passando apenas uma vez por cada ponte, pois os 4 bairros estão ligados por números ímpares de pontes, e só seria possível realizar este passeio caso todos os bairros tivessem um número par de pontes ou se apenas dois bairros tivessem um número ímpar de pontes (BESSA *et al.*, 2009).

De acordo com Boaventura (2001), um grafo é um conjunto de vértices e arestas, no qual os vértices podem estar conectados uns aos outros pelas arestas. Segundo Bessa *et al.* (2009), um grafo $G = (V, E)$ é definido por um conjunto não vazio V de vértices e um conjunto E de arestas, onde cada aresta $e \in E$ é definida por um par não-ordenado de vértices (u, v) , sendo ambos u e $v \in V$. Dois vértices são ditos adjacentes se eles são incidentes a uma mesma aresta. A Figura 5 apresenta um exemplo de grafo.

Figura 5 - Exemplo de Grafo



Fonte: adaptado de Bessa *et al.* (2009)

Segundo Sousa (2016), a área de Redes Complexas (RC) tem sua origem na teoria dos grafos. No qual, uma rede pode ser definida como uma abstração matemática utilizada para representar as relações entre os constituintes de sistemas complexos. Isto se torna possível apenas se o sistema for composto por partes individuais, ou componentes ligadas-ligados entre si de alguma forma, podendo ou não apresentar grandes números destes componentes. A internet é um exemplo de rede complexa, sendo uma rede de computadores/roteadores (vértices) interligados por meio de conexões via cabo ou sem fio (arestas) assim caracterizando uma grande rede complexa (SOUSA, 2016).

Segundo Bessa *et al.* (2009), a Teoria de Sistemas Complexos nasce no final do século XX, objetivando auxiliar na modelagem de sistemas com três características especiais:

- grande número de vértices e arestas, que interagem muitas vezes de forma não-linear e se relacionando com o meio em que se está inserido, sendo influenciado ou influenciando o mesmo;
- presença de padrões auto similares (geometria fractal) e/ou auto afins, e distribuições (de frequência e/ou energia) obedecendo a leis de potência (criticalidade auto-organizada);
- passível de divisão em partes menores para análise mais eficaz, podendo ou não ser apropriado em alguns casos.

Bessa *et al.* (2009) e Silva (2015) ressaltam que as Redes Complexas podem ser classificadas tomando como objeto de observação as suas propriedades estatísticas, destacando-se dentre elas a distribuição de graus e o coeficiente de aglomeração. Segundo os autores, os tipos de redes mais comuns são:

- redes regulares: são redes onde todos os vértices apresentam a mesma conectividade (grau de arestas). Apesar de não representarem muito bem sistemas reais, este tipo de rede é útil para tarefa de comparação e obtenção de resultados teóricos;
- redes aleatórias: são redes onde seus vértices têm probabilidade igual de conectar com qualquer outro vértice da rede, sendo que cada vértice tem aproximadamente o mesmo grau. Elas são muito utilizadas para análise e comparação de propriedades topológicas entre outras redes, e utilizada para estudo analítico de redes complexas, podendo ser usada para modelos mais sofisticados;
- redes livre de escala: são redes em que cada passo pode receber mais conexões entre vértices, levando em consideração a lei da potência, que implica poucos vértices possuírem graus altos. Este tipo de rede representa diversos sistemas reais, como por exemplo, a Internet;
- redes de mundo pequeno: são redes caracterizadas por terem geodésicas curtas, ou seja, os vértices em geral podem ser acessados com poucos passos partindo de qualquer outro vértice, tendo o seu caminho mais curto médio inferior aos tipos de redes regulares e aleatórias. Este tipo de rede ocorre em diversos sistemas reais, como por exemplo redes sociais;
- redes modulares e hierárquicas: são redes que tem como principal característica a lei da potência entre o coeficiente de aglomeração de um vértice e seu grau. Tendo como consequência em sua estrutura hierárquica a implicação de vértices distantes fazendo parte de um módulo, que por sua vez são áreas onde existe uma alta aglomeração e a conexão de arestas são feitas por um pequeno número de vértices.

Comentado [GJ11]: sugiro explicar estes conceitos

De acordo com Bessa *et al.* (2009), a Teoria de Redes Complexas é, hoje, amplamente aplicada tanto na caracterização quanto na modelagem matemática de Sistemas Complexos. Além disso, as redes complexas têm sido aplicadas nas mais distintas áreas, tendo como objetivo a solução dos mais variados tipos de problemas possíveis. Segundo Silva (2017), redes complexas são em geral, direcionadas para finalidade de caracterizar, representar e modelar de forma efetivas estruturas do mundo real, como por exemplo, a avaliação da qualidade de textos, avaliação de sumários, detecção de comunidades na mineração de dados, rede social e congestionamento em redes de comunicação.

REFERÊNCIAS

- ALAIMO, Salvatore. *et al.* 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.
- BACKES, Patrícia. **Identificação e avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrição de pacientes internados no Hospital Universitário da UFSC**. Universidade Federal De Santa Catarina. 2013. Disponível em <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/107438/317821.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 25 nov. 2020.
- BARABASI, Albert-Laszlo. *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, Aline D. *et al.* **Introdução às redes complexas**. 2009. 1, 15
- BISSON Marcelo P. **Farmácia clínica & atenção farmacêutica**. 2. ed. rev. e atual. São Paulo: Manole; 2007. 371 p.
- BOAVENTURA, Paulo O. **Grafos: Teoria, Modelos, Algoritmos**. São Paulo: Editora Edgard Blücher, 2001. 1, 11, 14
- BOCCALETTI, Stefano. *et al.* Complex networks: Structure and dynamics. **Physics reports**, Elsevier, v. 424, n. 4, p. 175-308, 2006.
- BUENO, Cristiane S. *et al.* Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, 2010.
- 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.
- CARVALHO, Aline R.; SILVA, Trajano F. X. B. Interações Medicamentosas no Âmbito Hospitalar e a Atuação do Farmacêutico nesse Cenário. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 13, p. 84-101, 2019.
- 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, Reuven.; HAVLIN, Shlomo. **Complex networks: structure, robustness and function**. United Kingdom: Cambridge Univ Pr, 2010.
- HAMMES, Jean A. *et al.* 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. GNI 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 *et al.* **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, Songwei. *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 F. L.; MOURA, Cristiano S.; MEDEIROS, Danielle S. 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.
- LOPES, Marcio U. **Sistema de controle de interação medicamentosa**. 2003. 96 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/276419>>. Acesso em: 21 nov. 2020.
- NEWMAN, Mark E. J. The structure and function of complex networks. **SIAM review**, SIAM, v. 45, n. 2, p. 167-256, 2003

NEWMAN, Mark E. J. *et al.* **The Structure and Dynamics of Networks**. [S.l.]: Princeton Studies in Complexity, 2006.

OGA, Seizi; BASILE, Aulus Conrado; CARVALHO, Maria Fernanda. Guia Zanini- **Oga de interações medicamentosas**. 7ª ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

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, Albert; BARABASI, Albert-Laszlo. Statistical mechanics of complex networks. **Reviews of Modern Physics**, v. 74, p. 47-97, 2002.

SAFDARI, Reza *et al.* 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.

SILVA, Filipi N.; **Dimensão e simetria em redes complexas: uma abordagem multiescala**. **Universidade de São Paulo Instituto de Física de São Carlos**. 2015.

SOUSA, Rosana A.; **Redes de Interação Preferencial: um modelo de redes complexas com dinâmica de arestas ponderadas**. **Universidade Federal da Bahia Instituto de Física**. 2016.

SECOLI, Silvia R. 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 *et al.* 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, Bharat T. *et al.* 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		
ASPECTOS METODOLÓGICOS	As referências contemplam adequadamente os assuntos abordados (são indicadas obras atualizadas e as mais importantes da área)?	X		
	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: (x) APROVADO () REPROVADO

Assinatura: _____ Data: 10/12/2020

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.