

e-Patite: Um Sistema de Triagem de Doadores de Sangue Sujeitos à Presença de Hepatite

Rita Kalile Andrade¹, Alberto Costa Neto¹, Leila Silva¹, Maurício Pacheco²

¹Departamento de Ciência da Computação e Estatística – ²Hospital Universitário – Universidade Federal de Sergipe (UFS) – Campus Universitário Prof. Aloísio Campos – CEP 49100-000 – São Cristóvão – SE – Brasil

{kalile, alberto, leila}@ufs.br, mspac@uol.com.br

Abstract. *Hepatitis is a public health problem and is responsible for high mortality rates in all the world. Blood banks are important sources for the identification of patients with Hepatitis. This paper proposes some initial results about a system that provides support to medical routines applied in the triage of blood donors with positive serum for hepatitis.*

Resumo. *Hepatite é um problema de saúde pública, responsável por altas taxas de mortalidade em todo o mundo. Bancos de sangue são importantes fontes para a identificação dos pacientes com hepatite. Este artigo apresenta resultados preliminares de um sistema que visa prover suporte a rotinas médicas aplicadas durante processo de triagem dos doadores de sangue com sorologia positiva para hepatite.*

1. Introdução

Hepatite é um problema mundial de saúde pública, caracterizada pela inflamação e destruição das células no tecido hepático. Frequentemente resulta em sérias complicações, requerendo acompanhamento e tratamento prolongados, o que implica em gastos significativos para os sistemas de saúde [Hulst *et al* 2002]. Quando progride para o estado crônico, pode causar desde cirrose a câncer hepático, responsáveis por altas taxas de mortalidade em todo o mundo [Boyer e Marcellin 2003].

Existem vários tipos de vírus de Hepatite, entretanto este trabalho está restrito às hepatites pós-tranfusionais, a saber, hepatite do tipo B (HBV) e hepatite do tipo C (HCV). A hepatite C crônica em mais de 80% dos casos e é atualmente a principal causa de indicação de transplante de fígado [Hoofnagle 1997]. Calcula-se que no ano de 2010 cerca de 30.000 a 40.000 pacientes morrerão anualmente de doença hepática crônica provocada apenas pelo HCV.

A hepatite apresenta um caráter inicial assintomático e por isso, muitos dos casos permanecem sem diagnóstico. Na maioria das vezes, o diagnóstico destes casos é feito a partir da detecção de marcadores virais ou de alterações nas aminotransferases ALT ou AST, sobretudo por ocasião da doação de sangue. As aminotransferases são enzimas que indicam provável infecção por hepatite quando encontradas em concentração elevada. O banco de sangue representa, portanto, uma importante fonte de identificação dos pacientes portadores de hepatite [Liga de Hepatites 2004].

A crescente demanda de doadores de sangue rejeitados pelos hemocentros por possuírem marcadores virais positivos ou elevação de ALT ou AST motivou a formação da Liga de Hepatites. Nela são atendidos pacientes encaminhados de bancos de sangue

com sorologia positiva para alguma das hepatites pós-transfusionais. A organização do serviço de atendimento é geralmente realizada por estudantes de Medicina, sob orientação de médicos supervisores e seguindo condutas previamente protocoladas. O trabalho executado pela Liga consiste em analisar uma série de resultados de exames sorológicos e a partir deles, formular um laudo conclusivo sugerindo um diagnóstico e um encaminhamento para pacientes com indicativo de doença hepática. No entanto, esta análise na maioria das vezes compreende um período longo, onde várias seqüências de exames são realizadas. O processo é também complexo, devido ao número de exames a serem analisados e às possíveis combinações destes, a partir das quais diversos fluxos de atendimento são estabelecidos.

Neste contexto, este artigo propõe o desenvolvimento de um sistema para dar suporte ao processo de triagem realizado na Liga. O sistema, chamado de e-Patite, permite a automatização dos diversos fluxos de atendimento inerentes ao processo de triagem, incluindo a geração de um laudo conclusivo automático baseado na avaliação dos resultados dos exames. Duas das vantagens do uso do e-Patite são a diminuição de possíveis erros na formulação dos laudos e a agilização do serviço de triagem por dispensar a supervisão do médico especialista.

Embora os autores desconheçam outros sistemas como o aqui proposto, vale ressaltar que existem alguns trabalhos na literatura sobre softwares para Hepatite. Por exemplo, [Chizzali-Bonfadin *et al* 1997] propõe um software para triagem das hepatites dos tipos A e B, baseado num sistema de 147 regras, fundamentadas na avaliação dos marcadores virais para as hepatites A e B. Já [Chen 2000] propõe um sistema para analisar parâmetros de uma base de dados sobre a Hepatite B no estado crônico, usando redes neurais artificiais.

Este artigo está organizado como descrito a seguir. A Seção 2 apresenta a metodologia usada para triagem dos doadores em relação à presença da hepatite. A metodologia adotada para desenvolver o sistema é brevemente descrita na Seção 3. Na Seção 4, a proposta do e-Patite é detalhada, incluindo a discussão dos resultados de validação do sistema. Finalmente, as considerações finais e direções de trabalhos futuros são apresentadas na Seção 5.

2. A Metodologia de Triagem

Os pacientes são encaminhados à Liga de Hepatites pelo hemocentro quando, no momento da doação de sangue, é detectada alguma alteração sorológica com indicação de hepatite pós-transfusional. O objetivo do encaminhamento é averiguar com precisão a presença ou não de infecção por hepatite, indicando-se o tratamento mais apropriado, em caso positivo.

O processo de triagem inicia-se com o cadastro do paciente, o qual inclui a coleta de dados pessoais, do motivo de encaminhamento, de dados epidemiológicos (*e.g.* a pertinência ou não do paciente a um grupo de risco, como usuário de drogas), de dados físicos e clínicos. O processo é inicialmente baseado no motivo do encaminhamento, expresso através dos resultados dos exames realizados no hemocentro. São avaliados os exames de HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-HCV, ALT e AST. Estes exames verificam a presença de agentes virais, anticorpos ou enzimas encontradas no sangue, que sugerem a provável infecção pelas hepatites. O fluxo de investigação a ser seguido considera várias possibilidades de resultados destes

exames, totalizando 63 combinações possíveis, apenas na primeira visita. A partir desta primeira avaliação o paciente é enquadrado em um ou mais estados. Estes estados simbolizam linhas de investigação distintas a serem seguidas, cujas séries de solicitações de exames e avaliações de seus resultados levam a laudos clínicos finais também distintos.

Deste modo, a cada retorno a situação do paciente é reavaliada, para cada estado, baseando-se nos resultados dos exames. Cada estado do paciente pode evoluir para um laudo e/ou para uma nova série de requisições de exames. O ciclo se repetirá até que se tenham informações suficientes sobre a sorologia do paciente. Isso ocorrerá quando todos os estados chegarem a um estado final permitindo emissão de laudos finais precisos. Ao final do procedimento, o paciente pode receber alta ou ser encaminhado ao endocrinologista, nutricionista ou Núcleo de Hepatites para dar início ao tratamento. Para ilustrar o processo, considere por exemplo, um paciente que seja encaminhado porque o exame de HBsAg deu positivo. Na primeira visita à Liga Ihe serão solicitados os exames HBsAg e Anti-HBc. Se, por exemplo, desta vez o HBsAg der negativo e o Anti-HBc der positivo, será solicitado um novo exame, o de Anti-HBs. Caso o Anti-HBs seja positivo um laudo final é emitido, indicando o diagnóstico de *imunidade natural* com encaminhamento a alta do paciente.

3. Metodologia de Projeto Utilizada

No desenvolvimento do projeto aqui proposto adotou-se a metodologia RUP (*Rational Unified Process*) [Jacobson *et al* 1999b], por permitir o desenvolvimento iterativo e incremental, possibilitando validações do sistema pelo usuário durante todo o processo de desenvolvimento, característica esta desejável para aplicações multidisciplinares.

A metodologia RUP compreende quatro fases: *concepção, elaboração, construção e transição*. Cada fase é composta por uma ou mais iterações. Estas iterações são em geral curtas e abordam poucas funções do sistema, o que reduz o impacto de mudanças. Associadas a cada fase existe uma seqüência de atividades. Em RUP, foram definidas as atividades de: *modelagem de negócio, levantamento de requisitos, análise e projeto, implementação, testes e implantação*. A predominância de cada uma destas atividades em cada fase do processo de desenvolvimento é variável. Por exemplo, na fase de concepção a atividade de análise de requisitos é mais predominante, enquanto que na fase de construção a atividade de maior ênfase é a implementação. Ao fim de cada atividade são gerados artefatos. Por exemplo, na atividade de análise de requisitos é gerado o diagrama de casos de uso como artefato. Como linguagem de suporte à metodologia RUP adotou-se UML (*Unified Modeling Language*) [Jacobson *et al* 1999a].

4. Proposta do e-Patite

O sistema aqui proposto visa prover suporte automático às rotinas de triagem de doadores de sangue, segundo a metodologia descrita na Seção 2. Estes doadores são suspeitos de portarem algum tipo de hepatite. O sistema deve executar em ambiente *Web*, a fim de permitir a abrangência do processo de triagem.

Basicamente o sistema coleta dados pessoais, dados da doação que motivou o encaminhamento à Liga de Hepatites, dados epidemiológicos, físicos e clínicos. A partir destes dados é iniciado um processo de triagem, descrito na Seção 2. A cada nova visita

os dados do paciente são avaliados, podendo acarretar em relatórios de solicitação de novos exames e/ou emissão automática de laudos técnicos, reportando diagnósticos e encaminhamentos adequados. O processo de triagem terminará quando não mais houver solicitações de exames. Para este caso, o sistema emitirá um laudo conclusivo.

A seguir, a motivação deste projeto é discutida (Seção 4.1) e os estágios do desenvolvimento do sistema são descritos (Seção 4.2).

4.1. Motivação

Dentre os fatos que motivaram o desenvolvimento deste sistema, pode-se citar: o registro manual e descentralizado dos dados da população assistida, dificultando a recuperação, organização e análise destes; a determinação manual do laudo técnico com possibilidade de erros e sem padronização, implicando em possíveis condutas inadequadas; o congestionamento dos centros de referência, por concentrar toda a triagem de doadores rejeitados; a pouca agilidade do processo de triagem, por necessitar de supervisão constante dos estudantes envolvidos pelo médico especialista; a difícil análise estatística correlacionando, por exemplo, os laudos obtidos e dados epidemiológicos impossibilitando, assim, uma avaliação precisa da do estado de saúde da população assistida; e a inexistência de um sistema que vise minimizar os problemas listados anteriormente.

4.2. Desenvolvimento do e-Patite

Nesta seção detalhamos o sistema aqui proposto, seguindo cada uma das fases do ciclo de desenvolvimento segundo a metodologia RUP, brevemente descrita na Seção 3.

4.2.1. Fase de Concepção

O foco desta fase, segundo a metodologia RUP, está na definição do escopo do projeto, através do levantamento de requisitos. Isto envolve a identificação de todos os casos de uso e uma breve descrição dos mais significativos. É também definido um plano de negócios, o qual inclui: avaliação de risco, estimativa de recursos necessários ao desenvolvimento do projeto e um planejamento das fases do desenvolvimento.

A metodologia adotada durante o levantamento de requisitos consistiu em entrevistas e acompanhamento da rotina e dos procedimentos de triagem junto à Liga de Hepatites, a fim de compreender o processo. Como requisitos não funcionais, detectou-se a restrição de utilizar apenas ferramentas de domínio público, devido a questões orçamentárias. O levantamento dos requisitos funcionais culminou na geração do diagrama de caso de uso, mostrado na Figura 1. Neste diagrama as funcionalidades do sistema são representadas e expressas em linguagem UML [Jacobson *et al* 1999a]. Os *atores* (bonecos) representam os usuários do sistema; os *casos de uso* (elipses) são uma abstração das funcionalidades do sistema; as *setas pontilhadas* mostram o relacionamento entre os casos de uso e as *setas cheias* entre os atores e os casos de uso.

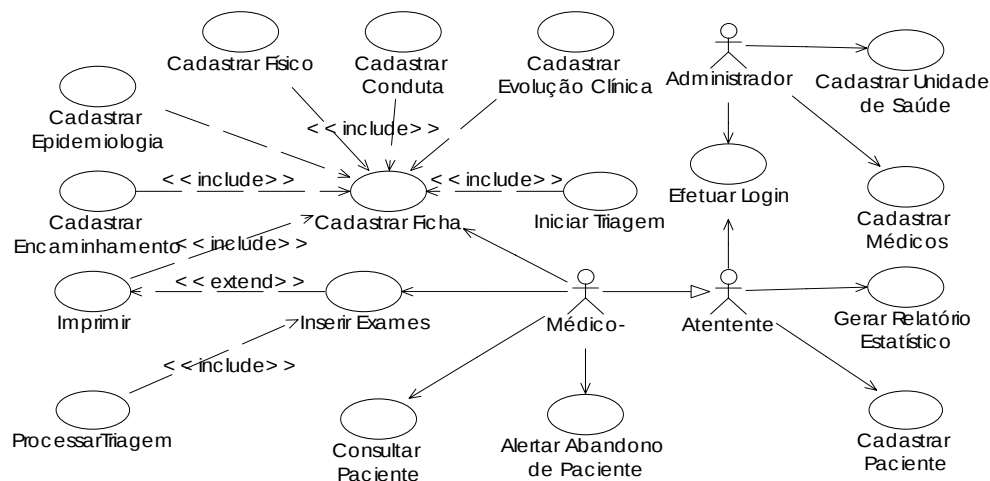


Figura 1. Diagrama de Casos de Uso do e-Patite.

O sistema possui três atores: o administrador, o médico e o atendente. Ao administrador cabe cadastrar as unidades de saúde e os usuários do sistema. O atendente tem permissão para, após efetuar *login*, cadastrar pacientes e solicitar relatórios estatísticos, os quais são exibidos em forma gráfica ou textual. O propósito destes relatórios é permitir uma avaliação epidemiológica da população assistida. O médico, que pode ser um médico ou um estudante vinculado ao projeto, herda as mesmas permissões do atendente. Além disso, pode cadastrar fichas de atendimento, o que inclui o cadastro do motivo de encaminhamento, com os resultados dos exames ao banco de sangue e o cadastro dos dados epidemiológicos, físicos, dentre outros. Após confirmação do cadastro são impressos relatórios contendo uma sugestão de conduta adequada ao paciente, juntamente com laudos e/ou solicitações de exames. O médico pode ainda alertar abandono de paciente, para casos que estão à espera de retorno há mais de seis meses. O caso de uso Inserir Exames corresponde à coleta dos resultados dos exames a cada visita. Baseado nestes resultados o sistema evolui até atingir o estado final. As seqüências de requisições de exames, as quais capturam a evolução sorológica, são representadas por um encadeamento de estados do paciente, simulando uma máquina de estados finita [Hopcroft e Ullman 1979].

4.2.2. Fase de Elaboração

Nesta fase foram enfatizados o refinamento dos casos de uso de maior risco e a definição da arquitetura do sistema. Foram avaliados como casos de uso de maior risco: cadastro de pacientes, cadastro dos dados vinculados à ficha de atendimento e o processo de triagem. A escolha dos dois primeiros deve-se ao grande número de informações e à frequência de execução, o que influencia de forma determinante na definição da arquitetura do sistema. Já o processo de triagem deve-se à complexidade inerente às decisões de geração de laudo e solicitação de exames, a partir do enquadramento do paciente em um determinado estado.

Um ponto crucial desta fase foi a definição da infra-estrutura do sistema, que inclui, dentre outros, a determinação da linguagem de programação, da tecnologia, das ferramentas do ambiente de produção e da arquitetura. Para a implementação foi definida a linguagem de programação Java [Sun 2004c], por ser orientada a objetos e independente de plataforma. Quanto à tecnologia, foi escolhida a J2EE (*Java 2 Enterprise Edition*) [Sun 2004a], tecnologia orientada a objetos bastante utilizada na

implementação de sistemas corporativos com acesso a banco de dados, como o que está sendo implementado. Como ferramentas foram adotadas o *JBoss* [JBoss 2004] como servidor de aplicação, por ser de código aberto e capaz de controlar transações, hospedar e executar páginas *JSP* (*JavaServer Pages*) [Sun 2004b] e *servlets*, bem como controlar o acesso ao banco de dados e o *MySQL* [MySQL 2004] por ser um SGBD (Sistema Gerenciador de Banco de Dados) relacional e de código fonte aberto.

A arquitetura escolhida divide-se em três camadas: *apresentação*, responsável por toda a comunicação com o usuário, controlando e coordenando requisições simultâneas de vários usuários; *aplicação*, que inclui a lógica de processamento; *persistência*, representada pelo SGBD. Esta arquitetura foi adotada por razões de modularidade, escalabilidade e manutenibilidade.

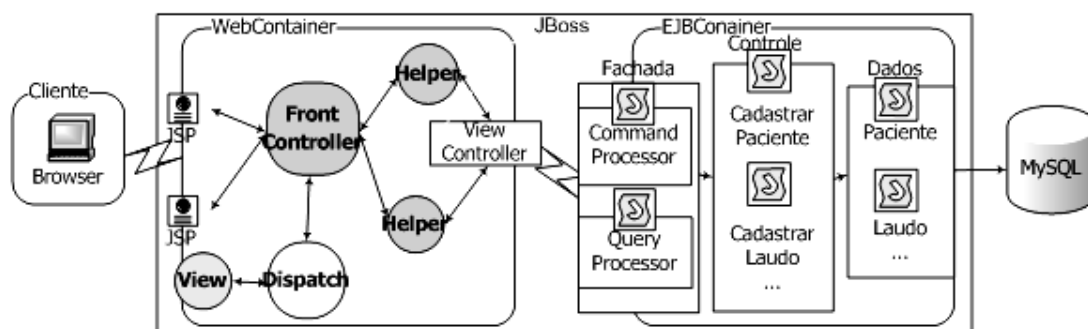


Figura 2. A Arquitetura do e-Patite.

A Figura 2 detalha a arquitetura do e-Patite. O usuário, representado por um navegador, acessa o servidor. Este, por sua vez, disponibiliza as páginas dinâmicas *JSP* para o cliente. As requisições destas páginas são enviadas ao *FrontController*, *servlet* que trabalha como ponto inicial e centralizador do recebimento das requisições. O *FrontController* pode delegar processamento a *Helpers* e encaminhar requisição a um *Dispatch*. Os *Helpers* ajudam o *FrontController* a realizar seu processamento e incluem a realização de chamadas transacionais à camada de aplicação. A camada de apresentação está de acordo com o padrão de projeto *ServiceToWorker* [Patterns 2004].

O processamento do sistema é realizado no servidor de aplicação. Este, por sua vez acessa o *MySQL*, SGBD adotado no desenvolvimento do sistema. As regras de negócio do sistema são implementadas em classes Java, as quais estão divididas em três grupos: *Fachada*, *Controle* e *Dados*. Os componentes do grupo *Dados* correspondem às classes de persistência utilizadas para representar, na forma de objetos, os registros de tabelas no bando de dados. O grupo *Controle* é constituído pelas classes das regras de negócio. Exemplos destas classes são as que implementam o cadastro de pacientes, cadastro de usuários, cadastro de laudos, dentre outras. As classes do grupo *Fachada* são responsáveis por prover a independência da camada de apresentação em relação à camada de aplicação. Estas classes estão de acordo com padrão de projeto *Session Façade* [Patterns 2004].

4.2.3. Fase de Construção

Nesta fase, a ênfase reside na implementação e nos testes do sistema. Porém, conjuntamente, ainda são realizadas tarefas de análise e projeto. Um ponto central desta

fase é a modelagem das regras do processo de triagem e dos estados que este processo gera para cada paciente.

A classe *ProcessarTriagemHelper* (Figura 3) é responsável por capturar e processar a requisição inicial do processo de triagem. Durante o processamento, os dados de encaminhamento, epidemiológicos e físicos são repassados a um objeto *DecisionTable*. Como resposta é obtida uma lista de estados, os quais refletem um fluxo de investigação acerca da saúde do paciente. A posteriori, cada um dos estados é avaliado através de um objeto *TriagemControl*. Estes estados implementam a interface *AFDState*, seguindo o padrão de projeto *State* [Gamma *et al* 1995]. Este padrão possibilitou a simulação de uma máquina de estados finita, estabelecendo uma sequência entre os estados do paciente a depender dos resultados obtidos nos exames. A cada estado está associado um comportamento específico, expressos por valores distintos como resposta à solicitação de exames e à análise de seus resultados. Foram implementados mais de 60 estados possíveis. Ao final de cada iteração são emitidos laudos, parciais ou finais, e/ou novas solicitações como resultado.

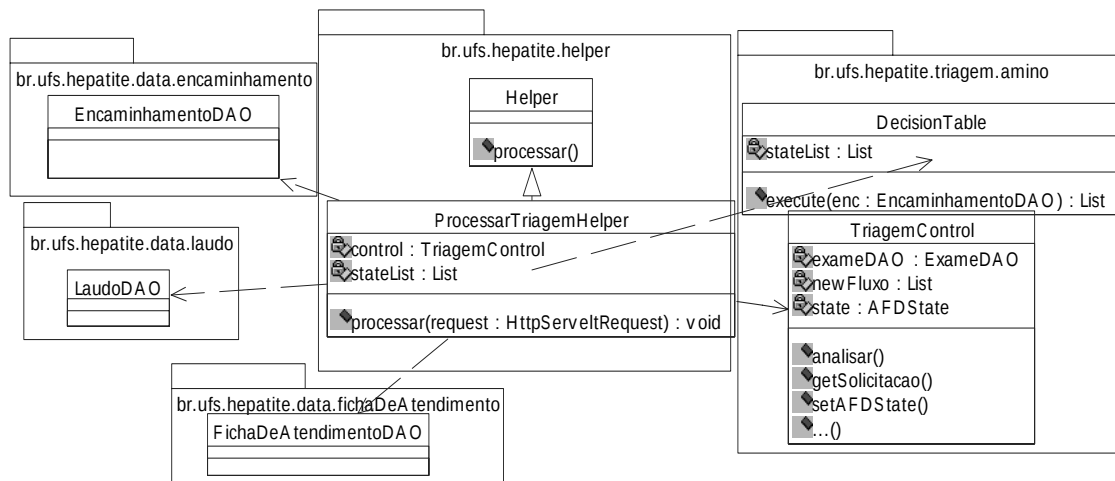


Figura 3. Diagrama de Classes: *ProcessarTriagemHelper*.

4.2.3.1. Algumas Telas do Sistema

Nesta seção são apresentadas algumas telas do sistema exibindo alguns dos resultados obtidos em testes de integração realizados durante a fase de construção do sistema. Na Figura 4 são mostrados valores obtidos no cadastro da ficha de atendimento. Após a confirmação destes dados é iniciado o processo de triagem. A Figura 5 expressa o resultado inicial obtido, por exemplo, para um paciente cujos motivos de encaminhamento foram Anti-HBc, Anti-HBs e Anti-HCV positivos. Para este caso, diagnosticou-se que o paciente é imune a Hepatite B e que o exame Anti-HCV deve ser solicitado.



e-Patite

Principal - Estatística - Paciente - Configurações

5. Confirmação Antonio José Silva de Almeida

Dados Pessoais

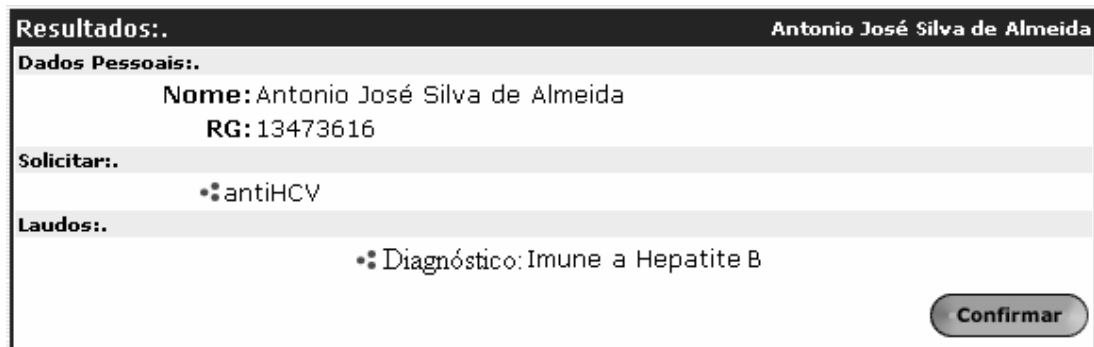
Nome: Antonio José Silva de Almeida
RG: 13473616
Altura: 1.7
Peso: 56.0

Motivos do encaminhamento

- AntiHBc
- AntiHBs
- AntiHCV

Cancelar Voltar Confirmar

Figura 4. Tela de Confirmação dos Dados



Resultados:. Antonio José Silva de Almeida

Dados Pessoais:.

Nome: Antonio José Silva de Almeida
RG: 13473616

Solicitar:.

- antiHCV

Laudos:.

- Diagnóstico: Imune a Hepatite B

Confirmar

Figura 5. Fragmento da Tela de Emissão de Resultado Parcial da Triagem.

4.2.4. Fase de Transição

Esta fase centrou-se principalmente na aplicação de testes finais no e-Patite. O sistema foi apresentado novamente ao usuário final e o software foi validado utilizando dados reais de 46 pacientes, atendidos pela Liga de Hepatites, cujos laudos finais já tinham sido obtidos por especialistas não vinculados ao projeto.

A tabela 1 ilustra os dados da validação do sistema. Nela os laudos obtidos pelo e-Patite foram comparados com os obtidos pelos médicos especialistas.

Tabela 1. Resultados da Validação do e-Patite

Situação Final do Paciente Quanto à Presença de Hepatite	Laudos Clínicos	Laudos Gerados pelo e-Patite
Infectados	12	11
Não infectados	34	31
Total	46	42

Devido à utilização de dados prospectivos para a validação do sistema, houve quatro pacientes com situações de impasse, ocasionados pela falta de informações para fornecer ao sistema, o que implicou na não emissão do laudo final. O especialista encarregado de realizar a validação notou que, em dois desses casos, o sistema seguiu um protocolo distinto do utilizado para obter os laudos clínicos, exigindo a confirmação de determinados exames durante o processo de triagem. Notou-se, assim, que o sistema adequava-se às recomendações da literatura médica. Nos dois outros casos, o sistema foi submetido a situações não previstas pelo e-Patite, não podendo, assim, emitir um laudo acerca da saúde do paciente.

Detectou-se também que, na triagem realizada pelo sistema, foram solicitados menos exames que havia sido solicitada para emitir o laudo clínico. Isso ocorreu porque muitas das vezes exames eram solicitados desnecessariamente, o que vem a confirmar a eficácia e economia para o sistema de saúde, quando da utilização do e-Patite.

Para avaliar os dados, foram calculados os *índices de sensibilidade* e de *especificidade* e os *valores preditivos positivo e negativo*. Os resultados da validação do e-Patite mostram um valor preditivo positivo de 91,7% e um valor preditivo negativo de 91,2%. O e-Patite apresentou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 100%. Os valores preditivos expressam o percentual de coincidência entre laudos clínicos e gerados, em relação ao total de laudos. O valor preditivo positivo refere-se aos pacientes infectados e o negativo aos pacientes não infectados. A sensibilidade expressa a proporção de indivíduos infectados no total de indivíduos identificados pelo sistema como doentes. Este índice mede a capacidade do sistema de detectar indivíduos doentes. O índice de especificidade é a proporção de indivíduos sem a doença no total de indivíduos identificados pelo sistema como não doentes. Este índice indica a capacidade do sistema de identificar normalidade para quem realmente não tem a doença. Sendo assim, quanto maior a sensibilidade e especificidade menores serão a ocorrência de falsos-negativos e falsos-positivos, respectivamente.

5. Conclusões

Este trabalho propõe uma ferramenta inovadora que visa automatizar o processo de triagem das Ligas de Hepatites por meio de um sistema para ambiente *Web*. O sistema encontra-se em fase de transição, ou seja de implantação no ambiente de produção. O sistema visa prover agilidade e confiabilidade ao processo de triagem, dado que o conjunto dos fluxos de rotinas para acompanhar a evolução sorológica do paciente não são triviais de serem seguidos pelos estudantes que participam da Liga, requerendo a supervisão constante do especialista.

Os resultados da validação obtidos até então foram excelentes, indicando perfeita adequação do sistema. Um impacto do e-Patite identificado após a validação foi a economia para os sistemas de saúde, dado que o sistema solicita os exames especificamente necessários para o fluxo seguido.

O sistema ainda provê relatórios estatísticos, os quais permitem avaliar a incidência da hepatite na população assistida. Através destes relatórios, um planejamento mais eficaz do atendimento destes pacientes pode ser realizado.

Prevê-se inicialmente a implantação do sistema no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Sergipe e posteriormente espera-se que possa ser implantado em postos de saúde do Município de Aracaju. Desta forma, o próprio

médico do PSF (Programa de Saúde Familiar) poderá realizar a triagem, encaminhando para o Núcleo de Hepatites somente aqueles pacientes que necessitarem de tratamento especializado. A Liga encontra-se hoje com o atendimento congestionado e muitos dos pacientes são, na realidade, falsos positivos que poderiam ter sido identificados pelo próprio médico do PSF. Como trabalhos futuros imediatos temos a validação exaustiva do sistema no HU, para a confirmação dos resultados até então obtidos.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Rafael Melo Macieira pelo auxílio na elaboração das interfaces e a Marcelo Paixão pela contribuição na fase de validação do sistema. Os autores agradecem ao CNPq (processo nº 500841/2003-9) e a FAP-SE pelo auxílio financeiro concedido.

Referências Bibliográficas

- Boyer, N. e Marcellin, P. (2003) "Chronic viral hepatitis", *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 17, no. 2, pp. 259–275.
- Chen, J. (2000) "Data differentiation and parameter analysis of a chronic hepatitis B database with an artificial neuromolecular system", *BioSystems*, v. 57, pp. 23–36.
- Chizzali-Bonfadin, C., Adlassnig, K.-P, Kreihsl, M., Hatvan, A. e Horak, W. (1997) "A WWW-accessible knowledge base for the interpretation of hepatitis serologic tests", *International Journal of Medical Informatics*, v. 47, pp. 57–60.
- Gamma, E., Helm, R., Johnson, R., Vlissides, J. (1995) "Design Patterns: Elements of Reusable Object-Oriented Software". Reading, MA: Addison Wesley.
- Hopcroft, J. E. e Ullman, J. D. (1979) "Introduction to Automata theory, Languages, and Computation". Addison-Wesley Publishing Company.
- Hoofnagle, J. H. (1997) "Hepatitis C the clinical spectrum of disease". *Hepatology*, v. 26, pp. 15–20.
- Hulst, M., Wolf, J. T. M. de, Staginnus, U., Ruitenberg, E. J. e Postma, M. J. (2002) "Pharmaco-economics of blood transfusion safety: review of the available evidence", *Vox Sanguinis*, v. 83, pp. 146–155.
- Jacobson, I., Booch, G. e Rumbaugh, J. (1999a) "The Unified Modeling Language", Addison-Wesley.
- Jacobson, I., Booch, G. e Rumbaugh, J. (1999b) "The Unified Software Development Process", Addison-Wesley, 1999.
- JBoss. (2004) "JBoss Application Server". <http://www.jboss.org>. Janeiro.
- Liga de Hepatites. (2004) <http://www.unifesp.br/dmed/gastro/hepatite>, Março.
- MySQL. (2004) "MySQL Database Server". <http://www.mysql.com/products/mysql>, Março.
- Patterns. (2004) "J2EE Patterns" <http://java.sun.com/blueprints/corej2eepatterns/Patterns>, Agosto.
- Sun. (2004a) "Java 2 Platform, Enterprise Edition". <http://java.sun.com/j2ee/>, Agosto.
- Sun. (2004b) "Java Server Pages". <ftp://java.sun.com/products/jsp>, Janeiro.
- Sun. (2004c) "The Java Language Specification", <ftp://ftp.javasoft.com/docs/javaspec.ps>. zip, Março.