

Modelagem Conceitual e Protótipo de Sistema de Suporte a Decisão para Prevenção de Interações Medicamentosas

Renzo Henrique Guzzo Leão¹, Veruska Carretta Zamborlini¹, João Paulo A. Almeida¹

¹Núcleo de Estudos em Modelagem Conceitual & Ontologias (NEMO)

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Av. Fernando Ferrari, 514 – 29075-910 – Vitória – ES – Brasil

renzo.leao@edu.ufes.br, {veruska.zamborlini, jpalmeida}@inf.ufes.br

Abstract. *This paper presents the results of a scientific initiation project aimed at developing a prototype to assist patients and caregivers in making informed decisions about the administration of prescribed or over-the-counter medications, without promoting self-medication. The project involves adapting an existing solution for verification of interaction among clinical recommendations, originally developed for healthcare professionals. Conceptual models in the OntoUML language are proposed to describe and clarify key concepts in the medical and pharmaceutical domains that need to be represented. Additionally, an implementation in Prolog is developed using Linked Open Data.*

Resumo. *Este artigo apresenta os resultados de um projeto de iniciação científica voltado para o desenvolvimento de um protótipo para auxiliar pacientes e cuidadores na tomada de decisões informadas sobre a administração de medicamentos prescritos ou de venda livre, sem promover a automedicação. O projeto envolve a adaptação de uma solução existente de verificação de interações entre recomendações clínicas, originalmente desenvolvida para profissionais de saúde. Modelos conceituais na linguagem OntoUML são propostos para descrever e esclarecer conceitos-chave em medicina e farmácia que precisam ser representados. Além disso, uma implementação em Prolog foi desenvolvida utilizando Dados Ligados Abertos (Linked Open Data).*

1. Introdução

Diversos sistemas de suporte a decisões médicas são usados cotidianamente para dar apoio aos profissionais de saúde no tratamento a pacientes, como o sistema *Whitebook Clinical Decision*¹. Tais sistemas, porém, excluem os próprios pacientes de seu público alvo a fim de evitar que estes sejam mais propensos à automedicação. Contudo, isso não significa que pacientes e cuidadores não poderiam se beneficiar de um sistema de suporte a decisão, pois, na verdade, estes também as tomam, tendo em vista que, na prática, não é viável consultar um médico a cada vez que alguma medicação precisa ser tomada. Considere o seguinte cenário: Maria foi diagnosticada com diabetes do tipo 2 e foi receitada *Novolin Ge Toronto 100 unit/ml*, um medicamento à base de insulina humana, para o tratamento da doença em uso contínuo. No entanto, ainda em tratamento, Maria acorda com febre e decide consumir *Entrophen 10 650 mg Enteric-Coated Tablet*, um medicamento que possui em casa, à base de aspirina, para aliviar dores de cabeça e febre. O resultado dessa

¹<https://whitebook.pebmed.com.br/planos>

automedicação pode aumentar o risco de hipoglicemia, algo que seria evitável se Maria soubesse dos riscos de possíveis interações entre medicamentos comprados por ela.

Essa situação demonstra o fato de que um medicamento receitado pode ser reutilizado ou mesclado com outros sem conhecimento de um profissional capacitado. Certamente, em casos de condições médicas crônicas, é corriqueiro um paciente ser orientado a repetir algum fármaco sem, necessariamente, retornar ao médico. Sendo assim, é possível que fármacos receitados, bem como outros que não requeiram receita médica (e.g. aspirina ou suplementos), sejam combinados sob risco de acarretar consequências indesejadas. Nesse caso, faz-se importante um sistema com capacidade de alertar sobre possíveis interações entre medicamentos que um paciente possui.

Este trabalho foi desenvolvido no contexto de um projeto de iniciação científica com o propósito de adaptar uma solução existente de verificação de interações medicamentosas desenvolvida, originalmente, para profissionais de saúde [Zamborlini 2017]. O objetivo é apoiar pacientes e cuidadores no suporte a decisões que eles, invariavelmente, precisam tomar. Este artigo apresenta uma parte do trabalho que está sendo desenvolvido, a saber os principais modelos conceituais propostos para suportar a implementação de um protótipo baseado em regras. O protótipo é implementado em *SWI-Prolog* [Wielemaker et al. 2012] e verifica, dentre outras funções, interações entre medicamentos contidos numa receita médica com uma lista de medicamentos que o paciente já possui, consultando, para isso, a base de dados *DrugBank* [Knox and et al. 2023], disponível como Dados Abertos Ligados (*Linked Open Data*).

A estrutura deste artigo é definida a seguir: a Seção 2 descreve o embasamento teórico e trabalhos relacionados; a Seção 3 mostra o trabalho desenvolvido, compreendendo os modelos conceituais e o protótipo; a Seção 4 discute os resultados obtidos, as limitações e os trabalhos futuros.

2. Embasamento Teórico e Trabalhos Relacionados

O trabalho no qual este se inspira propõe uma solução para encontrar interações entre recomendações médicas [Zamborlini 2017]. São revisitados os conceitos originalmente identificados naquele trabalho, porém, agora, com a linguagem de modelagem conceitual orientada a ontologias *OntoUML* [Guizzardi et al. 2021a]. Destaca-se, também, o uso de dados ligados abertos na web (*Linked Open Data*), como o *DrugBank*, como base de dados externa [Zamborlini et al. 2017] e uso de interpretadores lógicos, como o *SWI-Prolog* [Wielemaker et al. 2012], para inferência de conhecimento [Zamborlini et al. 2016], no intuito de encontrar tanto medicamentos alternativos, quanto aqueles cujo uso simultâneo poderia acarretar efeitos indesejados, entre outros.

A modelagem conceitual orientada por ontologia baseia-se na utilização de teorias ontológicas para desenvolver artefatos de engenharia, cujo objetivo principal é identificação, análise e descrição dos conceitos essenciais e restrições de um domínio, i.e., melhora a característica pragmática do processo de modelagem conceitual ou do resultado desse processo, o modelo conceitual [Verdonck et al. 2015]. Particularmente, o uso de *OntoUML* [Guizzardi et al. 2021a] mostra-se importante, pois permite esclarecer a natureza de conceitos e elementos de domínios específicos (como a medicina e a farmácia), assim como a relação entre tais elementos. A escolha da linguagem deve-se à sua capacidade de expressão, oferecendo suporte à representação, por exem-

plo, de tipos de endurantes/objetos com suas características obrigatórias ou contingentes [Guizzardi 2005], de tipos de eventos em que as características dos objetos são manifestadas (UFO-B) [Almeida et al. 2019], e de tipos de alta ordem (na chamada modelagem multi-nível) [Guizzardi et al. 2021b, Fonseca et al. 2022]. Ademais, o catálogo de ontologias descritas em UFO/OntoUML [Barcelos et al. 2022] foi avaliado para verificação de modelos já existentes acerca do tema deste trabalho, porém não foram encontrados modelos que atendessem os requisitos.

O protótipo foi implementado na linguagem declarativa *SWI-Prolog* [Wielemaker et al. 2012] pela capacidade de manipular fatos e regras lógicas, rápida curva de aprendizado e por permitir usar como base de fatos o *endpoint* da base de dados *Drugbank*², que é uma base de dados disponível gratuitamente na web, além de possuir vasta informação estruturada sobre medicamentos e interações medicamentosas.

3. Desenvolvimento

O desenvolvimento deste trabalho consistiu nas etapas de captação de conceitos a serem representados nos modelos conceituais para orientação do escopo do protótipo, modelagem conceitual, implementação do protótipo e, novamente, a modelagem para englobar todos os elementos abordados no protótipo implementado.

A primeira etapa foi dividida em partes: interpretação de como sistemas de suporte a decisões médicas existentes funcionam; o levantamento dos dados disponíveis para uso, assim como sua interpretação; reaproveitamento de conceitos abordados em modelos cujos problemas são semelhantes [Sales and Guizzardi 2017, Guizzardi et al. 2016]; e leitura de artigos que poderiam enriquecer o conhecimento sobre OntoUML e modelagem conceitual [Benevides et al. 2019, Almeida et al. 2018, Guizzardi et al. 2016, Baratella et al. 2022].

Além disso, a etapa de implementação do protótipo constituiu na prática de consultas *SPARQL* aos dados do *DrugBank* para obter o conhecimento e na elaboração das regras lógicas que pudessem usufruir das informações obtidas.

3.1. Modelos Conceituais

O problema em questão requer a representação dos medicamentos prescritos e dos medicamentos comprados, bem como sua integração com a base de dados que trata de possíveis interações entre medicamentos. Uma análise cuidadosa das palavras-chave empregadas nesses casos, como “substância”, “medicamento” e “interação” revela importantes polissemias. Por exemplo, o termo “medicamento” ora se refere a um indivíduo específico (a aspirina que Maria tomou e estava dentro do prazo de validade) ora se refere a um tipo (“Aspirina” é um medicamento antitérmico). Dessa forma, é necessário esclarecer as seguintes distinções ontológicas nos modelos conceituais:

1. **Substância x Medicamento:** Um medicamento não deve ser confundido com sua substância ativa, para começar, porque ele pode ser composto de uma ou mais substâncias (incluindo aquela denominada *ativa*, cuja propriedade terapêutica é desejada). Essa distinção conceitual ajuda a identificar e evitar eventuais problemas de integração de dados, já que diferentes fontes de dados podem declarar

²<https://drugbank.bio2rdf.org/sparql>

interações envolvendo o nível de medicamentos (por exemplo em uma bula), ou o nível de substâncias (por exemplo, em um resultado de um estudo clínico).

2. **Medicamento x Tipo de Medicamento & Substância x Tipo de Substância:** Um medicamento que está em posse de um paciente não deve ser confundido com o seu tipo como descrito em uma receita médica ou em um banco de dados como o *Drugbank*. Essa distinção é chave na elaboração do modelo conceitual, pois revela propriedades aplicáveis às entidades do modelo. No primeiro caso (medicamento no nível de indivíduos), cabe falar de propriedades como data de vencimento, data de compra, preço de aquisição. No segundo caso (tipo de medicamento), cabe falar de propriedades gerais como forma de administração, riscos de efeitos indesejados, forma de ação esperada etc. De forma análoga, um medicamento é constituído de substâncias (porções específicas de matéria), enquanto um tipo de medicamento é definido por sua constituição por tipos de substância.
3. **Interações x Tipos de Interações:** Analogamente ao problema relatado no item 2, uma interação particular (no sentido de reação não desejada) é aquela ocorrida de fato quando alguém, por exemplo, tomou dois medicamentos incompatíveis. O tipo de interação, por sua vez, é uma abstração dessas interações que foram julgadas relevantes, e que representa a possibilidade de uma reação adversa ocorrer caso certos tipos de medicamento sejam administrados conjuntamente. Novamente, diferentes fontes de dados se concentram ora em interações como ocorrências específicas (um relato de caso, um registro em uma base de ocorrências de interações medicamentosas), ora em tipos de interações (um resultado de um estudo clínico).

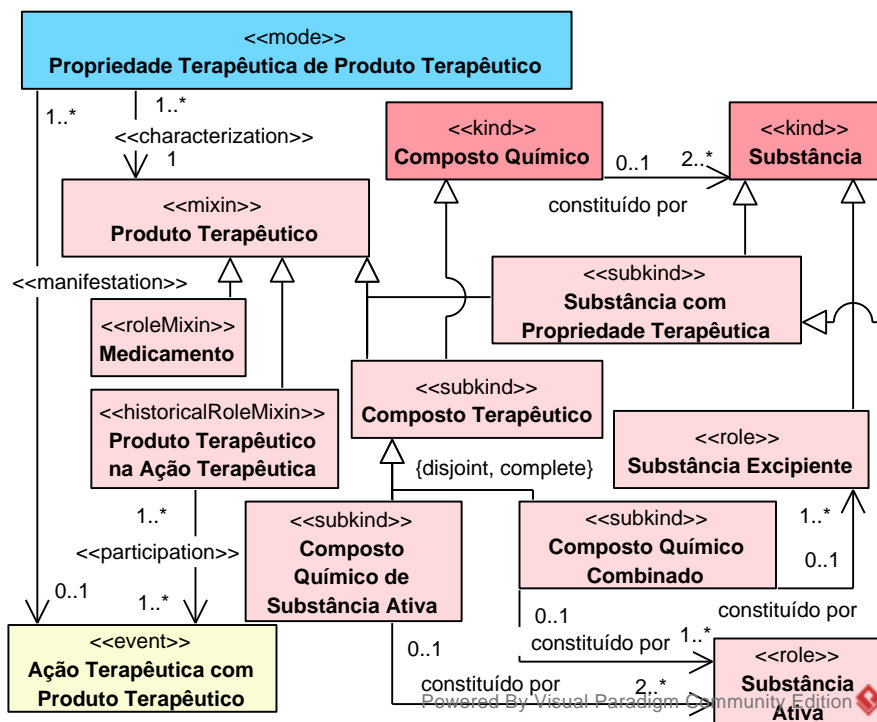


Figura 1. Produtos terapêuticos são substâncias com propriedades terapêuticas ou compostos destas, cujas propriedades podem ser manifestadas em ações terapêuticas.

O diagrama da Figura 1 modela as ações terapêuticas como ações em que se manifestam uma ou mais propriedades terapêuticas de produtos terapêuticos, i.e., podem curar, tratar ou prevenir doenças. Uma ação terapêutica é um evento complexo formado por vários tipos de subeventos (não identificados no modelo por uma questão de escopo), como a administração do produto, sua absorção, e todas as manifestações de propriedades terapêuticas decorrentes do uso dele. O produto terapêutico pode ser uma substância com propriedade terapêutica ou ainda um composto terapêutico constituído de pelo menos uma dessa substância; e substâncias excipientes, que auxiliam na formação do produto. Este artigo concentra-se na descrição do produto terapêutico enquanto medicamento, pois trata da interação entre estes, mas, naturalmente, essas podem ocorrer entre outros produtos terapêuticos, ou mesmo com outras substâncias ingeridas, um exemplo é o álcool.

A definição de medicamento, por sua vez, é abordada no diagrama da Figura 2, incluindo a distinção entre medicamentos e tipos de medicamento. Um *tipo* de produto terapêutico pode obter de uma autoridade um registro para ser produzido e comercializado como medicamento. Medicamentos produzidos deste tipo podem ser comercializados e consumidos como medicamento apenas se o registro for válido. Além disso, para que o medicamento seja considerado autorizado, um é necessário seguir diversas normas de qualidade (por exemplo, durante a fabricação). Um maior detalhamento do registro e autorização de medicamento não estão no escopo deste artigo.

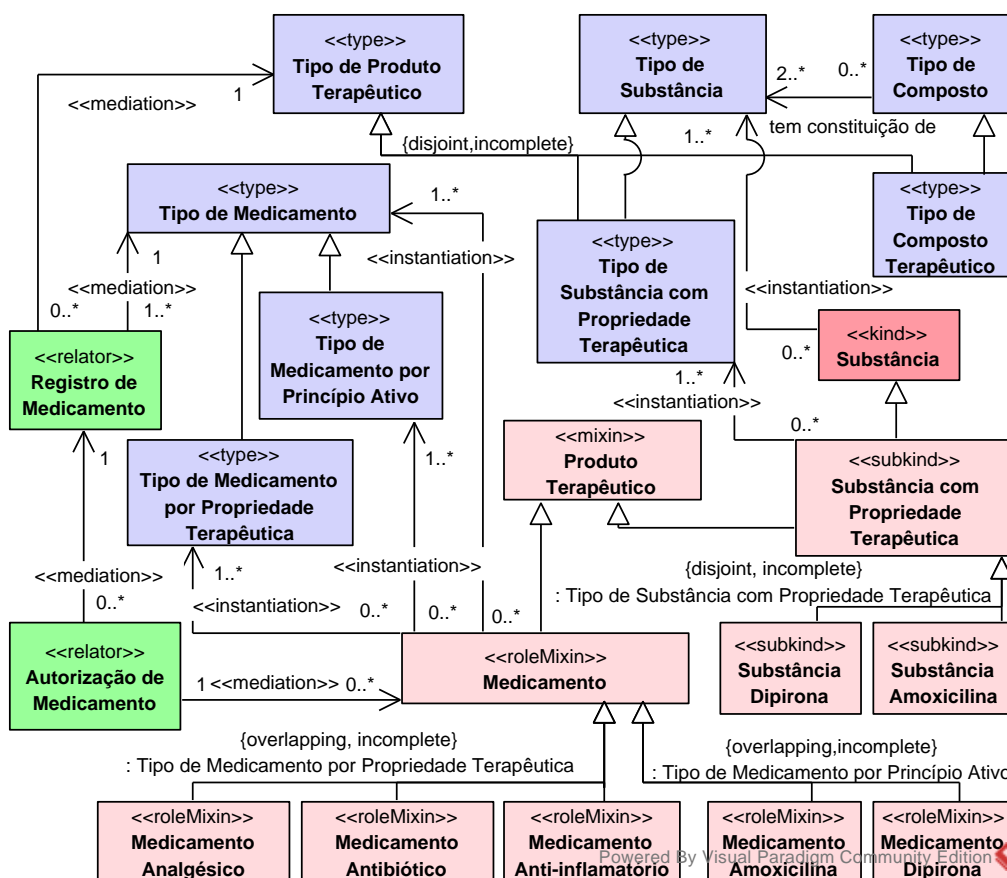


Figura 2. Tipos de medicamento podem ser classificados por propriedade terapêutica (e.g. antibiótico) ou por princípio ativo (e.g. amoxicilina).

Os medicamentos são classificados no modelo por 2 critérios: por propriedade terapêutica (e.g. analgésico, antibiótico); e por princípio ativo (e.g., medicamento à base de dipirona, medicamento à base de amoxicilina). Os subtipos de medicamentos de acordo com esses dois critérios instanciam *Tipo de medicamento por propriedade terapêutica* e *Tipo de medicamento por princípio ativo*, respectivamente.

O diagrama da Figura 3 representa a relação entre uma interação medicamentosa específica (quando um paciente sofre efeitos indesejados ao combinar dois medicamentos) e o tipo da interação de forma geral (que é o resultado da generalização que ocorre em estudos clínicos). Em um estudo clínico, há a observação de várias interações medicamentosas, para verificar a relevância destas e a necessidade de descrevê-las de forma genérica culminando na criação de um relatório. Ademais, o diagrama explicita os participantes da interação medicamentosa como sendo medicamentos e substâncias. Uma interação medicamentosa pode ser relatada entre um medicamento e uma substância (e.g. paracetamol e álcool), ou entre um medicamento e outro (*Novolin* e *Entropfen*). Em última instância, entretanto, a interação ocorre diretamente entre as substâncias, incluindo as que compõem os medicamentos, particularmente os princípios ativos, como no caso em que compartilham a mesma via de eliminação.

3.2. Protótipo

O protótipo foi desenvolvido na linguagem Prolog utilizando o interpretador *SWI-Prolog*³. Ele conta com bases de dados internas⁴ (informados pelo paciente ou cuidador) contendo informações sobre (i) medicamentos adquiridos ('farmacinha') e (ii) medicamentos em receita médica, bem como uma base de dados externa, nesse caso, o *DrugBank*. Sobre

³Instruções de instalação e uso em <https://github.com/Renzo-Henrique/prototipoIC>

⁴No momento da escrita deste artigo, estas bases estavam estáticas, mas serão dinâmicas.

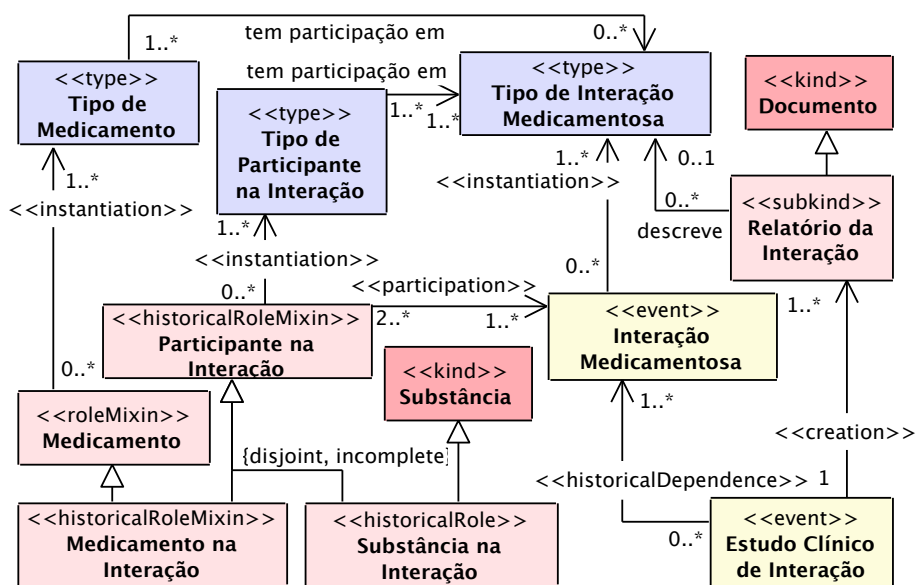


Figura 3. Interações relatadas entre medicamentos podem ser alvo de estudos clínicos, com o objetivo de produzir descrições de tipos de interação possíveis entre tipos de medicamentos e substâncias.

esses dados é definida uma série de regras tanto para buscar dados quanto para permitir inferir novos conhecimentos sobre eles. Alguns exemplos de regras e consultas que podem ser utilizadas são:

- verificar interações entre dois medicamentos adquiridos usando parte do nome, por exemplo: `(interacaoProdutosDiferentes_substring("?productName", "Novolin", "?productName", "Entrophen", Resultado));`
- verificar interações entre medicamentos descritos numa receita médica e aqueles contidos na 'farmacinha' como forma de antecipar possíveis interações, por exemplo: `(alertaInteracao(Paciente, NomeDoProduto1, CodigoDoProduto1, NomeDoProduto2, CodigoDoProduto2, Descrição, PrincípiosAtivosProduto1, PrincípiosAtivosProduto2));`
- adquirir as informações básicas de um medicamento na base de dados, por exemplo: `resultadoListado(queryProduct, [Identificador, NomeMedicamento, CodigoMedicamento]);`
- receber informações básicas de um princípio ativo, por exemplo: `resultadoListado(queryDrugInformation, [Identificador, PrincípioAtivo, Indicação]);`
- (usado internamente) obter descrição de interação medicamentosa entre dois princípios ativos dados seus identificadores, por exemplo: `interacaoSimplificada("DB00005", "DB00026", Descrição);`

A Figura 4 relata a regra lógica *executeSparqlQuery*, um predicado que facilita a execução de consultas *SPARQL*, fundamentais para acessar os dados, cujo uso é essencial para a análise das interações farmacológicas e simplifica a criação de novas regras de inferência.

```
/** executeSparqlQuery(+QueryString, -Resultado)
 * Predicado que realiza uma consulta SPARQL especificada por `QueryString`,
 * uma String, e retorna o resultado na variável `Resultado`.
 * @param QueryString String contendo a consulta SPARQL a ser executada.
 * @param Resultado Variável que será unificada com o resultado da consulta.
 * @formato O resultado é uma estrutura complexa contendo informações obtidas pela
 * consulta SPARQL. Resultado = row(A,B,C, ...), sendo cada elemento no
 * formato literal(compound(Type, Value))
 */
executeSparqlQuery(QueryString, Resultado) :-
    sparql_query( QueryString,Resultado, [host('drugbank.bio2rdf.org'),
    path('/sparql/'), cert_verify_hook(cert_accept_any)]).
```

Figura 4. Regra lógica utilizada para realizar uma consulta à base de dados.

O diagrama de seqüências da Figura 5 ilustra a comunicação entre os componentes do sistema, a saber: (1) consulta disparada pelo usuário ao Interpretador *SWI-Prolog*; (2) regras que disparam eventuais consultas ao sistema *DrugBank*, quando necessário; (3) regras que chamam outras regras para obtenção do resultado.

Em particular, para o estudo de caso descrito na Seção 1, o diagrama de seqüências da Figura 6 descreve a consulta que Maria poderia ter feito para evitar a interação medicamentosa, obtendo como resposta que a mistura dos fármacos pode aumentar o risco de hipoglicemia.

Em resumo, o protótipo proposto beneficia-se das distinções estudadas e concretizadas nos modelos conceituais apresentados na Seção 3.1:

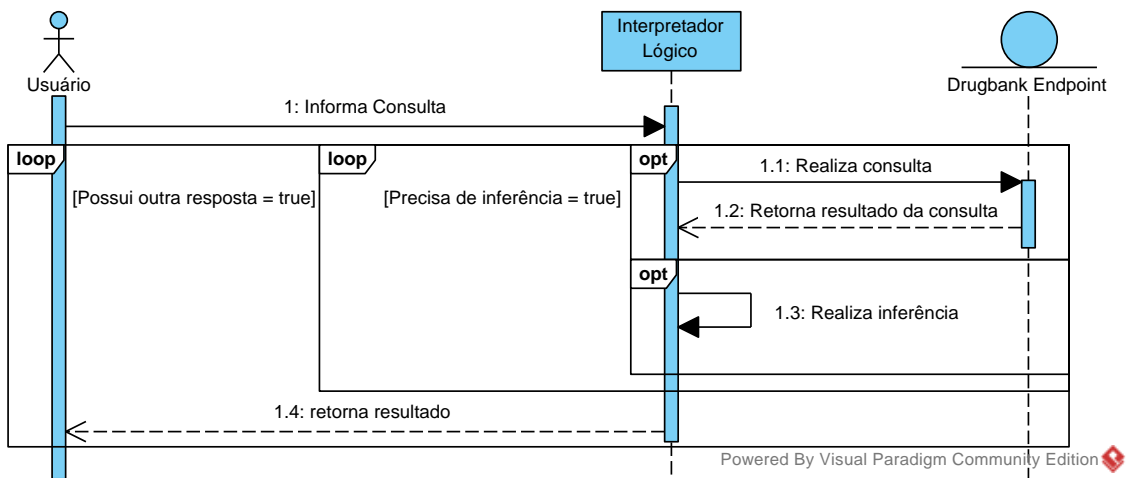


Figura 5. Diagrama de seqüências referente à comunicação entre componentes do sistema.

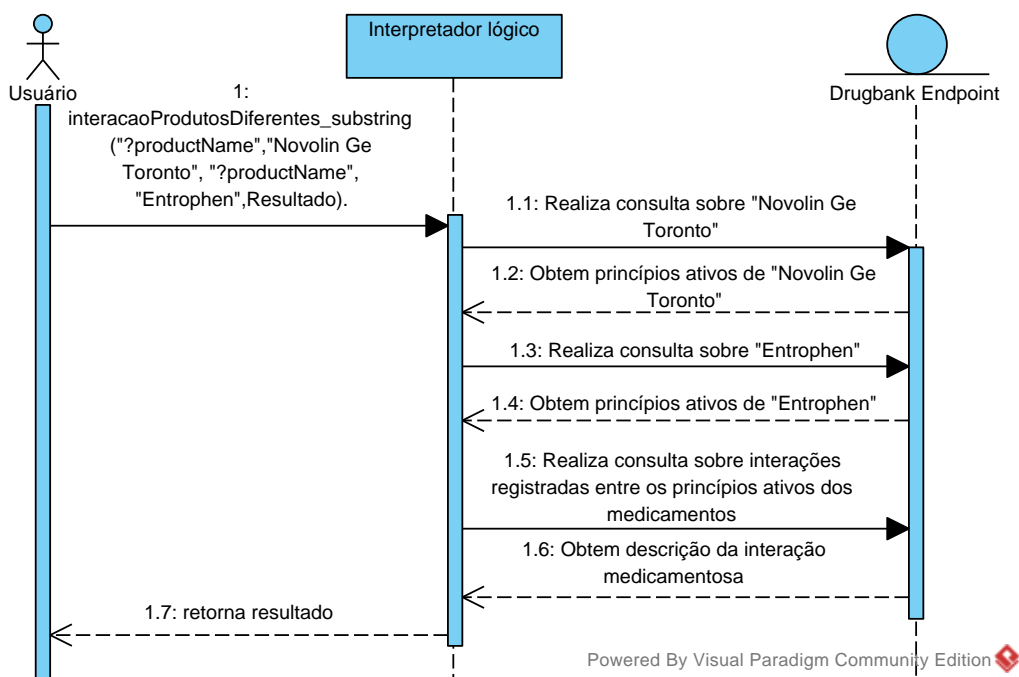


Figura 6. Diagrama de seqüências referente à solução do caso de uso.

- na representação da receita médica, entende-se que os medicamentos descritos são, na verdade, os tipos de medicamentos a serem adquiridos.
- na farmacinha, entende-se que os medicamentos comprados são, na verdade, medicamentos no nível de instância.
- as interações descritas no *DrugBank* são generalizações, ou seja, são tipos de interações entre os tipos de substâncias ativas (ou princípios ativos).

Em especial, a consulta denominada *interacaoSimplificada* evidencia que as interações medicamentosas presentes nos dados estão associadas aos tipos de princípios ativos, pois DB00005 e DB00026 são relacionados a um tipo de princípio ativo (*Etaner-*

cept e Anakinra, respectivamente). Assim, para que o protótipo identifique a existência de uma interação entre dois medicamentos no nível de instância, ele, primeiro, identifica os tipos de medicamento a que esses medicamentos se referem, com isso obtém os tipos de princípios ativos que os compõem e, em seguida, verifica se há alguma interação registrada entre esses tipos de princípios ativos. Outros bancos de dados como o AERS (*Adverse Event Reporting System*)⁵, que podem ser futuramente acrescentados, descrevem relatos de pacientes sobre as interações ocorridas entre medicamentos e, portanto, no nível de instância.

4. Conclusão

Este trabalho propõe um protótipo de sistema de regras baseado em ontologias para verificação de interações medicamentosas com o objetivo de auxiliar pacientes e cuidadores em suas decisões. Para tanto, são propostos modelos conceituais orientados à ontologia do domínio médico e farmacêutico, que esclarecem os principais conceitos cujo entendimento são de extrema importância para o desenvolvimento de um sistema de regras confiável e extensível.

Dentre os desafios encontrados no desenvolvimento deste trabalho, destaca-se a falta de clareza e de padronização dos termos do domínio, principalmente em relação aos medicamentos e interações medicamentosas, como também a falta de uma documentação única de referência para linguagem OntoUML.

Há várias possibilidades de melhoria e extensão deste trabalho de iniciação científica, tanto com relação aos modelos conceituais quanto ao protótipo desenvolvido. Dentre elas, incluem-se a representação de informações adicionais acerca dos medicamentos; a integração com bases de medicamentos aprovados no Brasil, como aquela da Anvisa⁶; a incorporação de outras bases de dados sobre interações nos níveis de instância e de tipo; e, finalmente, a inclusão de interações com alimentos e condições clínicas, tanto no modelo quanto no protótipo.

Por fim, a continuidade do trabalho na direção de sua aplicabilidade em cenários reais requer a colaboração com profissionais de saúde para validação não só dos resultados obtidos, mas também da forma de engajamento com o paciente e/ou cuidadores.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPES pelo financiamento da bolsa de Iniciação Científica e do projeto de pesquisa T.O. 1022/2022 Avanços em Tecnologias Semânticas: Contribuições Metodológicas e Aplicações.

Referências

- Almeida, J. P. A., Carvalho, V. A., Brasileiro, F., Fonseca, C. M., and Guizzardi, G. (2018). Multi-level conceptual modeling: Theory and applications. *Proc. XI Seminar on Ontology Research in Brazil, São Paulo, Brazil, Oct. 1st-3rd, 2018.*, 2228:26–41.
- Almeida, J. P. A., Falbo, R. A., and Guizzardi, G. (2019). Events as entities in ontology-driven conceptual modeling. In *38th International Conference on Conceptual Modeling (ER 2019)*, volume 11788 of LNCS, pages 1–16. Springer.

⁵<https://tinyurl.com/healthdataAERS>

⁶<https://tinyurl.com/medicamentos-registrados>

- Baratella, R., Fumagalli, M., Ítalo Oliveira, and Guizzardi, G. (2022). Understanding and modeling prevention. In *Research Challenges in Information Science*, volume 446 of *LNBIP*, pages 389–405. Springer.
- Barcelos, P. P. F., Sales, T. P., Fumagalli, M., Fonseca, C. M., Sousa, I. V., Romanenko, E., Kritz, J., and Guizzardi, G. (2022). A FAIR model catalog for ontology-driven conceptual modeling research. In *Conceptual Modeling*, pages 3–17. Springer.
- Benevides, A. B., Bourguet, J. R., Guizzardi, G., Peñaloza, R., and Almeida, J. P. A. (2019). Representing a reference foundational ontology of events in SROIQ. *Applied Ontology*, 14:293–334.
- Fonseca, C. M., Guizzardi, G., Almeida, J. P. A., Sales, T. P., and Porello, D. (2022). *Incorporating Types of Types in Ontology-Driven Conceptual Modeling*, volume 13607 LNCS, pages 18–34. Springer.
- Guizzardi, G. (2005). *Ontological foundations for structural conceptual models*. PhD thesis, University of Twente.
- Guizzardi, G., Almeida, J. P. A., and Guarino, N. (2016). Ontological Considerations About the Representation of Events and Endurants in Business Models. In *Proc. 14th International Conference, BPM 2016*, volume 9850 of LNCS, pages 20–36. Springer.
- Guizzardi, G., Benevides, A. B., Fonseca, C. M., Porello, D., Almeida, J. P. A., and Sales, T. P. (2021a). Ufo: Unified foundational ontology. *Applied Ontology*, 1:1–3.
- Guizzardi, G., Fonseca, C. M., Almeida, J. P. A., Sales, T. P., Benevides, A. B., and Porello, D. (2021b). Types and taxonomic structures in conceptual modeling: A novel ontological theory and engineering support. *Data & Knowledge Engineering*, 134:101891.
- Knox, C. and et al. (2023). DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Research*, 52(D1):D1265–D1275.
- Sales, T. P. and Guizzardi, G. (2017). Is it a fleet or a collection of ships?: Ontological anti-patterns in the modeling of part-whole relations. volume 10509 of LNCS, pages 28–41. Springer.
- Verdonck, M., Gailly, F., Cesare, S. D., and Poels, G. (2015). Ontology-driven conceptual modeling: A systematic literature mapping and review. *Applied Ontology*, 10:197–227.
- Wielemaker, J., Schrijvers, T., Triska, M., and Lager, T. (2012). SWI-Prolog. *Theory and Practice of Logic Programming*, 12(1-2):67–96.
- Zamborlini, V. (2017). *Knowledge Representation for Clinical Guidelines - with applications to Multimorbidity Analysis and Literature Search*. PhD thesis, University of Amsterdam.
- Zamborlini, V., Hoekstra, R., da Silveira, M., Pruski, C., ten Teije, A., and van Harmelen, F. (2017). *Generalizing the Detection of Clinical Guideline Interactions Enhanced with LOD*, pages 360–386. Springer.
- Zamborlini, V., Wielemaker, J., da Silveira, M., Pruski, C., ten Teije, A., and van Harmelen, F. (2016). SWISH for prototyping Clinical Guideline Interactions Theory. In *Proceedings of the Workshop on Semantic Web Applications and Tools for Life Sciences, Amsterdam, NL*, volume 1795 of CEUR.