



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Márcio Carlos Serra Rodrigues

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco Craveiro de Sousa
Coorientador: Prof. Doutor Nuno Manuel Garcia dos Santos

Covilhã, junho de 2017

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Dedicatória

Aos meus pais, Graça e Carlos Rodrigues.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, que, por entre todas as suas inúmeras responsabilidades, conseguiu sempre ter disponibilidade para me orientar. Obrigado por todos os conselhos, ajuda e sabedoria partilhada.

Ao Professor Doutor Nuno Garcia, com o qual foi um prazer trabalhar. Deixo aqui o meu reconhecimento da sua genialidade, boa disposição constante e disponibilidade. Muito obrigado!

Ao Mestre, e futuro Doutorado, em Engenharia Informática, Nuno Pereira, agradeço toda a prontidão, tempo despendido com este trabalho e ajuda.

Aos meus pais, por terem sempre acreditado em mim e me proporcionarem todos os meios para eu atingir os meus objetivos e sonhos. São os melhores exemplos de pessoas e estarei eternamente grato por me ajudarem a nortear a minha vida.

À Catarina, a minha parceira e pilar ao longo de vários anos. Sem ela não tinha chegado onde cheguei.

Ao técnico de informática, Miguel Gomes, do Centro Hospitalar da Cova da Beira, agradeço toda a disponibilidade e ajuda.

Doutora Rosa Saraiva, do Gabinete de Investigação e Inovação, do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Obrigado por todos os esclarecimentos e orientações.

Ao meu irmão por sempre me fazer sorrir novamente, mesmo nos piores dias.

Ao Tiago “Listas” Oliveira e à Ana Luísa, amigos de longa data, agradeço toda a força que me transmitiram, ao longo destes anos, e por provarem que a distância, ao contrário do que muitos pensam, pode fortalecer relações. Obrigado por tudo!

A todos os amigos que a Covilhã me proporcionou. Obrigado por estarem sempre presentes e pelos momentos fantásticos partilhados.

Ao Renato Gonçalves, um verdadeiro amigo de alma e coração. Obrigado por sempre me ajudar a ultrapassar os momentos mais complicados da vida. Foi um prazer partilhar esta caminhada com ele.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Ao Daniel Calado, que, apesar da amizade maturar apenas no último ano de curso, ainda veio muito a tempo de me apoiar, levantar o animo e estar sempre disponível a ouvir os meus problemas.

À Tuna-MUs, Tuna Médica da Universidade da Beira Interior, por ser um escape aos problemas e dificuldades da vida e, ao mesmo tempo, por me proporcionar dos melhores momentos da minha vida. Obrigado!

À Faculdade das Ciências da Saúde da UBI, a minha segunda casa, obrigado por me acolher e me facultar uma excelente formação.

A todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

Resumo

O sistema cardiovascular de indivíduos saudáveis apresenta um ritmo intrínseco que varia consideravelmente ao longo do tempo. Esta propriedade, que se revela fundamental para a adaptabilidade do sistema às constantes mudanças às quais o corpo humano se encontra sujeito, tem o nome de variabilidade.

As teorias e descobertas sobre a variabilidade dos sinais do sistema cardiovascular têm sido publicadas por vários autores, ao longo dos últimos trinta anos. Estes estudos, vieram pôr em causa o significado de homeostasia do sistema. No decorrer destas investigações, foram lançados vários tipos de análises e caracterizações da forma como certas patologias diminuem a variabilidade dos parâmetros cardiovascular, o que leva ao aparecimento de padrões periódicos e pouco adaptáveis, que se apoderam deste sistema.

Uma das entidades clínicas, que está comprovada que afeta a variabilidade da frequência cardíaca, é a insuficiência cardíaca. Esta doença que afeta entre 1 a 2% da população mundial, é responsável, em Portugal, por uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 12,5%.

No seguimento desta lógica, surgiu a ideia de tentar treinar uma inteligência artificial, as redes neuronais, para detetar e avaliar os padrões de periodicidade, na evolução de parâmetros cardiovasculares (neste caso, a frequência cardíaca), próprios da insuficiência cardíaca. Com esta análise, a rede transmite a sua avaliação do prognóstico vital dos doentes.

Após o treino e teste da rede neuronal, obteve-se uma previsão acertada do prognóstico em 96,385% dos casos, com uma percentagem de certeza de resposta de 81,07%.

Concluiu-se então, que esta análise da variabilidade da frequência cardíaca, por parte de uma rede neuronal, é possível. Para além disso, prevê-se que esta seja uma útil ferramenta no meio clínico e que esta possa ter várias aplicações no futuro.

Palavras-chave

Variabilidade, Insuficiência Cardíaca, Rede Neuronal, Prognóstico

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Abstract

The cardiovascular system in healthy individuals possesses an intrinsic rhythm, which varies considerably throughout time. This propriety is fundamental to the adaptability of the system to constant changes, and is denominated as variability.

Several theories and discoveries concerning the variability of signals of the cardiovascular systems have been published by several authors, over the last thirty years. These studies call into question the significance of homeostasis of the system. Throughout these investigations, several types of analysis and characterizations were proposed to corrolate how certain pathologies diminish the variability of cardiovascular parameters, leading to the emergence of periodical and poorly adaptable patterns, which took over this system.

One of the clinical entities that has already been proven to affect the variability of cardiac frequency, is heart failure. This disease, which affects 1 to 2% of the World's population, presents, in Portugal, an intra-hospital mortality rate of 12,5%.

Considering this problematic, an idea to train an artificial intelligence, the neuronal networks, was proposed in order to detect and evaluate the periodicity patterns in the evolution of the cardiovascular parameters (specifically, the cardiac frequency), in a heart failure background. With this analysis, the network transmits its evaluation of the vital prognostic of the patients.

After the training and testing phases of the neuronal network, the prognostics were correct in 96,385% of the cases, with a percentage of response certainty of 81,07%.

We concluded that this analysis of the variability of the cardiac frequency using a neuronal network, is possible. Moreover, we predict that this may prove to be a very useful tool in clinical practice in the future, and that it might also have several important applications.

Keywords

Variability, Heart Failure, Neuronal Network, Prognosis

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Índice	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução	1
1.1. As dinâmicas da variabilidade	1
1.2. Insuficiência cardíaca	4
1.3. Redes neuronais	8
1.3.1. Validação cruzada	10
1.3.2. Hidden neurons	10
1.3.3. Funções de ativação.....	10
1.4. Objetivos do estudo	11
2. Metodologia da investigação	13
2.1. Tipo e caracterização do estudo	13
2.2. Amostra do estudo e sua definição	13
2.2.1. Seleção dos pacientes	13
2.2.1.1. População alvo.....	13
2.2.1.2. Critérios de inclusão	13
2.2.1.3. Critérios de exclusão	13
2.2.1.4. Tamanho da amostra	14
2.3. Recolha de dados.....	14
2.4. Metodologia	14
2.5. Instrumentos utilizados	16
3. Resultados	17
4. Discussão	19
4.1. Discussão dos resultados	19
4.2. Limitações metodológicas	22
4.3. Aspectos práticos.....	23
5. Conclusão	25
6. Bibliografia	27
7. Anexos.....	31

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática de estruturas auto-semelhantes.	2
Figura 2 - Série temporal de um ritmo sinusal saudável. Divisão em várias escalas de tempo... 3	3
Figura 3 - Série temporal do intervalo entre batimentos cardíacos de um indivíduo saudável e de um doente com insuficiência cardíaca.	4
Figura 4 - Algoritmo para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.	7
Figura 5 - Gráfico exemplo dos dados da frequência cardíaca recolhidos. Doente ID 2799. ...	14
Figura 6 - Gráfico exemplo da variabilidade da frequência cardíaca. Doente ID 2799.	15
Figura 7 - Gráfico da variabilidade da frequência cardíaca, nas últimas 24 horas de internamento, do doente ID 4059.	20
Figura 8 - Gráfico da variabilidade da frequência cardíaca, do doente ID 5065.	21
Figura 9 - Gráfico da variabilidade da frequência cardíaca, nas últimas 24 horas de internamento, do doente ID 7825.	22

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Definição de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, fração de ejeção intermédia e fração de ejeção reduzida.4

Tabela 2 - Etiologias da insuficiência cardíaca.6

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Lista de Acrónimos

FC	Frequência Cardíaca
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
IC	Insuficiência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
IC-FEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada
IC-FEi	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção intermédia
IC-FEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
DAE	Dilatação Auricular Esquerda
BNP	Peptídeo Natriurético tipo B
NT-proBNP	Terminal-N do pro-Peptídeo Natriurético tipo B
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
DC	Doença Coronária
EM	Enfarte do Miocárdio
RN	Rede Neuronal
ReLU	Rectified Linear Unit
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
ID	Número de Identificação

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

1. Introdução

1.1. As dinâmicas da variabilidade

O estudo da variabilidade dos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos ou da frequência cardíaca teve o seu início na década de oitenta. Com os primeiros estudos, surgiram também as primeiras dúvidas sobre o princípio da homeostasia, no que às dinâmicas cardiovasculares toca, por exemplo.

O termo homeostasia, segundo o seu autor, W. B. Cannon, é usado para descrever a observação de que os sistemas fisiológicos, normalmente, trabalham no sentido de reduzir a variabilidade e manter a estabilidade das funções internas (1,2). Contudo, a monitorização em doentes saudáveis, de alguns parâmetros cardiovasculares, revelou que estes, por vezes, variam de forma dramática, de minuto para minuto, e de hora para hora, fazendo adivinhar que o intervalo de tempo entre batimentos cardíacos oscila de uma forma caótica (3).

Eventos caóticos são próprios de sistemas complexos e dinâmicos, que se expressam por *outputs* imprevisíveis, mas, no caso do sistema cardiovascular, estes apresentam-se como determinísticos. Isto significa que, apesar de imprevisíveis, não são aleatórios (2-4). Esta “instabilidade”, ou variabilidade, do sistema, captada por registos de frequência cardíaca (FC), é causada pela influência não linear do sistema nervoso autónomo (SNA), no nódulo sinusal (2,3,5,6). Enquanto a estimulação parassimpática diminui a velocidade de disparos das células de pacemaker do nódulo, os ramos simpáticos realizam o efeito inverso (2,3,5-9). Estas duas influências dizem-se não lineares, porque os seus efeitos não são aditivos, havendo uma desproporcionalidade da resposta aos estímulos e sendo os *outputs* imprevisíveis. É esta competição entre os dois ramos do SNA, que proporciona a variabilidade do sinal da FC e tal dá-se devido às interações entre os seus componentes individuais, para além da relação exibida entre os ramos do SNA e o nódulo sinusal (4,10).

A teoria do caos não é completamente incompatível com o conceito clássico de homeostase. Contudo existem algumas diferenças fundamentais. Na ausência de perturbações, um sistema homeostático, conforma-se num estado regular ou constante, até que algum estímulo externo provoque flutuações. Um sistema caótico, devido aos seus *feedbacks* internos, apresenta um comportamento naturalmente variável (2). Fatores como a doença e/ou o envelhecimento provocam uma diminuição do grau de complexidade da variabilidade dos ditos sistemas caóticos, ao contrário dos sistemas homeostáticos, que aumentam a sua entropia, quando tais fatores os afetam (2,7,10-14).

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Para além do sistema cardiovascular, existem outros no corpo humano saudável que apresentam estas dinâmicas caóticas. O maior exemplo é o sistema nervoso. Vários estudos, tais como aqueles realizados por Babloyantz e Destexhe (15), afirmam que este sistema apresenta uma variabilidade complexa dos sinais apresentados no eletroencefalograma e que, esta variabilidade diminui no caso de doenças como a epilepsia, doença de Parkinson e transtorno bipolar (2,3). O sistema endócrino representa outro exemplo de caos na fisiologia humana (16), porque, tal como o coração, é regulado pelo sistema nervoso. Também a contagem de células brancas, em condições saudáveis, varia de forma irregular de dia para dia, no entanto, em casos de leucemia, estas contagens começam a variar de forma periódica e previsível (2,3).

A teoria do caos não é a única, dentro das dinâmicas não lineares envolvidas no sistema cardiovascular, pois também existem aquelas baseadas em fractais. O termo fractal (17) é um conceito geométrico relativo a objetos irregulares, mas que apresentam o mesmo padrão em várias escalas, como por exemplo, de tamanho, diferentes (Figura 1). Esta característica é denominada auto-similaridade, pois as várias subunidades juntas, formam um padrão semelhante a elas próprias, ao longo de diversas escalas (2-4,10,11,18). No próprio corpo humano existem estruturas com esta dinâmica fractal. Alguns exemplos são a árvore traqueobrônquica, a rede de fibras de Purkinje e feixe de His, os neurónios com as suas dendrites, a rede vascular coronária e as vilosidades do intestino delgado, com as suas microvilosidades (2-4,10). Estas estruturas tem a sua importância anatómica e/ou funcional: aumentam a área de superfície para uma melhor absorção (intestino delgado), para uma melhor e mais rápida distribuição de substâncias e remoção de produtos nocivos (redes vasculares e árvore traqueobrônquica), e para processamento e distribuição de informação (sistema nervoso). Para além disto, esta dinâmica fractal redundante e irregular, confere aos órgãos, estruturas mais robustas e resistentes (3,4).

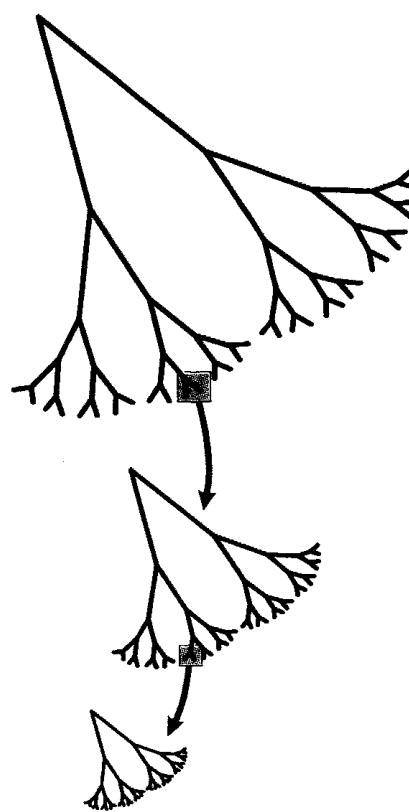


Figura 1 - Representação esquemática de estruturas auto-selhantes (4).

Estas características de não linearidade, dinâmicas caóticas e fractais, foram usadas (e comprovadas) por vários estudos, ao longo dos anos, numa tentativa de descobrir uma aplicabilidade clínica para a análise da variabilidade do ritmo cardíaco e dos intervalos entre

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

batimentos cardíacos: análises da entropia de multiescala (13,14), *detrended fluctuation analysis* (5,18), aplicação de cálculos fractais à variabilidade da FC (9), *S maps* (6), análises do desvio padrão da variabilidade numa série temporal (7) e análise fractal e quantitativa de recorrência (8), entre outros estudos.

Para além destes estudos, a bibliografia existente sobre esta matéria reconhece que estas características dos *outputs* cardíacos se repercutem em alguns sinais de avaliação cardiovascular, tais como a FC. Na Figura 2, é demonstrado uma medição constante da FC de um indivíduo saudável, ao longo de alguns minutos. No gráfico superior, é possível observar que a FC não se mantém constante ao longo desta série temporal. Em vez disso, flutua de uma forma complexa e irregular. Nos gráficos intermédio e superior, que não são mais do que pequenas porções do primeiro, mais ampliadas e com maior detalhe, é perceptível a ideia de auto-similaridade deste sinal. Independentemente da escala temporal, 300, 30 ou 3 minutos, o sinal varia de uma forma semelhante: sempre com flutuações imprevisíveis (2-4,10,18).

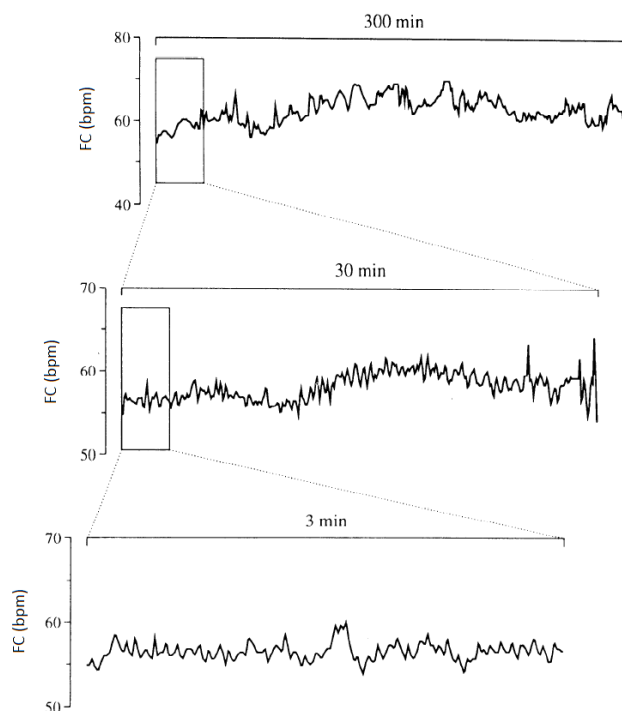


Figura 2 - Série temporal de um ritmo sinusal saudável. Divisão em várias escalas de tempo (2).

A ideia de que os *outputs* cardíacos saudáveis apresentam variabilidade e de que esta diminui com certas patologias, tais como a insuficiência cardíaca (IC), está bem estabelecida. Neste tipo de doenças, existe uma diminuição da complexidade do sinal, ou seja, a variabilidade multiescalar e fractal estrutural, ou funcional, é perdida, surgindo padrões de dinâmicas altamente periódicas. Estes sistemas afetados são menos adaptáveis às exigências de um ambiente em constante mudança (3,4,13,14).

Alguns estudos foram mais longos e conseguiram distinguir indivíduos saudáveis, de indivíduos com IC congestiva. Um exemplo, é o estudo realizado por Costa, Goldberger e Peng (13). Neste estudo, os dados registados foram aplicados em três gráficos, que consistem na variação do intervalo de tempo entre os batimentos cardíacos, conforme os batimentos vão progredindo no tempo (Figura 3). Com esta esquematização, são visíveis padrões diferentes

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

entre os dois exemplos: um de um indivíduo saudável (a) e outro que padecia de IC congestiva (b). Apenas pela análise visual destes gráficos, são visíveis as diferenças entre os padrões de flutuação do intervalo entre batimentos cardíacos. Relativamente ao indivíduo saudável, aquele com IC apresenta um sinal bastante mais periódico e regular. Algo que já tinha sido comprovando por Peng e outros colegas em colaboração (5).

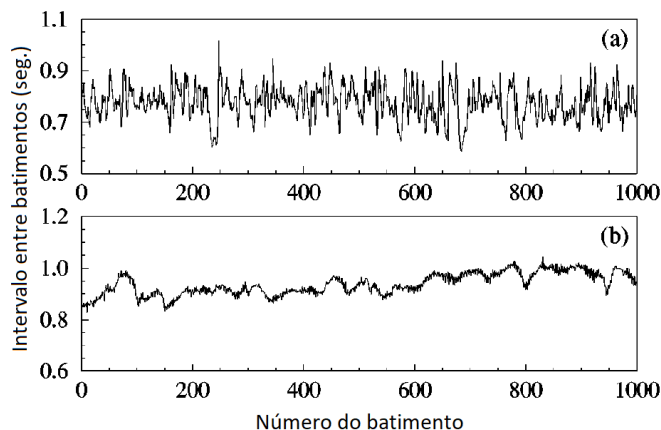


Figura 3 - Série temporal do intervalo entre batimentos cardíacos de um indivíduo saudável (a) e de um doente com insuficiência cardíaca (b) (13).

1.2. Insuficiência cardíaca

Hoje em dia, a definição que prevalece de Insuficiência Cardíaca (IC) é a de uma síndrome clínica complexa, que resulta do defeito estrutural ou funcional do enchimento dos ventrículos ou da ejeção de sangue (19,20). Esta patologia pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção de sangue (FE), do ventrículo esquerdo (Tabela 1) (20).

Tabela 1 - Definição de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (IC-FEp), fração de ejeção intermédia (IC-FEi) e fração de ejeção reduzida (IC-FEr) (20).

BNP = peptídeo natriurético auricular tio B; DAE = dilatação auricular esquerda; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IC-FEi = insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermédia; IC-FEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IC-FEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NT-proBNP = terminal-N do peptídeo natriurético auricular do tipo B.

^a Os sinais podem não estar presentes na fase inicial da IC (especialmente na IC- FEp) e nos doentes sob tratamento com diuréticos. ^b BNP > 35 pg/mL e/ou NT-proBNP > 125 pg/mL.

Tipo de IC		IC-FEp	IC-FEi	IC-FEr
Critérios	1	Sintomas ± Sinais ^a	Sintomas ± Sinais ^a	Sintomas ± Sinais ^a
	2	FEVE ≥ 50%	FEVE 40 - 49%	FEVE < 40%
	3	1. Níveis elevados de peptídeos natriuréticos ^b ; 2. Pelo menos um critério adicional: a. doença cardíaca estrutural relevante (HVE e/ou DAE), b. disfunção diastólica ^c .	1. Níveis elevados de peptídeos natriuréticos ^b ; 2. Pelo menos um critério adicional: a. doença cardíaca estrutural relevante (HVE e/ou DAE), b. disfunção diastólica ^c .	

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Trata-se de um problema que a nível mundial afeta mais de 20 milhões de pessoas (19), atingindo uma prevalência de 1 a 2% dos adultos e aumentando para mais de 10%, na população com 70 ou mais anos de idade, nos países desenvolvidos (20). Em Portugal, estima-se que existam 380 000 doentes com IC e que esta detenha uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 12,5%, a maior de todas as doenças cérebro-cardiovasculares (21).

No que toca à etiologia, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) afirma que existem várias causas para o desenvolvimento da IC (Tabela 2), e que, na maioria das vezes, estão presentes mais que uma em simultâneo (20). Segundo o *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19), a doença arterial coronária e a hipertensão arterial são as duas causas mais comuns de IC e, juntamente com a diabetes *mellitus*, todas interagem para aumentar o risco desta patologia. Estes eventos-índice lesam, então, o músculo cardíaco, impedindo que o coração execute contrações normais.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Tabela 2 - Etiologias da insuficiência cardíaca (20).

Doenças do Miocárdio		
Doença cardíaca isquémica	Cicatriz do miocárdio	
	Hipocontratibilidade do miocárdio	
	Doença arterial coronária epicárdica	
	Microcirculação coronária anormal	
	Disfunção endotelial	
Lesão Tóxica	Abuso de substâncias recreativas	Álcool, cocaína, anfetaminas, esteroides anabolizantes.
	Metais pesados	Cobre, ferro, chumbo, cobalto.
	Medicação	Fármacos citostáticos (e.g. antraciclinas), Fármacos imunomoduladores (e.g. anticorpos monoclonais como trastuzumab, cetuximab), antidepressivos, antiarrítmicos, AINEs, anestésicos.
	Radiação	
Dano inflamatório e imunomediado	Relacionado com infeção	Bactérias, espiroquetas, fungos, protozoários, parasitas (doença de Chagas), rickettsias, vírus (HIV/SIDA).
	Não relacionado com infeção	Miocardite linfocítica/células gigantes, doenças autoimunes (e.g. Doença de Graves, artrite reumatoide, desordens do tecido conjuntivo, lúpus eritematoso sistémico), hipersensibilidade e miocardite eosinofílica (Churg-Strauss).
Infiltração	Relacionada com malignidade	Infiltração direta e metástases
	Não relacionada com malignidade	Amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, doenças do armazenamento do glicogénio (e.g. doença de Pompe), doença do armazenamento lisossomal (e.g. doença de Fabry).
Distúrbios metabólicos	Hormonais	Doenças da tiroide, doenças da paratiroide, acromegalia, deficiências da hormona do crescimento, hipercortisolemia, doença de Conn, doença de Addison, diabetes mellitus, síndrome metabólico, feocromocitoma, patologias relacionadas com a gravidez ou o peri-parto.
	Nutricionais	Deficiências de tiamina, L-carnitina, selénio, ferro, fosfatos, cálcio, malnutrição complexa (e.g. malignidade, SIDA, anorexia nervosa) obesidade.
Anomalias genéticas	Formas diversas	Cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, ventrículo esquerdo não compactado, cardiomiopatia do ventrículo direito arritmogénico, cardiomiopatia restritiva, distrofias musculares e laminopatias.
Condições anormais de enchimento		
Hipertensão		
Defeitos estruturais das válvulas e do miocárdio	Adquiridas	Doenças das válvulas mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar.
	Congénitas	Defeitos do septo interauricular e interventricular e outras.
Patologias do pericárdio e do endocárdio	Pericárdio	Pericardite constrictiva, derrame pericárdico.
	Endocárdio	Síndrome hipereosinofílica, fibrose do endocárdio, fibroelastose endocárdica
Estados de alto débito		Anemia severa, sépsis, tireotoxicose, doença de Paget, fístula arteriovenosa, gravidez.
Sobrecarga de volume		Insuficiências renal, sobrecarga iatrogénica de fluidos.
Arritmias		
Taquiarritmias		Arritmias auricular e ventricular
Bradiarritmias		Disfunções do nodo sinusal, defeitos da condução

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Os principais sintomas apresentados pelos insuficientes cardíacos são a fadiga e a dispneia, mas a ortopneia, a dispneia paroxística noturna, a respiração de Cheyne-Stokes, o edema agudo do pulmão e o edema dos membros inferiores também são comuns entre estes doentes (19,20). Alguns sinais surgem com a doença, sendo que os mais característicos são o aumento da pressão venosa jugular, o refluxo hepatojugular, o terceiro som cardíaco (ritmo de galope) e o desvio lateral do impulso apical (20).

Quanto ao diagnóstico desta patologia, o algoritmo recomendado pela ESC encontra-se na Figura 4 (20).

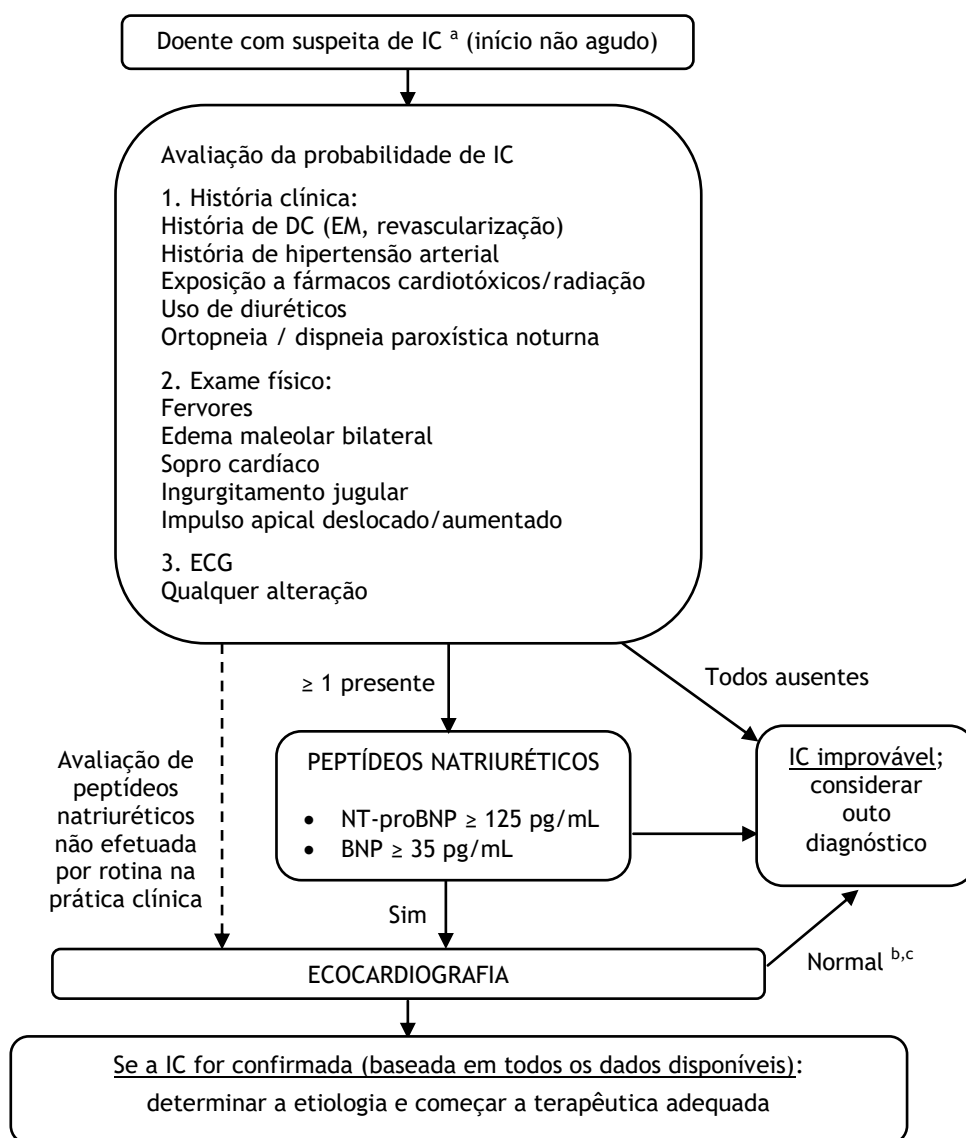


Figura 4 - Algoritmo para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (20).
BNP = peptídeo natriurético tipo B; DC = Doença coronária; EM = Enfarte do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca; NT-proBNP = terminal-N do pro-peptídeo natriurético tipo B. ^a Doente com sintomas típicos de IC. ^b Volumes e funções ventriculares e auriculares normais. ^c Considerar outras causas de aumento dos peptídeos natriuréticos.

1.3. Redes neuronais

Esta secção baseia-se inteiramente na obra “*Neural Networks and Learning Machines*”, de Simon Haykin (22), e consiste numa explicação concisa das redes neurais.

Na sua forma geral, uma rede neuronal (RN) é uma máquina desenhada para mimetizar a forma como o cérebro humano executa uma tarefa ou uma função de interesse. E, tal como um sistema nervoso em desenvolvimento, estas inteligências artificiais apresentam uma capacidade de se adaptar ao ambiente envolvente, chamada de plasticidade. Estas redes são compostas também por várias células, chamadas de neurónios, percetrões ou unidades de processamento, que realizam inúmeras interconexões entre si. O conjunto destas unidades, distribuídas de forma paralela, não é mais que um processador massivo, com propensão para armazenar o conhecimento experimental e utilizá-lo posteriormente. Com a estrutura em camadas, é possível criar paralelização dos cálculos, nas camadas intermédias. Como geralmente grandes problemas podem ser fragmentados, cabendo a cada unidade resolver uma pequena parte, estes acabam por ser solucionados mais rapidamente.

Para além disto, as RN, como máquinas adaptativas, assemelham-se ao cérebro em mais três parâmetros:

- 1- A rede ganha funcionalidade através de um processo de treino;
- 2- As forças de conexão entre neurónios, conhecidas como pesos sinápticos, são usadas para armazenar o conhecimento adquirido;
- 3- Tal como um sistema nervoso em desenvolvimento, uma RN também apresenta plasticidade, uma característica que permite que se adapte ao ambiente que a rodeia.

Algoritmo de ensino é o nome atribuído ao processo de aprendizagem da RN. Trata-se de uma função na qual se modificam os pesos sinápticos da rede, de forma a obter o *design* desejado. Este método é baseado na teoria do filtro linear adaptativo (23).

A utilidade e aplicabilidade das RN podem ser atribuídas maioritariamente à sua estrutura massiva, de distribuição paralela e à sua habilidade para aprender e generalizar. Esta generalização, refere-se à capacidade da rede de atribuir respostas (sinais de saída ou *outputs*) razoáveis, ao ser testada/estimulada por sinais de entrada (*inputs*), que não se encontravam durante o treino (processo de ensino).

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Para além destas propriedades, estas redes artificiais apresentam mais algumas capacidades:

1- Não linearidade. Uma particularidade de estruturas que não apresentam um único caminho ou destino, mas sim vários “finais”. Os próprios neurónios podem ser lineares ou não. Uma rede composta por interconexões de neurónios não lineares, é, também ela, não linear. Trata-se de uma propriedade bastante importante no sentido em que é possível obter mais que uma resposta por parte da rede, no caso de o sinal de entrada ser ele também não linear.

2- Mapeamento *input-output*. O processo de ensino baseia-se na modificação dos pesos sinápticos, aquando da apresentação de um conjunto de exemplos de treino ou exemplos de tarefas. Cada exemplo é constituído por um sinal de entrada e uma resposta desejada correspondente. Estes são escolhidos de forma aleatória e vão sendo apresentados à rede, de forma a que ela modifique os seus pesos sinápticos, para assim minimizar as diferenças entre a sua resposta e a desejada.

3- Adaptabilidade. Capacidade que as RN têm de adaptar os seus pesos sinápticos, às pequenas mudanças que vão surgindo no “ambiente” que a rodeia e para o qual ela foi treinada. Desta forma, estas redes podem funcionar em ambientes não estacionários (onde as estatísticas mudam com o tempo), sendo quase como retreinadas, enquanto operam em tempo real.

4- Resposta evidente. No contexto de classificação de padrões, a RN, para além de transmitir informações sobre o padrão a ser selecionado, também é capaz de revelar informações sobre o grau de confiança da decisão feita. Isto é importante para assim ser possível rejeitar padrões ambíguos.

5- Informação contextual. Este conhecimento sobre o contexto dos sinais de entrada, permite à rede entendê-los melhor. Como todos os neurónios da rede são influenciados pela atividade dos restantes, esta informação contextual encontra-se integrada na própria estrutura da RN.

6- Tolerância a falhas. Devido à forma como a informação se encontra distribuída pela rede, uma falha num local desta levaria apenas a uma diminuição ligeira da qualidade da resposta da RN, para um dado padrão. Com isto a rede apresenta uma *graceful degradation*, em vez de uma falha catastrófica, que a impedisse de funcionar de todo.

7- Uniformidade da análise e do design. Independentemente do objetivo de uma RN, as mesmas instruções de construção base são utilizadas para todas, ou não fossem os

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

neurónios uma peça fundamental comum. Com isto, advêm vantagem de partilha e aprendizagem de várias teorias e algoritmos, com as diferentes aplicações das RN.

8- Analogia com a Neurobiologia. O desenho de uma RN é inspirado no cérebro humano, que é a prova de que o processamento paralelo, tolerante a falhas, rápido e muito poderoso é possível. Os Neurobiologistas usam as redes neuronais artificiais para tentarem interpretar fenómenos biológicos. Os engenheiros, por sua vez, estudam o cérebro humano, de forma a criarem novas ideias para o avanço deste tipo de redes.

1.3.1. Validação cruzada

No contexto das Redes Neuronais (RN) deste trabalho, a ferramenta estatística usada foi a validação cruzada. Esta técnica avalia a capacidade de generalização da rede e estima a sua precisão na prática, ou seja, o seu desempenho para novos conjuntos de dados (novos sinais de entrada).

O princípio da validação cruzada assenta na divisão do conjunto de dados, em subconjuntos mutualmente exclusivos e na utilização destes, tanto para o processo de treino da rede, como para a testar, após a aprendizagem.

Existem diversas formas para efetuar a divisão do conjunto de dados. Neste trabalho o método utilizado foi inspirado no *k-fold*. Com este, o conjunto total de dados é dividido aleatoriamente em vários subconjuntos e, enquanto uns são utilizados para a aprendizagem, outros servem de teste para averiguar a precisão da RN e vice-versa. Os treinos e os testes são realizados de forma alternada, durante uma quantidade de vezes (épocas) previamente definidas.

1.3.2. *Hidden neurons*

Os *hidden neurons* são os que detetam as características predominantes dos sinais de entrada, durante o processo de ensino. Estes neurónios, aplicam uma transformação não linear aos dados de entrada e enviam-nos para um local chamado de *feature space*. Neste espaço, os vários padrões que devem ser reconhecidos, são mais facilmente separados uns dos outros.

1.3.3. Funções de ativação

As funções de ativação são o que define os tipos de *outputs* de uma determinada RN, consoante os *inputs* fornecidos. Neste trabalho, foram usadas duas funções: a ReLU (*Rectified Linear Unit*) e a Função Sigmoid.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

A função ReLU, definida pela seguinte fórmula (1),

$$f(x) = \max(0, x) \quad (1)$$

onde x é o valor do *input* apresentado ao neurónio.

A função sigmoide é definida pela fórmula matemática (2),

$$S(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (2)$$

onde e representa o número de *Euler* e x representa o valor obtido da função anterior, ReLU.

1.4. Objetivos do estudo

Verificar a aplicabilidade das Rede Neuronais, na prática clínica, como instrumento de prognóstico vital, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

2. Metodologia da investigação

2.1. Tipo e caracterização do estudo

Estudo coorte, transversal e retrospectivo, baseado na recolha de dados dos processos clínicos arquivados na base de dados, da Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Posteriormente realizou-se a análise da variância das frequências cardíacas (FC), presentes nos processos, ao longo do tempo de internamento dos doentes.

O estudo obteve a aprovação da Comissão de Ética do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE.

O estudo assegura a confidencialidade dos dados dos doentes recolhidos (Anexo 3 - Declaração de responsabilidade e confidencialidade), não sendo revelado qualquer informação sobre estes. Excetua-se os dados referentes à monitorização da FC e as informações clínicas presentes nos processos. Os doentes são, então, representados pelo número de identificação (ID), atribuídos pelo CHCB.

2.2. Amostra do estudo e sua definição

2.2.1. Seleção dos pacientes

2.2.1.1. População alvo

A população selecionada inicialmente para estudo englobava todos os indivíduos internados na UCI, do CHCB, com o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva (n = 85), desde o primeiro doente registado na base de dados com este diagnóstico atribuído (2 de outubro de 2006), até ao último, no momento da recolha dos dados (20 de janeiro de 2017).

2.2.1.2. Critérios de inclusão

Doentes previamente internados na UCI, com diagnóstico atribuído de insuficiência cardíaca congestiva e com os dados referentes a monitorização da FC, armazenados na base de dados da UCI, do CHCB.

2.2.1.3. Critérios de exclusão

Doentes que preenchiam os critérios de inclusão, mas que, ao mesmo tempo, não apresentavam um mínimo de treze horas de dados relativos à monitorização contínua da FC (n = 2). Este valor mínimo de horas foi estabelecido de forma a abranger o maior número de casos, sem comprometer o número mínimo de dados necessários para um cálculo viável da

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

variância da FC, para cada doente. Os doentes excluídos do estudo encontram-se identificados com os IDs 4792 e 5331.

2.2.1.4. Tamanho da amostra

Após a recolha de dados e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, o tamanho da amostra fixou-se nos 83 indivíduos estudados.

2.3. Recolha de dados

A recolha de dados foi efetuada através do programa informático Impromptu, com o qual se obteve acesso às informações da base de dados da UCI, do CHCB, e se procedeu à triagem dos doentes com o diagnóstico estabelecido de insuficiência cardíaca congestiva. Obteve-se os registos de monitorização contínua da FC destes doentes (Figura 5), os registos das notas médicas da evolução clínica (diário médico) e a nota de admissão médica, na UCI.

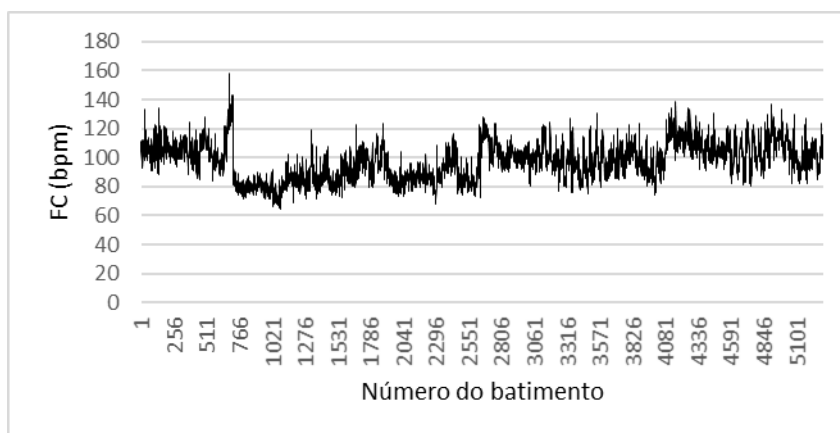


Figura 5 - Gráfico exemplo dos dados da frequência cardíaca recolhidos. Doente ID 2799.

2.4. Metodologia

O primeiro passo consistiu em criar janelas deslizantes de 30 valores sequenciais registados. Visto a FC ser averiguada e registada de dois em dois minutos, estabeleceu-se que as amostras seriam avaliadas em janelas de 30 valores, correspondentes aos dados registados numa hora. O termo janela deslizante refere-se a vários conjuntos de valores sequenciais, que apenas se deslocam um valor cada vez, em janelas seguidas (e.g.: a primeira janela de dados engloba desde o valor número 1 ao número 30, a segunda janela compreende os valores desde o número 2 ao valor número 31 e assim sucessivamente).

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

De seguida, foram calculadas as médias (\bar{x}) de cada janela, através da equação (3),

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3),$$

onde n é o número total de dados e x_i representa cada valor, em que $i = 1, 2, \dots, n$. Bem como os desvios padrão (s) de cada janela, através da equação (4),

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (4),$$

onde é usada a mesma simbologia que a equação anterior.

Após os cálculos, foram realizados gráficos que representam a evolução dos desvios padrão (variância), das várias janelas de dados subsequentes, consoante os valores da FC vão progredindo, ao longo do tempo.

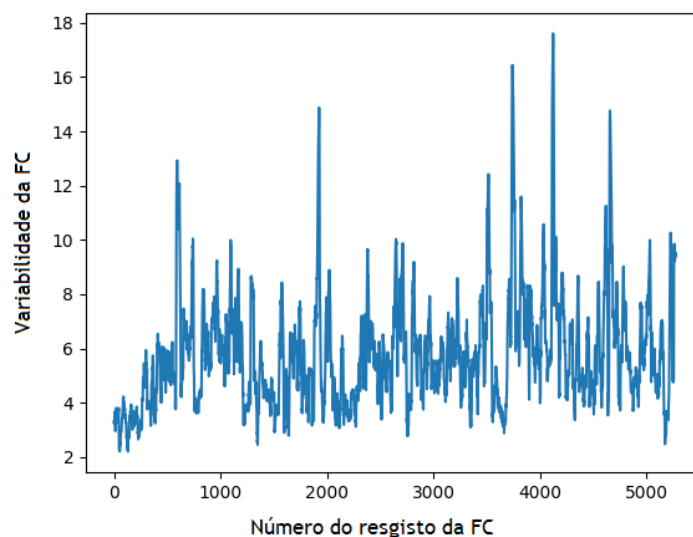


Figura 6 - Gráfico exemplo da variabilidade da frequência cardíaca. Doente ID 2799.

Dos valores usados para realizar estes gráficos, foram então selecionados os referentes às últimas 13 horas e 15 minutos de registos da FC, ou seja, os últimos 368 dados, de cada doente. Este valor foi estabelecido, pois permite um bom equilíbrio entre o maior número de doentes para a amostra e um cálculo viável da variabilidade dos desvios padrões, da FC. Os valores, imediatamente acima referidos, foram usados para o treino e teste da rede neuronal (RN), como sendo os sinais de entrada (*inputs*).

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Para o treino e teste da RN, foi utilizada a técnica de validação cruzada, associada à divisão dos dados, inspirada no método *k-fold*. O conjunto total de doentes foi, então, dividido por dez subconjuntos, aproximadamente oito por cada. Usando a técnica supracitada, a rede realizou um processo de aprendizagem com o primeiro subconjunto. Nestes processos de treino, a rede começa a estimar parâmetros e a perceber padrões, para alterar os seus pesos sinápticos, consoante os exemplos apresentados e a resposta desejada. De seguida, iniciou um processo de teste no segundo subconjunto. Esta sequência de eventos representa a primeira época. A seguinte iniciou-se com o processo de aprendizagem no segundo subconjunto e um teste no terceiro conjunto. Neste trabalho, foram realizadas cem épocas. Um valor padrão que permite uma boa aprendizagem por parte da rede, quando a amostra de dados não é considerada grande e, ao mesmo tempo, evita o *overtraining*: uma rede treinada em excesso, decora os exemplos que lhe foram fornecidos, tendo uma má capacidade de generalização, para novos casos.

A RN usada neste trabalho, é composta de três camadas. A primeira camada serve apenas para entrada dos dados. A segunda, e única camada intermediária, é o local de ação da função de ativação *rectified linear unit* (ReLU). A terceira camada, ou camada de saída, é onde se aplica a função de ativação sigmoide. Posteriormente são anunciados os resultados da avaliação da RN, consoante os dados de entrada.

O resultado final, depois da aplicação destas duas funções de ativação, é um número real que se encontra compreendido no intervalo entre zero e um. Consoante a sua proximidade aos extremos do intervalo, a rede escolhe o que se encontra mais próximo, havendo, então, dois possíveis resultados finais: zero ou um. Estes dois valores foram atribuídos aos dois estados finais do internamento dos doentes na UCI, utilizados neste trabalho: o zero significa que o doente faleceu e o um é atribuído aos doentes que melhoraram a sua clínica e tiveram alta da unidade. Esta correspondência foi estabelecida, tanto para as respostas desejadas como para as respostas da rede, com o intuito de serem comparadas posteriormente.

Após a RN completar as cem épocas de treinos e testes, avalia todos os dados da variabilidade de cada doente, que lhe foram fornecidos e apresenta as suas previsões. Estas são posteriormente comparadas com as respostas desejadas, ou seja, o desfecho clínico real, presente no processo clínico do internamento, na UCI e a precisão da rede é aferida.

2.5. Instrumentos utilizados

Na recolha dos dados da base de dados da UCI, do CHCB, foi utilizado o programa Impromptu. Para a análise e tratamentos dos dados, bem como a realização dos gráficos obtidos, foi utilizado o programa Microsoft Excel (2016). A escrita da dissertação foi realizada no programa a Microsoft Word (2016).

3. Resultados

Após a leitura e processamento dos dados, a rede neuronal (RN) emitiu as suas conclusões. Alegou que 17 pessoas faleceram e 66 melhoraram o seu estado clínico, de um total de 83 doentes analisados. Estes números foram comparados com os valores reais do estado de saída dos doentes da Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), presentes nos processos clínicos, nos quais, 18 doentes faleceram e 65 apresentaram melhoras clínicas. Numa análise mais detalhada, podemos aferir que a rede falhou o prognóstico em 3 casos, identificados pelos números de identificação (ID) 4059, 5065 e 7825, e apresentou 80 prognósticos corretos. A RN apresentou então uma percentagem de respostas certas de 96,385%. A certeza com que a RN emite as respostas (*accuracy*) é de 81,07%.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

4. Discussão

4.1. Discussão dos resultados

A insuficiência cardíaca (IC) é uma patologia que torna o sistema cardiovascular menos adaptável às constantes mudanças do ambiente em redor dos doentes. As alterações que levam a tal estado de maior previsibilidade e periodicidade, podem ser verificadas aquando da análise da variabilidade da frequência cardíaca (FC) (3,4,13,14), tal como foi comprovado por este estudo.

A rede neuronal (RN) construída e treinada para cumprir com os objetivos deste trabalho, através da análise dos padrões de variabilidade da FC, atingiu uma capacidade de fornecer prognósticos vitais com uma certeza de resposta de 81,07%, acertando 96,385% dos casos utilizados no estudo. Tal resultado, pode ser atribuído a vários significados, no entender dos intervenientes deste trabalho.

Primeiro, verificou-se que o estudo do desvio padrão, dos valores da FC, pode ser utilizado na análise da variabilidade. Esta metodologia, apoiada por certos estudos, como aqueles efetuados por García-González e seus colaboradores (9), foi criticada no passado por Naschitz (8), que afirma que o desvio padrão fornece informações sobre a dispersão do sinal em torno da média, mas que não nos fornece informação sobre o padrão que caracteriza a variabilidade deste sinal. Esta afirmação, de facto aplica-se se, para o cálculo do desvio padrão, forem englobados todos os dados de cada doente, de uma só vez. Em vez disso, e de forma a contornar este obstáculo, para este trabalho foram calculados vários desvios padrão, para as várias janelas deslizantes, de trinta conjuntos de dados. Desta forma, foi possível obter a dispersão do sinal da FC, ao longo do tempo de internamento, o que transmite o padrão de variação, que, posteriormente, pode até ser apresentado em forma gráfica. O tamanho das janelas foi investigado, de forma a obter-se um conjunto de dados com peso da história do sinal, mas sem perder detalhe individual. Janelas com menos do que trinta dados perdiam o efeito de história dos dados adjacentes. Já janelas com mais dados, perdiam o detalhe das variações entre dados sequenciais, chegando-se à conclusão de que o tamanho ideal seria trinta.

Segundo, comprovou-se que existe, de facto, um tipo de padrão periódico, associado à IC, algo já bastante suportado por várias publicações (3,4,13,14). É este padrão que permite à RN detetar os doentes com patologias, através da análise da variabilidade da FC. Contudo, durante a revisão do estado da arte, não foram encontrados estudos que sugerissem padrões típicos de cada tipo de IC, de forma que esta metodologia de estudo, ainda não consegue realizar essa distinção. No caso deste trabalho, apenas nos focamos na patologia IC no seu sentido geral, mas, no futuro, pode ser aferida a capacidade das RN distinguirem patologias,

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

conforme o seu padrão de variabilidade de sinais clínicos. Assim, a juntar a um possível valor prognóstico, estas redes podem também vir a ser uma ferramenta útil de diagnóstico, na prática clínica. a podermos diferenciar os vários tipos de IC

Em terceiro lugar, surge o facto da RN ter conseguido prever com sucesso o prognóstico dos doentes atingidos por esta patologia, em 96,385% das vezes, com uma percentagem de certeza de resposta de 81,07%. Isto significa que estas redes, para além de detetarem padrões patológicos, conseguem também, com o treino, identificar o grau de evolução da patologia e o dano correspondente, provocado, ao sistema cardiovascular. Desta forma, a RN atribui piores prognósticos (neste estudo, o de falecimento), aos indivíduos com a doença mais avançada, que apresentam graus de maior periodicidade do sinal, e o prognóstico de melhora clínica, para aqueles que ainda apresentam alguma variabilidade da FC.

Da conclusão apresentada no parágrafo anterior, pode-se então retirar a informação de que, com o avançar da doença, o sistema cardiovascular vai apresentando outputs cada vez mais periódicos e, por isso, menos variáveis. Isto significa, que através da análise da variabilidade da FC, é possível retirar informações clínicas do estado de evolução da doença e, com isso, anunciar prognósticos sobre o futuro dos doentes com insuficiência cardíaca.

Contudo, uma precisão, da RN, de 96,385%, significa que esta não conseguiu prever com sucesso o prognóstico de alguns doentes. Estes doentes, que foram anunciados pela própria rede, na sua avaliação final, detêm os IDs 4059, 5065 e 7825. Numa tentativa de tentar entender o que levou a estas falhas no prognóstico, recorre-se a uma análise visual dos gráficos da variabilidade destes doentes e às informações dos seus processos clínicos.

O doente com o ID 4059 acabou por falecer na unidade de cuidados intensivos (UCI), mas a RN previu que ele sobreviveria. Na Figura 7 é apresentado o gráfico da variabilidade da FC, deste doente. Apesar de apenas terem sido usados os últimos 368 registos da FC, neste caso assiste-se a uma evolução da variabilidade muito constante, com bastantes *plateaux* e com valores a atingirem o zero. Após a análise do processo clínico, verificou-se que o doente colocou um *pacemaker*, a meio do internamento e antes dos registos

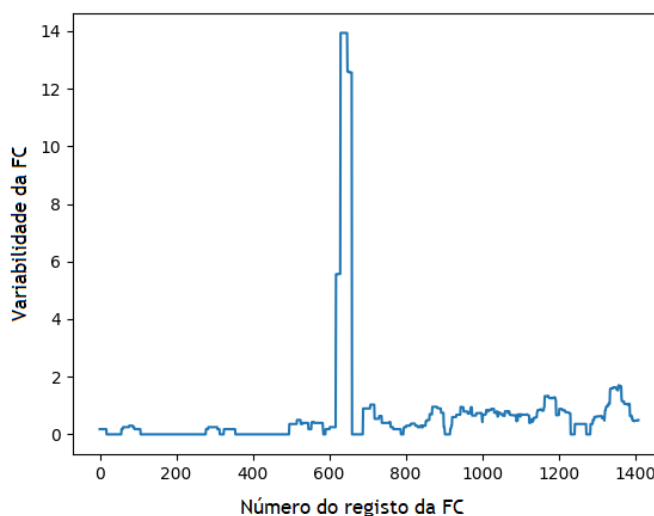


Figura 7 - Gráfico da variabilidade da frequência cardíaca, nas últimas 24 horas de internamento, do doente ID 4059.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

apresentados aqui nesta figura, que apenas correspondem às últimas vinte e quatro horas de internamento. Este será o motivo para uma apresentação da variabilidade como aquela vista no gráfico deste doente, pois o ritmo cardíaco é regulado pelo *pacemaker* e não pelo sistema nervoso autónomo, ou seja, irá sempre ser um ritmo mais constante e menos variável. Uma possível explicação para que a RN tenha previsto uma melhoria no prognóstico do doente, reside no facto de que, entre os 83 indivíduos estudados, dez eram portadores de *pacemaker*. Desses dez, oito melhoraram o seu prognóstico e apenas dois faleceram. Isto, pode querer dizer que a RN tenha associado o padrão de variação próprio dos *pacemakers* a um bom prognóstico, já que a maioria dos portadores sobreviveu, acabando por apresentar essa conclusão neste doente.

O doente ID 5065, com o gráfico correspondente na Figura 8, apresenta um número diminuído de registos, porque permaneceu menos de vinte e quatro horas internado na UCI. Neste caso, a RN previu que o doente iria melhorar, mas este acabou por falecer. A razão encontrada para o erro da rede, reside no facto do doente apresentar uma boa evolução da variabilidade, havendo vários momentos em que a FC varia

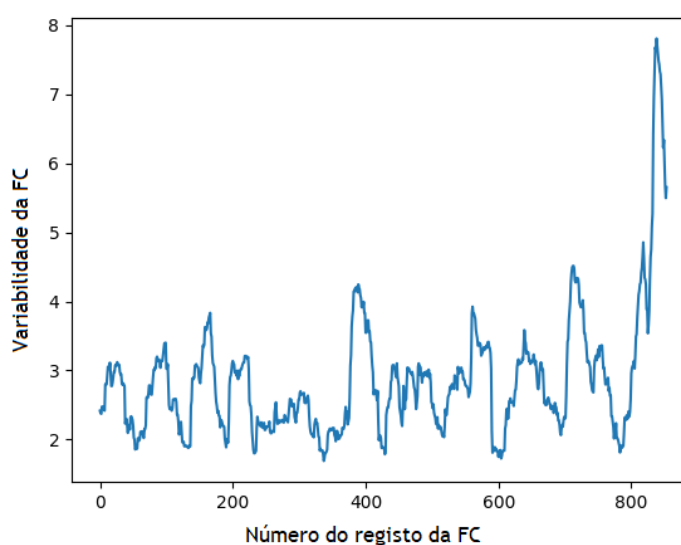


Figura 8 - Gráfico da variabilidade da frequência cardíaca, do doente ID 5065.

significativamente. Para além disto, os eventos que precederam a morte do doente (edema agudo do pulmão e taquicardia ventricular, sem pulso) foram de instalação relativamente rápida, o que não permitiu que se refletissem o suficiente, na FC registada.

Por último, o doente ID 7825, com o gráfico das últimas 24 horas, apresentado na Figura 9, melhorou, mas a RN previu que este iria falecer. Para este caso, não foi possível justificar o erro da rede. Este facto vai de encontro à necessidade de serem necessários mais trabalhos futuros para aperfeiçoar esta metodologia.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

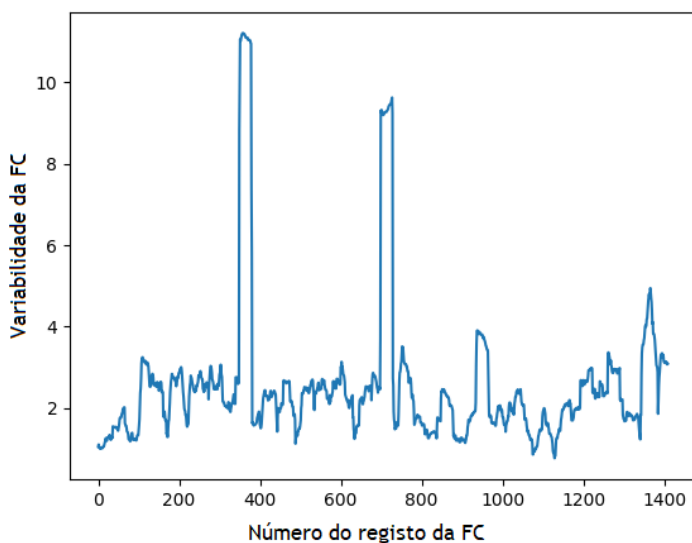


Figura 9 - Gráfico da variabilidade da frequência cardíaca, nas últimas 24 horas de internamento, do doente ID 7825.

4.2. Limitações metodológicas

Este estudo teve algumas limitações, que não permitiram uma maior viabilidade e precisão dos resultados. Estas limitações prendem-se, fundamentalmente, com o tamanho e algumas características da amostra.

O treino das RN é tanto melhor e mais completo, quanto maior for o número de exemplos apresentados durante a fase de treino. Por isso, quanto maior for o número de doentes analisados, melhor. Na base de dados da UCI, apenas constavam 85 doentes, já mencionados anteriormente. Numa tentativa de aumentar a amostra, recorreu-se ao serviço de exames especiais do Centro Hospitalar da Cova da Beira, para averiguar os registos da FC, dos exames de *Holter* de 24 horas. Contudo, na base de dados apenas é registado um valor médio, outro máximo e outro mínimo, por hora, da FC. Assim sendo, não foi possível utilizar este exame como fonte de dados, pois apenas se poderia contar com 24 registos da FC, por doente. Um valor bastante abaixo dos 368 utilizados, em 13 horas e 15 minutos de monitorização na UCI, por doente.

Relativamente às características da amostra, para esta ser ideal, seria necessário que os possíveis resultados, programados para a rede, fossem distribuídos de igual modo pela amostra, ou seja, seria necessário que metade dos doentes tivesse melhorado e a outra metade falecido. Contudo este aspeto não é de todo impeditivo para a realização deste estudo.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Uma possível falha, que possa contribuir para a fiabilidade do valor da precisão, foi a não exclusão de doentes portadores de pacemaker. Estes doentes, apresentam uma FC que não é totalmente controlada pelos mecanismos fisiológicos. Por este motivo, a sua variabilidade cardiovascular não segue as “regras” das dinâmicas anteriormente descritas nesta dissertação.

Para além destas limitações, e como em todas as investigações, surgiram algumas dificuldades ao longo de todo o processo de realização do estudo.

A primeira dificuldade, prendeu-se na recolha de dados, da base dados da UCI. O autor responsável por este trabalho, necessitou de aprender a funcionar com o programa de interface com a base de dados, o Impromptu, para que assim fosse possível recolher o material necessário ao estudo em questão.

O segundo problema apresentado, deteve-se com o facto de alguns registos da FC não serem apresentados, na sua totalidade, de forma organizada por data e hora. Este problema, provavelmente deveu-se a falhas na interoperabilidade na exportação dos dados da base de dados, por parte do programa Impromptu, para o programa Microsoft Excel (2016). Isto exigiu um maior e mais difícil processamento do material extraído.

Outra das dificuldades também se baseia na organização dos dados por data e hora, mas neste caso dos processos clínicos armazenados na base de dados da UCI. Aqui, os dados retirados, também não se encontravam, na sua totalidade, por ordem cronológica dos eventos, o que dificultou a sua leitura e análise, com o intuito de retirar informações clínicas relevantes para o estudo.

4.3. Aspetos práticos

Este estudo pretendia avaliar a capacidade das RN de analisarem a variabilidade da FC, de doentes com IC, e tomarem decisões sobre o seu prognóstico, para que assim pudessem constituir uma ferramenta válida, para a prática clínica.

Com os resultados obtidos, é possível afirmar que estas inteligências artificiais, podem mesmo chegar a ter um lugar nas instituições de saúde, como um meio de auxílio à prática médica, no que toca à avaliação do prognóstico.

Para além do seu uso como ferramenta de prognóstico vital, também será razoável pensar que as RN deste tipo, poderão ser utilizadas para averiguar os efeitos cardiovasculares de fármacos administrados. Seja para verificar a sua eficácia no tratamento de patologias, como a IC, seja para estudos de fármacos suspeitos de afetarem a performance do coração ou dos seus mecanismos de controlo.

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

5. Conclusão

A insuficiência cardíaca é, hoje em dia, uma patologia relativamente comum em todo mundo, e detém uma mortalidade intra-hospitalar considerável. Por isso, todos os meios que constituam uma ajuda no diagnóstico, tratamento ou prognóstico, são deveras importantes.

Seguindo as lógicas do estudo da variabilidade dos sinais cardiovasculares, foi tentada a abordagem do prognóstico dos doentes insuficientes cardíacos, com um tipo de inteligência artificial: as redes neuronais (RN).

Após o treino e testes destas redes, verificou-se a sua capacidade para detetar os padrões de periodicidade aumentados, desta patologia. Com isto, e em forma de prognóstico, a rede anunciou os seus resultados, relativamente à análise que realizou dos doentes incluídos na amostra, com uma certeza de resposta de 81,07%, acertando 96,385% das vezes.

Com este trabalho, comprovou-se, então, que é possível o treino destas redes e a sua posterior utilização, como ferramenta de prognóstico clínico, ou como um instrumento que preveja a evolução do estado dos doentes, principalmente em serviços, como a unidade de cuidados intensivos, que medem de forma constante a frequência cardíaca.

Contudo, este tipo de aplicação das inteligências artificiais ainda necessita de mais estudos e testes. O próximo passo poderá consistir num estudo com uma metodologia semelhante, mas com uma amostra significativamente maior e com uma distribuição equitativa das duas hipóteses de *outcome*, ou seja, um número semelhante entre os doentes que melhoraram o seu estado clínico e os que faleceram. Assim, seria possível um treino mais completo da rede, e consecutivamente uma resposta ainda mais fiável.

Alterando um pouco a metodologia, também seria possível realizar um estudo prospetivo, no qual a RN receberia e interpretaria os dados dos doentes em tempo real, e tomando decisões que posteriormente seriam, ou não, confirmadas.

De seguida, seria também possível treinar e testar as redes neuronais com o intuito de diagnóstico de várias doenças, desde que estas apresentem padrões característicos em algum sinal clínico, que possa ser registado, processado e, posteriormente, interpretado pela rede. Estes novos estudos teriam que englobar, também, pessoas sem qualquer tipo de patologias que afete o sistema cardiovascular, visto que, no que toca às questões do diagnóstico, existe sempre a possibilidade de estas serem saudáveis.

Após este passo, passaria a existir a possibilidade destas redes serem usadas como um complemento dos exames complementares de diagnóstico, como o *Holter* de 24 horas, ou outros sistemas de monitorização de longa duração. Com um registo constante da FC, ao

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

longo do tempo de utilização do dispositivo, seria possível a rede interpretar os dados e tomar decisões diagnósticas. Esta é apenas uma das possíveis utilizações para as redes neuronais.

Através desta dissertação, foi possível fortalecer, ainda mais, a importância das novas tecnologias, ao serviço da medicina. A bioinformática faz, efetivamente, parte do futuro, não como uma substituta dos médicos, mas como uma ferramenta poderosa ao seu serviço.

6. Bibliografia

1. Cannon W. Organization for Physiological Homeostasis. *Physiol Rev.* 1929;IX(3):399-431.
2. Goldberger AL. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? *News Physiol Sci* [Internet]. 1991;6:87-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11537649>
3. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am* [Internet]. 1990 Feb;262(2):42-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2296715>
4. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Vol. 347, *Lancet.* 1996. p. 1312-4.
5. Peng C-K, Havlin S, Hausdorff JM, Mietus JE, Stanley HE, Goldberger AL. Fractal mechanisms and heart rate dynamics. *J Electrocardiol* [Internet]. 1995 Jan;28:59-65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073695800174>
6. Sugihara G, Allan W, Sobel D, Allan KD. Nonlinear control of heart rate variability in human infants. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1996 Mar 19;93(6):2608-13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerend>
7. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1998 Mar;31(3):593-601. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109797005548>
8. Naschitz JE, Itzhak R, Shaviv N, Khorshidi I, Sundick S, Isseroff H, et al. Assessment of cardiovascular reactivity by fractal and recurrence quantification analysis of heart rate and pulse transit time. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2003 Feb;17(2):111-8. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.jhh.1001517>
9. García-González MA, Fernández-Chimeno M, Capdevila L, Parrado E, Ramos-Castro J. An application of fractional differintegration to heart rate variability time series. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2013 Jul;111(1):33-40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169260713000618>

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

10. Goldberger AL, Peng C-K, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging* [Internet]. 2002 Jan;23(1):23-6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458001002664>
11. Captur G, Karperien AL, Hughes AD, Francis DP, Moon JC. The fractal heart - embracing mathematics in the cardiology clinic. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2016 Oct 6;14(1):56-64. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2016.161>
12. Castiglioni P, Merati G, Veicsteinas A, Parati G, Di Rienzo M. Influence of Autonomic Impairment on Blood-Pressure and Heart-Rate Scaling Structures. In: 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [Internet]. IEEE; 2006. p. 1446-9. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4462034/>
13. Costa M, Goldberger AL, Peng C-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E* [Internet]. 2005 Feb 18;71(2):21906. Available from: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.71.021906>
14. Costa M, Healey JA. Multiscale Entropy Analysis of Complex Heart Rate Dynamics: Discrimination of Age and Heart Failure Effects. *Comput Cardiol*. 2003;30:705-8.
15. Babloyantz A, Destexhe A. Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1986 May 1;83(10):3513-7. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.83.10.3513>
16. Rossler OE, Gotz F, Rossler R. Chaos in endocrinology. *Biophys J*. 1979;25.
17. Horgan J. Mandelbrot Set-To. *Sci Am* [Internet]. 1990;262(4). Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/mandelbrot-set-1990-horgan/>
18. Castiglioni P, Brambilla V, Brambilla L, Gualerzi M, Lazzeroni D, Coruzzi P. The fractal structure of cardiovascular beat-to-beat series described over a broad range of scales: Differences between blood pressure and heart rate, and the effect of gender. In: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) [Internet]. IEEE; 2015. p. 290-3. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7318357/>
19. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2015.

20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jul 14;37(27):2129-200. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw128>
21. Fonseca C, Brito D, Cernadas R, Ferreira J, Franco F, Rodrigues T, et al. For the improvement of Heart Failure treatment in Portugal - Consensus statement. *Rev Port Cardiol*. 2017 Jan;36(1):1-8.
22. Haykin S. *Neural Networks and Learning Machines*. Vol. 3, Pearson Prentice Hall New Jersey USA 936 pLinks. 2008. 906 p.
23. Anthony M, Bartlett PL. *Neural Network Learning* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. Available from: <http://ebooks.cambridge.org/ref/id/CBO9780511624216>

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

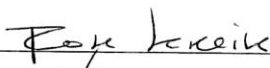
7. Anexos

Anexo 1 - Autorização para o estudo, do Conselho de Administração, do Centro Hospitalar da Cova da Beira

Anexo 2 - Declaração de responsabilidade e confidencialidade

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

20/01/2017
fuc

Parecer:	Despacho:					
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 94/2016 - "Análise da auto-semelhança de parâmetros circulatórios em doentes com choque séptico".						
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Gabinete de Investigação e Inovação	N.º 09/GII Data 20/01/2017					
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Márcio Carlos Serra Rodrigues, aluno de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Análise da auto-semelhança de parâmetros circulatórios em doentes com choque séptico", a realizar na Medicina Intensiva, na Unidade de Cuidados Intensivos deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º 05/2017, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>						
<table border="1"><tr><td>Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em 20/01/2017 Despacho Parecer</td></tr><tr><td>Presidente do C.A. - Director Clínico Dr. João José Casaleiro Alves</td></tr><tr><td>Vogal do C.A. Dr. Vítor Manuel Mendes de Mota</td></tr><tr><td>Vogal do C.A. Dr.ª Maria de Jesus Trocado Marques</td></tr><tr><td>Enfermeiro Director Enf. João José Carvalho Ramalhinho</td></tr></table>		Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em 20/01/2017 Despacho Parecer	Presidente do C.A. - Director Clínico Dr. João José Casaleiro Alves	Vogal do C.A. Dr. Vítor Manuel Mendes de Mota	Vogal do C.A. Dr.ª Maria de Jesus Trocado Marques	Enfermeiro Director Enf. João José Carvalho Ramalhinho
Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em 20/01/2017 Despacho Parecer						
Presidente do C.A. - Director Clínico Dr. João José Casaleiro Alves						
Vogal do C.A. Dr. Vítor Manuel Mendes de Mota						
Vogal do C.A. Dr.ª Maria de Jesus Trocado Marques						
Enfermeiro Director Enf. João José Carvalho Ramalhinho						

A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca,
pela análise da variabilidade da frequência cardíaca

Márcio Carlos Serra Rodrigues, investigador(a) do curso do Mestrado Integrado em Medicina, da Instituição Faculdade das Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declara:

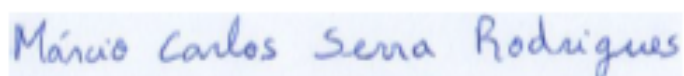
- Respeitar o direito de privacidade no que concerne a dados e factos cujo conhecimento lhe advenham da realização do estudo "A aplicabilidade das redes neuronais no prognóstico vital de doentes com insuficiência cardíaca, pela análise da variabilidade da frequência cardíaca", desenvolvido no Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE;
- Assumir que todas as informações e documentos a que tenha acesso, são de natureza estritamente confidencial, pelo que não fará uso dessas informações, nem as revelará a terceiros. Os dados serão unicamente utilizados para fins de investigação e de forma anónima;
- Não oferecer qualquer incentivo aos sujeitos investigados de forma a garantir a integridade da investigação;
- Garantir a confiabilidade, validade e resultados estatísticos da investigação.

Confirma ter conhecimento que:

- O Centro Hospitalar Cova da Beira é proprietário de quaisquer dados, documentos, conhecimento, informação, substâncias ou qualquer outra propriedade intelectual, que seja fornecida ao investigador para utilização no estudo ("propriedade intelectual de origem");
- O investigador terá direitos de publicação dos resultados do estudo;
- O investigador terá de fazer entrega ao Centro Hospitalar Cova da Beira de um exemplar do trabalho final.

Covilhã, 14 de Novembro de 2016

O investigador



Márcio Carlos Serra Rodrigues

