

* Pesquisa em Desenvolvimento

A ontologia do sangue: uma iniciativa para representação e organização do conhecimento sobre Hematologia e Hemoterapia

Mauricio Barcellos Almeida

Universidade Federal de Minas Gerais. Professor Adjunto, Depto de Teoria e Gestão da Informação, Escola de Ciência da Informação, Universidade Federal de Minas Gerais.
mba@eci.ufmg.br

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti

Fundação Hemominas. Pesquisadora da Fundação Hemominas.
anna.proietti@hemominas.mg.gov.br

Kátia Cardoso Coelho

Fundação Hemominas. Mestre em Ciência da Informação, Escola de Ciência da Informação, Universidade Federal de Minas Gerais.
katiaccoelho@gmail.com

André Queiroz Andrade

Universidade Federal de Minas Gerais. Doutorando do Programa de Pós Graduação em Ciência da Informação.
andradeaq@ufmg.br

DOI: 10.3395/reciis.v7i1.505pt

Resumo

Background: O crescente volume de dados produzido em medicina tem tornado claras as limitações de sistemas de classificação médicos para a recuperação da informação. Apesar da variedade de terminologias, tesouros e glossários disponíveis na biomedicina, observa-se a inexistência de iniciativas dedicadas à hematologia. **Objetivo:** o objetivo do presente trabalho é descrever a pesquisa em andamento para desenvolvimento de vocabulários formais sobre hematologia e hemoterapia. Apresenta-se a *Blood Ontology* (BLO), um conjunto de recursos que abrange conhecimento sobre sangue humano e práticas clínicas relacionadas. **Métodos:** a BLO foi desenvolvida de acordo com as melhores práticas de organização da informação biomédica, e se fundamenta nos seguintes pressupostos: alinhamento com iniciativas internacionais, reuso de informações, aquisição de conhecimento com especialistas, princípios ontológicos para descrever entidades das ciências naturais, rigor adequado ao processamento automático. **Resultados:** a BLO é uma iniciativa de longo prazo e se encontra na fase de aquisição de conhecimento. Resultados parciais já permitem consultar a organização preliminar de termos alinhada com iniciativas internacionais e fundamentada no conhecimento de grupo de pesquisa da hematologia. **Discussão:** esquemas de classificação tradicionais não proporcionam organização do conhecimento adequada para uso por sistemas automáticos.

Conclusão: a BLO facilita a recuperação, o uso e análise de dados sobre o sangue, bem como a integração com outras área de pesquisa médica.

Palavras-chave: Hematologia; Hemoterapia; Informática médica; Classificação, Recuperação da informação.

Introdução

O avanço das tecnologias da informação tem causado grande impacto na condução da prática e da pesquisa médica. Sistemas de informação são capazes de manipular grandes volumes de dados, de processá-los automaticamente e de trazer novos *insights* para pesquisadores e médicos (KITANO, 2002). Porém, o processamento e a recuperação da informação são dependentes da qualidade e da uniformidade dos dados registrados em prontuários e sistemas de pesquisa clínica. A importância de representar o conhecimento uniformemente reside no fato de que a terminologia médica é abrangente e complexa: o mesmo termo pode ter diferentes significados de acordo com o contexto. Por exemplo, em um documento sobre células-tronco, o termo "pluripotente" pode ter mais de um significado caso se faça referência a células em estado embrionário ou células adultas (GOLDSTEIN; SCHNEIDER, 2010).

Os esquemas de classificação utilizados na medicina têm um papel importante na organização da informação médica. A Classificação Internacional de Doenças (OMS, 2010), por exemplo, permite realizar comparações entre taxas de mortalidade internacionais, contribuindo para o entendimento das causas de doenças ao redor do mundo. Com o advento da Internet e a facilidade em disseminar dados, os esquemas de classificação, ainda que responsáveis em larga escala pela organização da informação médica, tem demonstrado suas limitações. Tais limitações são evidentes quando é necessário o processamento automático de dados, quase uma exigência em função do volume de conhecimento produzido diariamente em medicina. Nesse contexto, a representação do conhecimento uniforme exige princípios consolidados, como os princípios ontológicos utilizados pela Filosofia para descrever entidades das ciências naturais. Em condições ideais, os termos devem ser definidos formalmente, sem superposições e ambiguidades.

Descritores como "outro" ou "não classificado", comuns em esquemas de classificação, inserem ambiguidade e corrompem o valor científico dos dados. Por exemplo, a descrição correspondente ao código CID10 D72.8 – *Outros transtornos especificados dos glóbulos brancos* – deve ser interpretada a partir do conhecimento sobre os transtornos dos glóbulos brancos listados no CID10 como um todo. Além disso, é preciso interpretar o significado da palavra "transtorno" em cada caso, o que pode resultar em enganos no registro do diagnóstico. Na presença de um especialista, tais questões parecem triviais. Entretanto, para criar definições úteis no contexto da informática médica, passíveis de processamento por computadores, é preciso rigor adicional. Outros exemplos são os itens D75 – *outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos*, e D76 – *algumas doenças que envolvem o tecido linforreticular e o sistema reticulo histiocítico*, cuja ambiguidade é introduzida pelo uso de termos como "outros" e "algumas".

Uma alternativa para lidar com a complexidade do domínio médico é a representação uniforme proporcionada pelo uso de vocabulários formais, genericamente denominados "ontologias"

(KUMAR; SMITH 2002; AITKEN et al. 2004; BAKER et al. 2004). Ontologia é um termo com origens na Filosofia, onde diz respeito ao estudo do que existe. Em Ciência da Informação tem sido usado para descrever um vocabulário formal composto por termos e relações organizados de acordo com princípios da ontologia filosófica. A criação de tais vocabulários representa um esforço de pesquisa interdisciplinar, o qual tem gerado aplicações capazes de lidar automaticamente com a informação produzida massivamente em medicina (SOWA, 2000; SMITH 2003; GUARINO, 2007).

Neste contexto, apresenta-se aqui a *Blood Ontology* [1] (BLO), um vocabulário formal abrangendo o conhecimento em hematologia e hemoterapia, que objetiva reunir, organizar e facilitar a manipulação de dados sobre sangue humano. A BLO foi organizada em um conjunto de sub-vocabulários distintos, de forma a lidar com a complexidade do assunto.

O restante do presente artigo está organizado conforme segue: a segunda seção apresenta uma visão geral dos métodos adotados no projeto; a terceira seção apresenta resultados parciais de pesquisa; a quarta seção discute os resultados parciais à luz de problemas verificados no contexto médico; finalmente, a quinta seção apresenta considerações finais.

Métodos

A criação de um conjunto específico de recursos de informação sobre o sangue objetiva lidar com a complexidade e a variedade das questões presentes na hematologia. Além disso, visa proporcionar uma infra-estrutura de sistemas para auxiliar especialistas no âmbito institucional e profissional. Para tal, os métodos usados no desenvolvimento da BLO têm como pressupostos: i) alinhamento com iniciativas internacionais; ii) reuso de informações; ii) aquisição de conhecimento com especialistas; iii) princípios ontológicos para descrever entidades das ciências naturais e rigor adequado ao processamento automático.

A premissa de alinhamento com iniciativas internacional replica as melhores práticas mundiais para construção de vocabulários médicos, e fomenta a integração da terminologia brasileira à internacional. A BLO se fundamenta em experiências anteriores bem consolidadas com destaque para aquelas pertencentes ao *OBO Foundry* (OBO) (SMITH et al. 2007), um repositório digital [2] que reúne um grande número de vocabulários biomédicos. A OBO também fornece as bases para a organização e gestão da informação biomédica (WENGER, 1998), a partir da larga experiência na construção de outros vocabulários. Os recursos da OBO são submetidos à verificação, constituindo-se em fontes relevantes para uso em sistemas de informação médicos. Exemplos de vocabulários formais nesse estágio são a *Gene Ontology* [3], a *Protein Ontology* [4] e a *Cell-Type Ontology* [5].

O reuso de informações foi possível através da abordagem experimental denominada *Minimal Information to Reference External Ontology Terms* (MIREOT). O MIREOT (COURTOT et al. 2009) foi desenvolvido como parte do projeto da *Ontology for Biomedical Investigations* [6] e oferece ferramentas para mapear interligar conjuntos de dados biomédicos (XIANG et al. 2010).

A etapa de aquisição de conhecimento consistiu das seguintes atividades: i) a coleta de termos sobre hematologia a partir de especialistas; ii) organização do conhecimento médico em formato processável por computadores; iii) conexão entre os termos via relacionamentos

formais hierárquicos e partitivos; iv) a validação de termos por especialistas. Uma tela do sistema, baseado em página wiki, utilizado para aquisição do conhecimento é apresentada na FIG.1:

The screenshot shows a web interface for editing an ontology term. On the left is a navigation sidebar with the BLO logo and links for 'Main page', 'Recent changes', 'Help', 'Sub-ontologies', 'BLO Core', 'Basic tools', 'Create categories', 'See categories', 'See forms', 'See all pages', 'Browse this Wiki', 'Search by property', 'Toolbox', and 'Special pages'. The main content area is titled 'Special page' and 'Edit Expert proposal: HematopoieticNeoplasm'. It includes a search bar, a 'Log in' link, and a message: 'You have to log in to edit pages.' The form contains several sections: 'Designation' with 'Preferred Name' (HematopoieticNeoplasm) and 'Other Name' fields; 'Description' with a 'Definition' text area containing 'An hematopoietic neoplasm is a hematologic malignancy which occurs in blood-forming tissues.', and 'Example', 'Source', 'Source URL', and 'Source ISBN' fields; and a 'Modified Definition' section with an 'Add another' button.

FIG. 1: ferramenta para validação de termos para aquisição de conhecimento

Princípios ontológicos são adotados para descrever o vocabulário logicamente, no grau de rigor adequado ao processamento por máquinas. A BLO foi desenvolvida de acordo com o roteiro descrito em Almeida e Barbosa (2009), e seguindo as orientações de Smith, Kohler e Kumar (2004). A fundamentação ontológica mencionada está implícita na adoção do modelo *Basic Formal Ontology* (BFO) (GRENON et al. 2004), uma iniciativa internacional criada para uniformizar a terminologia utilizada em pesquisas científicas.

Resultados

O desenvolvimento da BLO é um projeto de longo prazo, e se encontra na fase de aquisição de conhecimento. Nessa etapa, o conhecimento de especialistas tem sido reunido e organizado em uma estrutura preliminar semi-formal. As métricas do vocabulário apontam quase mil termos e relações definidos no subconjunto denominado BLO-Core. A FIG.2 mostra um fragmento da BLO na tela do *software* de desenvolvimento (Protégé), durante a fase de aquisição de conhecimento.

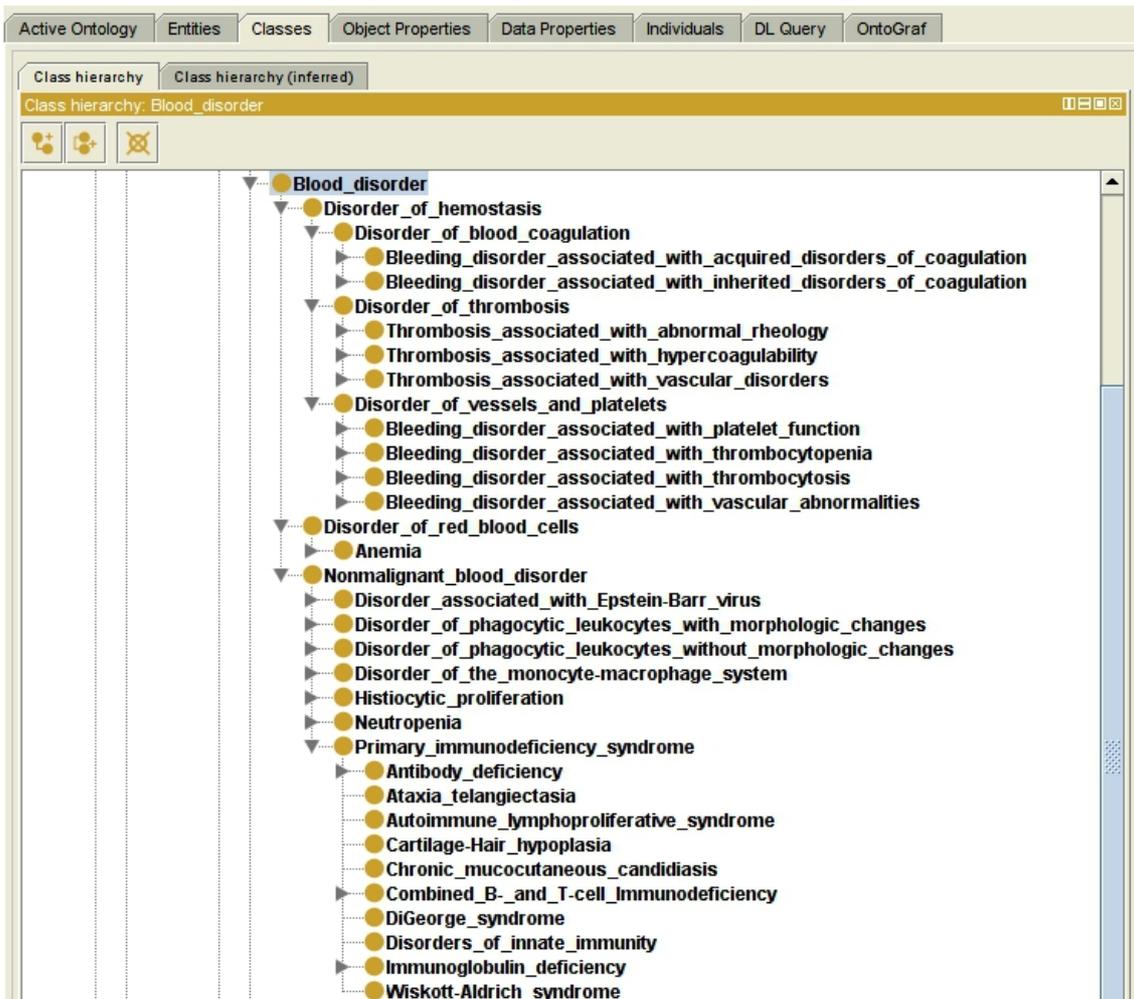


FIG. 2: Tela da ferramenta Protégé com um fragmento da BLO

O conteúdo do vocabulário resultante, foi especializado em quatro temas principais (FIG. 3) descritos a seguir.

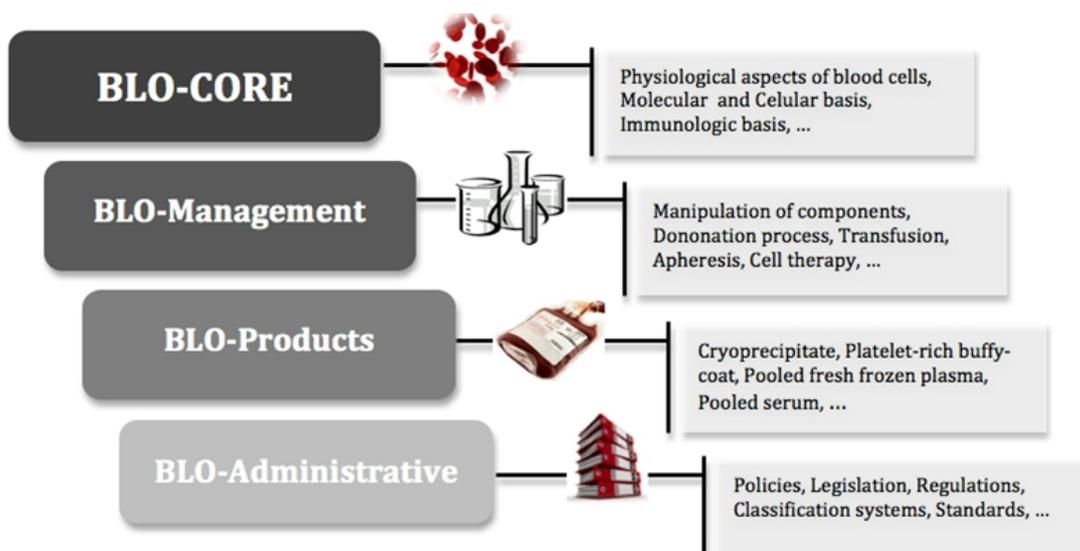


FIG. 3: componentes da BLO

BLO-CORE: vocabulário sobre dados básicos para a hematologia

BLO-Core enfatiza aspectos fisiológicos do sangue e apresenta informação básica essencial para a pesquisa e prática em hematologia. O vocabulário objetiva fornecer informações básicas sobre substâncias químicas, como por exemplo, aspectos químicos e estruturais de DNA e RNA, genes e cromossomos, proteínas, aminoácidos, bases, enzimas, vetores e outros; bem como das bases moleculares, imunológicas e celulares do sangue, como por exemplo, hematopoiese, tipos e funções de células sanguíneas, homeostase, e outros.

Além desses fundamentos, a *BLO-Core* abrange distúrbios provenientes diretamente de questões genéticas e moleculares relacionadas ao sangue (SCHALLER et al. 2008). Neste grupo, consideram-se doenças relacionadas às hemácias (hereditárias e adquiridas), desordens da hemóstase e coagulação, doenças hematológicas não-malignas e malignas. Um fragmento dos resultados da *BLO-Core* em um navegador da internet é apresentada na FIG.4.

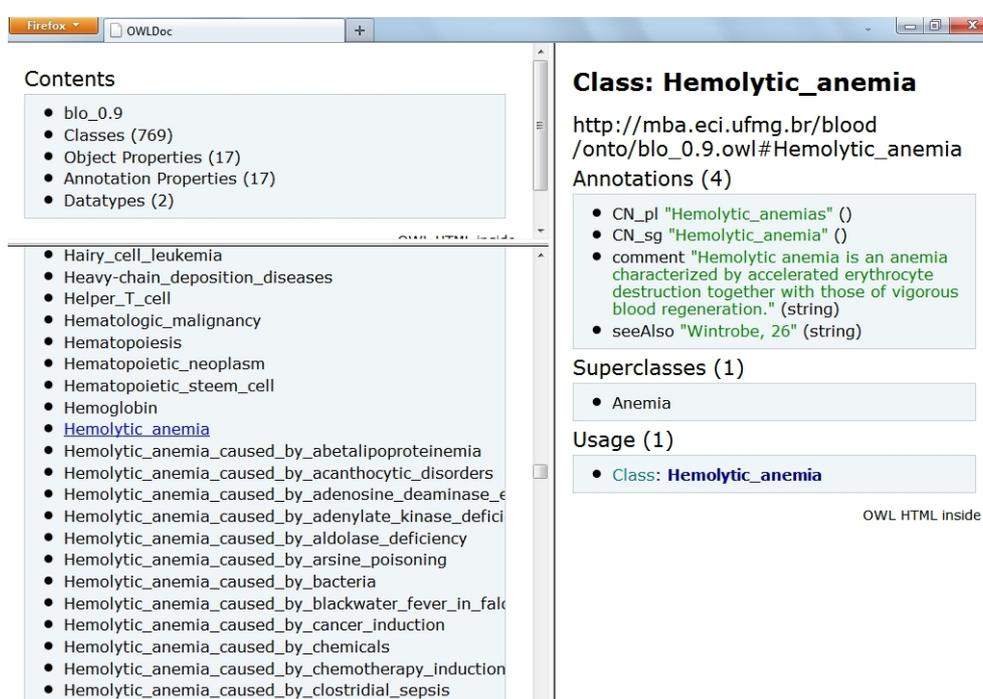


FIG. 4: resultado parcial da *BLO-Core* na Internet

BLO-Management: vocabulário sobre processos relacionados ao sangue

A *BLO-Management* abrange os processos relevantes envolvidos no processamento de sangue em bancos de sangue e serviços relacionados. O objetivo é representar a miríade de processos e eventos que compõem o campo da transfusão de sangue. Os processos relacionados à manipulação do sangue que compõem a *BLO-Management* são:

- Sistemas de qualidade para bancos de sangue: i) gestão organizacional, ii) recursos humanos, responsabilidades e competências; iii) políticas e procedimentos técnicos; iv) gestão para acreditação; v) a gestão de processos; vi) não-conformidades;
- Processo de seleção de doadores: i) registro de candidatos; ii) determinação da elegibilidade; iii) registro da história médica do doador; iv) exame físico.

- Coleta de sangue: i) identificação de recipientes para armazenar sangue; ii) a preparação da punção venosa; iii) flebotomia e coleta de amostras; iv) o cuidado ao doador após a flebotomia;
- Procedimentos de teste sanguíneo: i) determinação do grupo ABO e tipo Rh ii) sífilis; iii) ácidos nucléicos do HIV; iv) ácido nucléico do vírus da hepatite C ; v) anti-HIV-1 e anti-HIV-2; vi) anticorpos para o antígeno nuclear da hepatite B; vii) anti-HCV; viii) os anticorpos para o HTLV (vírus T-linfotrófico humanos);
- Estudos de sorologia de grupos sanguíneos: i) aglutinação; ii) hemólise; iii) precipitação;
- Transfusão de sangue.

BLO-Products: vocabulário sobre produtos derivados de sangue

A *BLO-Products* manipula a multiplicidade de produtos derivados do processamento de sangue em escala mundial. Em geral, uma descrição de rótulos padronizados identifica os produtos de sangue nos diversos locais para os quais eles possam ser enviados. Nesse contexto, uma descrição comum é essencial para garantir a correta utilização do produto final em diferentes situações, como por exemplo em diferentes países.

A *BLO-Products* lida com questões de integração de dados, ainda não totalmente resolvidas em padrões em na área de hematologia, como o ISBT-128 [7]. O *International Council for Commonality in Blood Banking Automation* (ICCBBA) define o ISBT-128 como “uma norma internacional para a transferência de informações associadas ao transplante de tecidos humanos, a terapia celular, e transfusão de sangue” (ICCBBA 2010). O ISBT descreve um esquema de código de barras para derivados do sangue, o que permite identificar uma amostra de sangue.

Apesar da adoção deste tipo de padrão, as ambiguidades comuns na linguagem natural se mantêm. Um exemplo são termos adotados no ISBT-128 como: “*aférese deglicerolizada*”, definido como “remoção de glicerol por lavagem de um produto de aférese”; e “*aférese deglicerolizada rejuvenecida*”, definido como “um produto de aférese em que as células são rejuvenescidas, recebem adição de glicerol e então são congeladas, para posteriormente serem descongeladas e deglicerolizadas” (ICCBBA 2010). Observa-se que o primeiro termo é definido como um “processo”, ou seja, uma entidade ontológica que se desdobra ao longo do tempo; enquanto o segundo é um “produto”, ou seja, uma entidade sem partes temporais. Uma vez que esse tipo de diferença é interpretado facilmente por um especialista, em geral, não recebe muita atenção. Entretanto, esse tipo de ambiguidade torna o padrão de difícil uso para um sistema especialista médico.

BLO-Administrative: vocabulário sobre documentos administrativos e regulatórios

A *BLO-Administrative* abrange questões relacionadas à documentação oficial de interesse de bancos de sangue e serviços de transfusão. Por “documentação”, entende-se aqui políticas, documentos de agências regulatórias, documentos de associações comerciais, de associações de classe profissional, legislação, regulamentos, sistemas de classificação reconhecidos oficialmente e padrões. A *BLO-Administrative* abrange normas e comportamento nas instituições, os quais estão expressos em documentos (VIZENOR; SMITH 2004). Para atingir

este objetivo, o seu desenvolvimento foi também alinhado com iniciativa internacional sobre documentação médica, a *Artifact Information Ontology* (AIO)[8]. Desta forma, é possível representar normas de qualidade como as sugeridas pela Organização Nacional de Acreditação[9] (ONA), Portarias do Ministério da Saúde, normas locais (ex. procedimentos operacionais), dentre outros documentos, de forma rigorosa e uniforme.

Discussão

Os vocabulários formais biomédicos têm como importante função definir consensualmente o significado de termos utilizados na prática e pesquisa médica (SMITH 2006). Isso é possível justamente pela aquisição de conhecimento realizada com especialistas. Uma vez definidos e formalizados, os termos são organizados em uma estrutura computacional que possibilita a recuperação automática da informação.

Esquemas de classificação adotados em hematologia, como o ISBT-128, não representam adequadamente o conhecimento a ser processado por computadores, uma vez mantém uma interpretação implícita para o significado de códigos, impedindo a análise automatizada. Por exemplo, em um "*distúrbio hemorrágico causado por anticorpos anti-fosfolípides*", a entidade "*distúrbio hemorrágico*" é complexa e constituída a partir de outros fatos elementares. Um esquema de classificação pode considerar o distúrbio descrito como um tipo de "*desordem*", ou como uma "*patologia relacionada a proteínas*", ou como "*desordem de sangue*", dentre outras possibilidades. Observa-se, entretanto, que conhecimento especializado é necessário para estender este tipo de noção. Tal conhecimento é de domínio de um especialista, mas deve ser "ensinado" à máquina. Alguns fatos implícitos ao conhecimento médico que devem ser explicitados nesse exemplo são:

- O sangramento é uma condição a qual um organismo humano pode ser submetido;
- O sangramento pode ser causado por um distúrbio;
- O sangramento pode ter consequências graves para seres humanos;
- A proteína anti-fosfolípides existe e é um anticorpo;
- As proteínas são macromoléculas compostas de aminoácidos;
- Os sangramentos podem ser causados por anticorpos da proteína anti-fosfolípides, ou de forma genérica, pelos anticorpos;

Manter todo esse conhecimento em um esquema de classificação, variando do genérico ao específico, nem sempre é possível. Em muitos casos, não se percebe a complexidade da tarefa em função da presença de um especialista. Enquanto esquemas de classificação no domínio médico são suficientes para a recuperação da informação por especialistas, não proporcionam organização do conhecimento adequada para uso por sistemas de informação automáticos.

Apesar da variedade de vocabulários em desenvolvimento na biomedicina, observa-se a inexistência de iniciativa dedicada exclusivamente a bancos de sangue. A BLO preenche esta lacuna ao propor vocabulários temáticos distintos, projetados de acordo com necessidades específicas, mantendo-se a conexão com o conhecimento médico produzido internacionalmente através de outros vocabulários fundamentais da área biomédica. Neste

contexto, a BLO serve a diversos fins, como por exemplo: fonte para desenvolvimento de sistemas interoperáveis, base de conhecimento para inferências computacionais, como um recurso educacional, como repositório para registro de dados clínicos, dentre outros.

Na investigação científica, a BLO foi concebida para se alinhar às pesquisas em “*omics*”, seguindo os mesmos princípios de anotações e descoberta de biomarcadores como os praticados no âmbito do PRO e GO. De fato, repositórios baseados em *omics* (por exemplo, PharmGKB[10], EPO-KB[11]) vêm recebendo uma atenção crescente como recursos para a pesquisa de questões patológicas. Na pesquisa em *omics* existem iniciativas relacionadas com o proteoma do plasma, tais como o *Plasma Proteome DataBase (PPD)*[12]. Entretanto, a falta de uma abordagem baseada em princípios ontológicos dessa iniciativa, não favorece a capacidade de diagnóstico de médicos que acessam esses conjuntos de dados.

Cabe ainda citar que a BLO considera a perspectiva dos fluidos humanos. A realização de diagnósticos utilizando fluidos não é uma novidade na medicina, como por exemplo, investigação envolvendo a saliva e o sangue (YAN et al. 2009). No contexto de fluidos, a BLO e está conectada à *Saliva Ontology (SALO)*[13], um vocabulário formal sobre saliva utilizada para recuperar e a integrar dados relativos a *salivaomics* entre vários campos de pesquisa. Investigam-se ainda tecnologias de diagnóstico salivar (cl clinicamente utilizadas) no escopo de atuação do grupo de pesquisa *Salivaomics* da *University of California*[14].

A BLO ainda se vale de pesquisas em hematologia conduzidas pela Fundação Hemominas[15], as quais enfatizam doenças do sangue como *Von Willebrand* e anemia falciforme. Além disso, um dos grupos de pesquisa da Fundação Hemominas tem concentrado seus esforços em pesquisas relacionadas ao histórico, diagnóstico e tratamento da infecção do vírus T-linfotrópico humano (HTLV). Esse cenário colaborativo é determinante para alcançar consenso entre vocabulários representativos do domínio de conhecimento da hematologia, e adequados para ser utilizado em sistemas de informação automatizados.

Conclusões

O presente trabalho apresentou a BLO como uma iniciativa de longo prazo, em curso, e desenvolvida com o objetivo de facilitar o acesso, uso e análise de dados sobre o sangue. A BLO é um recurso dedicado a atividades de hemoterapia e hematologia, conectando pesquisa e prática. A abordagem se baseia na colaboração com iniciativas internacionais, objetivando melhorias para o diagnóstico de doenças. A abordagem prática compreende a representação dos processos em bancos de sangue.

Constatou-se que apesar da importância do sangue humano no âmbito da prática e da pesquisa médica, dados sobre a hematologia e hemoterapia continuam espalhados por diversas fontes distintas e heterogêneas. A BLO promove integração, facilitando a recuperação da informação por médicos, biólogos, pesquisadores e pessoal técnico em bancos de sangue.

A importância da BLO reside na constatação de que, apesar de toda a evolução contemporânea, muitos processos nesse contexto não são completamente compreendidos. Além disso, a complexidade inerente à prática médica, a partir de um ponto de vista social e organizacional, torna ainda mais complexa a tarefa de representar o conhecimento dentro desse domínio.

Agradecimentos

Essa pesquisa foi parcialmente conduzida durante período sabático (CAPES, Ministério da Educação, Caixa Postal 250, Brasília – DF) e conta com o apoio da Fundação Hemominas (projeto aprovado pela instituição – Rua Grão Pará, nº 882, Belo Horizonte – MG).

Referências

AITKEN, J. S.; WEBBER, B. L. Part-Of Relations in Anatomy Ontologies: a proposal for rdfs and owl formalisations. 2004. Disponível em: <<http://citeseer.ist.psu.edu/aitken04part.html>>. Acesso: jul 2007.

AITKEN, J. S.; WEBBER, B. L.; BARD, J. B. Part-of relations in anatomy ontologies: a proposal for RDFS and OWL formalisations. *Pac. Symp. Biocomput*, p. 166-77, 2004. Disponível em: <<http://citeseer.ist.psu.edu/aitken04part.html>>. Acesso: jul. 2009.

ALMEIDA, M. B.; BARBOSA, R. R. Ontologies in knowledge management support: A case study. *J. Am. Soc. Inform. Sci. Tech.*, v. 60, n.10, p. 2032-2047, 2009.

BAKER, P. G.; GOBLE, C. A.; BECHHOFFER, S. et al. An Ontology for Bioinformatics Applications. 1999. Disponível em: <<http://citeseer.ist.psu.edu/baker99ontology.html>>. Acesso: fev. 2009.

COURTOT, M.; GIBSON, F.; LISTER, A. et al. MIREOT: the minimum information to reference an external ontology term. *Nature Precedings*. 2009. Disponível em <<http://precedings.nature.com/documents/3574/version/1>>. Acesso: dez. 2009

GRENON, P.; SMITH, B.; GOLDBERG, L. Biodynamic Ontology: applying BFO in the biomedical domain. In: PISANELLI, D. M. (Ed.). *Ontologies in Medicine*. Amsterdam: IOS Press, p. 20–38, 2004. Disponível em: <<http://ontology.buffalo.edu/medo/biodynamic.pdf>>. Acesso: marco 2009.

GUARINO, N. Formal Ontology and Information Systems. In: GUARINO N. (Ed.). *FOIS'98*. Trento, Italy: IOS Press; 1998. p. 3-15. Disponível em: <<http://citeseer.ist.psu.edu/guarino98formal.html>>. Acesso: jan. 2009.

ICCBBA ISBT-128: standard terminology for blood, cellular therapy, and tissue product descriptions. 2010.

KITANO, H. Computational systems biology. *Nature*, v.10, p. 206, Nov. 2002.

KUMAR, A.; SMITH, B. The ontology of blood pressure; a case study in creating ontological partitions in biomedicine. 2002. Disponível em: <<http://citeseer.ist.psu.edu/696679.html>>. Acesso: jan. 2007.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Classificação Internacional de Doenças (CID). 2008. Disponível em: < <http://cid10.datasus.gov.br/webhelp/cid10.htm/>>. Acesso: jan. 2009.

SCHALLER, J.; GERBER, S.; KÄMPFER, U. et al. *Blood plasma proteins: structure and function*. Chichester, West Sussex: J. Wiley & Sons, 2008.

SMITH, B. Ontology and Informations Systems. 2004. Disponível em: <http://www.ontology.buffalo.edu/ontology/>> Acesso: jan. 2006.

SMITH, B.; KOHLER, J.; KUMAR, A. On the application of formal principles to life science data: a case study in the Gene Ontology. Database Integration in the Life Sciences (DILS 2004), Berlin: Springer, p. 79-94, 2004.

SMITH, B; ASHBURNER, M; ROSSE, C. et al. The OBO Foundry: coordinated evolution of ontologies to support biomedical data integration. *Nat. Biotechnol.*, v.25, p. 1251-1255, nov. 2007.

SMITH, B. F. From concepts to clinical reality: an essay on the benchmarking of biomedical terminologies. *J. Biomed. Inform.*, v.39, n. 3, p. 288-298, jun. 2006.

SOWA, J. F. Ontology. 2000. Disponível em : <<http://www.jfsowa.com/ontology/>>. Acesso: mar. 2009.

VIZENOR, L.; SMITH, B. Speech Acts and Medical Records: The Ontological Nexus. 2004. Disponível em: http://ontology.buffalo.edu/medo/EuroMISE_HL7.pdf. Acesso: jan. 2009.

WENGER, E. *Communities of practice: learning, meaning and identity*. Cambridge: Cambridge University, 1998.

XIANG, Z.; COURTOT, M.; BRINKMAN, R. R. et al. OntoFox: web-based support for ontology reuse. *BMC Res. Notes*. v. 3, p. 173-175, 2010.

YAN, W.; APWEILER, R., BALGLEY, B. M. M. et al. Systematic comparison of the human saliva and plasma proteomes. *Proteomics Clin. Appl.*, v.3, p. 116-134, 2009.

Recebido: 04.07.2011

Aceito: 07.03.2013

[1] Disponível na Internet em <http://mba.eci.ufmg.br/BLO/> Acesso em 20/11/2010

[2] Disponível na Internet em : <http://www.obofoundry.org/> . Acesso em 30/10/2010

[3] Disponível na Internet em : <http://www.geneontology.org/> . Acesso em 22/10/2010

[4] Disponível na Internet em: <http://pir.georgetown.edu/pro/> . Acesso em 23/10/2010

[5] Disponível na Internet em: <http://www.obofoundry.org/cgi-bin/detail.cgi?id=cell> . Acesso em 3/11/2010

[6] Disponível na Internet em http://obi-ontology.org/page/Main_Page . Acesso em 2/10/2010

[7] Padrões de terminologia para Sangue, Terapia Celular e Descrição de produtos dos tecidos. Disponível na Internet em <http://iccbba.org/>. Acesso em 24 de julho de 2010

[8] Ruttenberg, A. et al. (2009). From Basic Formal Ontology to the Information Artifact Ontology. Disponível em: <http://icbo.buffalo.edu/presentations/Ruttenberg.pdf> . Acesso: 13/08/2008.

[9] Disponível na Internet em <https://www.ona.org.br/Inicial>. Acesso 15/03/2011

[10] Pharmacogenomics Knowledge base. Disponível em: <http://www.pharmgkb.org/> Acesso: 25/10/2010

[11] Empirical Proteomics Ontology Knowledge Base. Disponível em: <http://www.dbmi.pitt.edu/EPO-KB> Acesso: 25/10/2010

[12] Plasma Proteome Database. Disponível em: <http://www.plasmaproteomedatabase.org/> Acesso: 25/10/2010

[13] Saliva Ontology. Disponível em: <http://www.skb.ucla.edu/SALO/> Acesso: 25/10/2010

[14] Disponível na Internet em <http://www.hspp.ucla.edu/> Acesso: 25/10/2010

[15] <http://www.hemominas.mg.gov.br/>