

## Uso de Redes Neurais Artificiais na Avaliação da Sobrevida da Insuficiência Cardíaca

Juarez Ortiz, Renato M E. Sabbatini, Claudia G. M. Ghefter, Carlos Eduardo Suaide Silva

São Paulo, SP

O prognóstico é um dos elementos fundamentais da avaliação clínica e pode ser apreciado sob diferentes aspectos, como qualidade de vida, duração de fase assintomática, etc. Entretanto, a forma mais comum de analisar o prognóstico de cardiopatias potencialmente graves é a sobrevida num determinado período. Desde que a evolução de uma determinada entidade mórbida é influenciada por múltiplos elementos, freqüentemente inter-relacionados, técnicas de análise multivariada têm utilidade no estudo do prognóstico, como por exemplo, análise discriminadamente linear e regressões lineares e logísticas. Tais estudos apóiam-se em modelos lineares multidimensionais, ou seja, em representações geométricas onde os valores obtidos para as variáveis preditivas aparecem como pontos, distribuídos num espaço cartesiano multidimensional. O eventual reconhecimento de diferentes classes de pacientes (sobreviventes e não sobreviventes, por exemplo) baseia-se na existência de uma separabilidade linear, ou seja, quando o método estatístico consegue definir um plano multidimensional que separa os indivíduos que sobreviveram dos que não sobreviveram (fig. 1A).

Parte considerável dos fenômenos biológicos, entretanto, não pode ser devidamente avaliada por métodos lineares, desde que a separabilidade dos pacientes em classes somente pode ser definida por superfícies não lineares (fig. 1B). Quando isto ocorre, o desenvolvimento de algoritmos de padrões de classificação não lineares pode ser utilizado mas, na prática, é pouco eficiente e inadequado sob o ponto de vista computacional. Neste particular, vários estudos vêm demonstrando que uma nova forma de Inteligência Artificial, as redes neurais artificiais, apresentam consideráveis vantagens sobre os métodos convencionais nas pesquisas sobre caracterização diagnóstica e estratificação de risco<sup>1-12</sup>.

### Redes neurais artificiais - o que são?

As redes neurais artificiais representam um novo paradigma metodológico no campo da Inteligência Artificial, ou seja, no desenvolvimento de sistemas

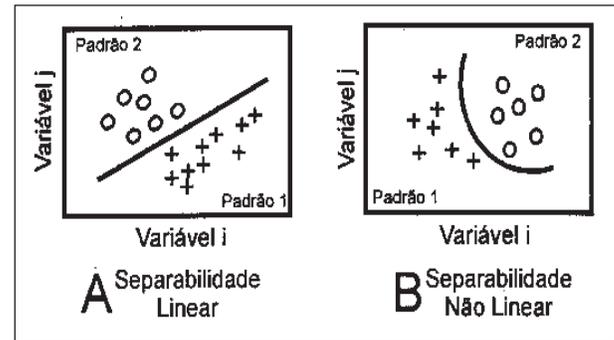


Fig. 1 - Padrões de separabilidade em espaço bidimensional. Cada padrão da amostra apresenta-se como um ponto no espaço cartesiano onde os eixos representam variáveis preditivas. Em A, ilustração da separabilidade linear, que ocorre quando um método encontra uma linha que distingue uma classe de pacientes de outra. Em B, uma curva permite a distinção das classes, caracterizando a separabilidade não linear.

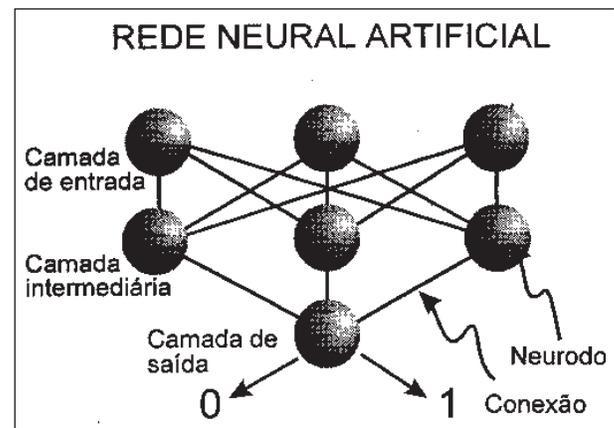


Fig. 2 - Ilustração da arquitetura de uma rede neural artificial.

computacionais capazes de imitar tarefas intelectuais complexas, tais como resolução de problemas, reconhecimento e classificação de padrões e comportamentos, processos indutivos e dedutivos, etc.

Ao contrário dos chamados sistemas heurísticos (assim denominados porque baseiam-se em lógica e processamento simbólico), as redes neurais artificiais se inspiram em modelos biológicos, ou seja, nos fundamentos anatômicos e funcionais do cérebro.

Da mesma maneira que no sistema nervoso central, as redes neurais são organizadas na forma de elementos individuais simples (neurônios - à semelhança dos neurônios), que se interconectam uns aos outros, formando verdadeiras redes, capazes de armazenar e transmitir informações provinda do exterior (fig. 2). Uma caracte-

rística importante das redes neurais artificiais é a capacidade de auto-organização, ou seja, através de um processo denominado “aprendizado” é possível alterar-se os padrões de interconexão entre os seus elementos. Por este motivo, as redes neurais artificiais são um tipo de sistema conexionista, ou seja, as propriedades computacionais dependem dos padrões de interconexão dos elementos da rede.

Num dos modelos mais simples de redes neurais artificiais, os neurodos (elementos de processamento) recebem influências (entrada) vindas do exterior ou de outros neurodos da rede. Cada entrada corresponde a um valor numérico variável (normalmente limitado entre -1 e +1). Cada conexão, por sua vez, equivalente à sinapse biológica, tem um valor numérico fixo, que pode ser negativo, zero ou positivo. O neurodo efetua a seguinte operação computacional: cada entrada é multiplicada pelo peso da sinapse correspondente, e todos os valores ponderados assim obtidos são somados algebricamente. Caso o valor resultante exceda um determinado limiar, o neurodo produz um valor de saída (novamente, um número entre -1 e +1), que é então enviado a todos os neurodos aos quais ele está conectado.

Existem diversas formas de se organizar topograficamente uma rede neural. O perceptron multicamadas é uma das mais utilizadas atualmente. Nele, os neurodos são organizados em camadas, a exemplo do que ocorre nos sistemas sensoriais do ser humano. Um 1ª camada recebe os valores de entrada. Em termos médicos poderia, por exemplo, corresponder à presença ou ausência de sintomas (1 ou 0); ou intensidade de sinais (0,1,2,3); ou medidas fisiológicas (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca); ou ainda dosagens laboratoriais (glicemia, bilirrubinemia, etc). O conjunto dos valores de entrada forma o padrão característico de determinado paciente, por exemplo. O resultado do cômputo efetuado pelos neurodos de entrada será enviado aos neurodos de uma ou mais camadas intermediárias (também chamadas camadas associativas), os quais, por sua vez, enviam os seus sinais para os neurodos da camada de saída. Em nosso exemplo médico, a saída dos neurodos dessa última camada, poderia corresponder a uma classificação diagnóstica ou prognóstica, estabelecida pelo “raciocínio” da rede com base nos valores de entrada. Na fase de treinamento da rede, que envolve o processo de aprendizado, os pesos sinápticos não ficam fixos, ou seja, eles são alterados gradativamente por técnicas matemáticas de modo que ocorra uma classificação cada vez mais correta dos padrões de entrada (em outras palavras, sucessivos exemplos de variáveis de entrada são apresentados e a rede vai se auto-ajustando de modo a alcançar a classificação mais correta). Existem dois modos de se obter esse aprendizado: no aprendizado supervisionado, os exemplos fornecidos à rede têm um classificação previamente estabelecida (por exemplo, são apresentados os sinais e sintomas de n casos, cuja

evolução é conhecida). Isso equivale a um aprendizado com professor, quando após cada resultado sabe-se se a resolução do problema está correta ou não; no aprendizado não supervisionado, os resultados da classificação não são conhecidos e a rede efetua uma separação automática entre os padrões, de modo a produzir grupos os mais homogêneos possíveis.

Embora, já existam circuitos integrados (chamados *neurochips*) que implementam eletronicamente os neurodos e suas redes, a maioria das redes neurais artificiais existentes funciona na forma de software.

## O tema

Vários pesquisadores têm procurado estabelecer quais elementos podem prever, de maneira confiável, se a evolução será favorável ou desfavorável, nos casos de comprometimento miocárdico com dilatação ventricular. Demonstrou-se que algumas variáveis clínicas e laboratoriais associam-se a maior ou menor mortalidade, como por exemplo: fração de ejeção<sup>13-16</sup>, fração de encurtamento<sup>17</sup>, índice cardíaco<sup>18</sup>, volumes e diâmetros ventriculares<sup>13,15,16,19,20</sup>, espessura miocárdica<sup>15,21</sup>, classe funcional<sup>22,23</sup>, disfunção diastólica<sup>19,24</sup> e arritmias ventriculares<sup>18,22,25</sup>, entre outros. Por estas observações, percebe-se que, dependendo da amostra selecionada e dos métodos de investigação e estatística utilizados, os resultados destacam ora uma, ora outra variável, não reconhecendo ou destacando a importância da interação entre elas.

Tomemos a seguinte situação hipotética (tab. I): dois portadores de comprometimento dilatado do ventrículo esquerdo (VE) apresentam idêntica redução da fração de ejeção; por exemplo 30%. Assumindo que esta variável é muito importante na avaliação prognóstica, uma análise precipitada poderia considerar que ambos possuem a mesma probabilidade de sobrevida. Se, entretanto, soubermos que o indivíduo A apresenta diâmetro diastólico do VE apenas moderadamente aumentado (64mm), enquanto que o indivíduo B tem grande dilatação ventricular (86mm), a tendência agora é considerar que o indivíduo B terá menor sobrevida. É fácil imaginar que a avaliação prognóstica irá se complicando à medida que outros elementos vão sendo incorporados à análise. Se, por exemplo, o indivíduo B apresentar outras variáveis indicativas de melhor prognóstico (baixa faixa etária, aumento da espessura miocárdica e função diastólica preservada), enquanto o indivíduo A tiver situação oposta (elevada faixa etária, menor espessura miocárdica e disfunção diastólica padrão restrito), a avaliação torna-se complexa e a tendência do raciocínio humano é desconsiderar o conjunto e a interação das variáveis e basear sua avaliação prognóstica em apenas dois ou três elementos, aqueles que estejam mais acostumados a utilizar. É

**Tabela I - Situação hipotética. Avaliação prognóstica no comprometimento dilatativo do ventrículo esquerdo.**

Variável	Indivíduo A	Indivíduo B
Fração de ejeção (%)	30	30
Diâmetro diastólico (mm)	64	86
Idade (anos)	35	73
Espessura miocárdica (mm)	13	9
Função diastólica	Normal	Anormal

intuitivo imaginar, entretanto, que deve haver interações das variáveis e que esta interdependência é muito importante.

### Um estudo

Recentemente, um estudo desenvolvido no Centro de Cardiologia Não Invasiva de São Paulo, em associação com o Núcleo de Informática Biomédica da UNICAMP, analisou a utilidade e a acurácia da rede neural artificial no prognóstico da sobrevida, em portadores de insuficiência da sobrevida, em portadores de insuficiência cardíaca por comprometimento dilatado do VE <sup>26</sup>. Na investigação, foram utilizadas, fundamentalmente, variáveis ecocardiográficas de 95 pacientes com, pelo menos, um ano de seguimento.

Na 1ª etapa, denominada fase de aprendizado, um conjunto de 47 casos (grupo de treinamento, onde ocorreram 8 óbitos no período de um ano) foi utilizado para “ensinar” a rede neural a prognosticar a sobrevida no período, num processo denominado treinamento supervisionado, de acordo com o seguinte modelo: a) cada uma das variáveis de um mesmo caso era introduzida em diferentes neurodos da camada de entrada. A atividade neles gerada, propagava-se para os elementos análogos das camadas intermediária e de saída onde obtinha-se um resultado numérico (0 ou 1) correspondente ao prognóstico de sobrevida ou não; b) o valor obtido no neurodo de saída (0= sobrevida e 1= óbito) era comparado ao do seguimento real do paciente e a eventual diferença entre os valores obtido e real (denominado erro de classificação) era utilizada para correção dos pesos matemáticos das conexões entre os neurodos, através de uma técnica denominada *backpropagation*; c) o próximo exemplo do conjunto de treinamento era então apresentado à rede neural e assim, sucessivamente, até o último caso, completando um ciclo de aprendizado.

Uma curva que demonstrava o valor do erro médio de classificação em relação ao número de ciclos de aprendizado orientava o pesquisador sobre o desempenho da rede no processo de treinamento ou seja, se a rede estava aprendendo ou não a prognosticar a sobrevida em um ano.

Avaliação do desempenho neural da rede neural - o processo de aprendizado da rede com o grupo de treinamento foi completado quando valores de acurácia

**Tabela II - Prognóstico de sobrevida em um ano em portadores de insuficiência cardíaca. Desempenho na análise discriminatória linear (ADL), regra heurística de clínicos (CLIN), método heurístico de indução automática (IND) e rede neural artificial (RNA).**

Método	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
ADL	67,3	66,6	67,5	27,7	91,5
CLIN	82,0	46,6	88,7	43,7	89,8
IND	91,5	46,6	100,0	100,0	90,0
RNA	90,0	71,4	93,0	62,5	95,2

Modificado com permissão de Sabbatini RME e col <sup>26</sup>.

próximos a 100% foram atingidos. Avaliou-se, então, o desempenho do software em prognosticar a sobrevida no conjunto de 48 pacientes ainda desconhecidos pela rede (conjunto de teste, onde ocorreram 7 óbitos no período de um ano). Com base numa tabela de contingência 2x2 construída com base nos dados prognosticados/obtidos, obtiveram-se os seguintes resultados (tab. II): acurácia= 90%, sensibilidade= 71,4%, especificidade= 93%, valor preditivo positivo= 62,5% e valor preditivo negativo= 95,2%.

Um aspecto interessante do estudo foi a comparação (tab. II) dos resultados da rede neural com os obtidos, no mesmo grupo de pacientes, pela análise discriminante linear e por dois sistemas lógicos; um derivado de julgamento de clínicos experientes, para a mesma amostra, previamente publicado <sup>9</sup>, e outro construído por programa heurístico convencional de indução automática (*Knowledge SEEKER - First Mark Technology Ltd, USA*).

A regra produzida pelos clínicos foi: IF TDAE less or equal than 140ms AND; DAEC larger or equal than 25mm/m<sup>2</sup> AND; RDEVE larger or equal than 3.4; THEN OUTCOME = Death; onde: TDAE = tempo de depressurização do átrio esquerdo; DAEC= diâmetro atrial esquerdo corrigido para área de superfície corporal; RDEVE = relação diâmetro/espessura do ventrículo esquerdo.

O método heurístico de indução automática estabelece sucessivas dicotomizações do conjunto de dados com base nas diferenças observadas entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes. A regra derivada desta análise foi a seguinte: IF DAEC larger or equal than 28.571 AND; FC larger or equal than 75 AND; FEVE less or equal than 31.121; THEN OUTCOME = Death (100%); onde: DAEC = diâmetro atrial esquerdo corrigido para área de superfície corporal; FC= frequência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Considerando o conjunto de dados dos 95 pacientes (e não somente do conjunto de teste), a rede neural prognosticou erroneamente a sobrevida em apenas 5 casos; 3 falso-positivos (previsão de óbito em pacientes

que sobreviveram - 1 desses casos o paciente realmente faleceu, mas após 24 meses) e 2 falso-negativos (previsão de sobrevida em casos que evoluíram para óbito). Desde que o número de não sobreviventes foi pequeno o impacto de 3 prognósticos de óbitos errados é grande, fazendo com que o valor preditivo positivo da rede neural tenha sido relativamente baixo (62,5%). De forma análoga, o número elevado de resultados falso-positivos determinaram valor ainda menor para o valor preditivo positivo da análise discriminante linear (27,8%). As regras heurísticas, tanto dos clínicos como da indução automática, apresentaram o mesmo tipo de comportamento com elevada especificidade e baixa sensibilidade. Portanto, a análise do desempenho da rede neural, bem como dos demais métodos utilizados, revela que todos, sistematicamente, prognosticaram mais óbitos do que realmente ocorreram. Este fato poderia estar relacionado à falta de controle da terapêutica empregada durante o estudo, pois, na maioria dos casos, somente após o exame ecocardiográfico ter sido realizado é que o tratamento teve início e, admitindo-se que este foi adequado e eficiente, alguns casos onde a expectativa de óbito era permissível, esta se modificou com a terapêutica.

Independente destes comentários pode-se admitir

que o desempenho da rede neural ao prognosticar a sobrevida na insuficiência cardíaca foi bastante satisfatória (melhor conjunto, sensibilidade, especificidade, acurácia) considerando-se que foram utilizadas apenas variáveis ecocardiográficas e que alguns fatores importantes não foram controlados, tais como: tempo de evolução da doença, presença de múltiplas etiologias, terapêutica variada, etc.

## Conclusão

Há elementos suficientes na literatura que permitem considerar que as redes neurais artificiais são elementos de grande potencial no processo de decisão clínica, especialmente na área de prognóstico, onde há sempre uma complexa, e não linear, interação de variáveis, que não pode ser adequadamente interpretada pela estatística convencional linear multivariada. O desenvolvimento de novos estudos, com maior casuística e acréscimo de outras variáveis por diferentes métodos de diagnóstico e avaliação, devem esclarecer algumas dúvidas atuais e estabelecer definitivamente o papel das redes neurais artificiais no suporte à avaliação prognóstica da insuficiência cardíaca.

## Referências

- Avanzolini G, Barbini P, Gnudi G - Unsupervised learning and discriminant analysis applied to identification of high risk postoperative cardiac patients. *Int J Bio-Med Comput* 1990; 25: 207-21.
- Reggia JA, Sutton III GG - Self processing networks and their biomedical implications. *Proc IEEE* 1988; 76: 580-92.
- Reggia JA - Neural Computation in Medicine. *Artificial Intelligence in Medicine*. Baltimore, Williams & Williams, 993 (in press).
- Sabbatini RME - Applications of connectionist systems in biomedicine. *Proceed. 7th World Congress on Medical Informatics (MEDINFO 92)*. International Federation of Medical Informatics. Amsterdam, North Holland 1992; 418-26.
- Jayaweers A, Drake KC, Abbot R, Kaul S - Determination of long-term outcome in patients with coronary artery disease using an artificial neural network. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 7A.
- Felipe Jr P, Sabbatini RME, Carvalho-Júnior P, Beseggio RE, Terzi RGG - Outcome predictor for critical patients under intensive care, using back-propagation neural networks. *Anais I Fórum Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde, Caxambu* 1992; 344-7.
- Tu JV, Guerreiro MRJ - Use of a neural network as a predictive instrument of length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery. *Proceed 16th Annu Symp Comput Appl Med Care AMIA, Washington* 1992.
- Hudson DL, Cohen ME, Lammers RK - Use of a hybrid expert system to predict wound infections. In: KC Lun; Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O - *Proceed 7th World Congress Medical Informatics (MEDINFO 92)*. Amsterdam, North-Holland 1992; 546-51.
- Smith JW, Everhat JE, Dickson WC, Knowler WC, Johannes RS - Using the ADAP learning algorithm to forecast the onset of diabetes mellitus. *Proc 12th Ann Comput Appl Med Care*. New York, IEEE Press 1988; 261-5.
- Ravdin PM, Clark GM - A practical application of neural network analysis for predicting outcome of individual breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22: 285-93.
- Ferrer Salvans P, Alonso Valles , Osorio Gullon A et al - An empirical comparison of backpropagation and multivariate discriminant analysis to the prediction of colon cancer recurrence after surgical treatment. *International Neural Network Conference Proceed INNC 90 Paris*. Dordrecht, Netherlands, Kluwer 1990; 1: 348.
- Baxt WG - Use of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991; 115: 843-8.
- Sachs RN, Vuong P, Fishbein C et al - Etude des facteurs pronostiques des cardiomyopathies dilatées. *Ann Med Interne* 1992; 140: 683-6.
- Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML - Factors influencing the one - year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-52.
- Kuroda T, Shiina A, Suzuki O et al - Prediction of prognosis of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a comparison of echocardiography with cardiac catheterization. *Jap J Med* 1989; 28: 180-8.
- Ortiz J, Matsumoto AY, Silva CES - O ecocardiograma na avaliação prognóstica da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1988; 51: 89-91.
- Caso P, Cioppa C, Musto B, De Lava F, Vitale D, Calabro R - Aspetti clinici della cardiomiopatia dilatativa in età pediatrica. *Cardiologia* 1990; 35: 839-44.
- Doi YL, Chikamori T, Tukata J et al - Prognostic value of thallium-201 perfusion defects in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 188-93.
- Ortiz J, Matsumoto AY, Ghefter CGM et al - Prognosis in dilated myocardial disease: Influence of diastolic dysfunction and anatomical changes. *Echocardiography* 1993; 10: 1-7.
- Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C et al - Determinants of end stage idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of 104 patients. *Clin Cardiol* 1989; 12: 387-92.
- Zanchetta M, Pedon L, Carlon R, Franceschetto L, Maiolino P - Cardiomiopatia dilatativa. Analisi discriminante multivariata dei principali indici emodinamico-angiografici. *G Ital Cardiol* 1990; 20: 15-9.
- Keogh AM, Baron DW, Hickie JB - Prognosis guides in patients with idiopathic or ischemic cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-8.
- Varani E, Magelli C, Bassein L et al - Caratteristiche cliniche e fattori prognostici dello scompenso cardiaco cronico secondario a miocardiopatia dilatativa primitiva ed a cardiomiopatia ischemica. *G Ital Cardiol* 1989; 19: 1-6.
- Clemens IP, Brown ML, Zinsmeister AR, Gibbons RJ - Influence of left ventricular filling of symptoms and survival in patients with decreased left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1245-50.
- Ohnishi Y, Tnoue T, Fukusaki H - Value of signal-averaged electrocardiogram as a predictor of sudden death in myocardial infarction and dilated cardiomyopathy. *Jap Circ J* 1990; 54: 127-36.
- Sabbatini RME, Ortiz J, Ghefter CGM - Neural network-based approach to outcome prognosis for patients with diastolic dysfunction. In: Cohen ME, Hudson DL - *Comparative Approaches in Medical Reasoning*. New York, amsterdam, Elsevier Publ 1994.