



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM URGÊNCIA**

ANDRÉIA BRITO SOUSA

**MODELO DE PREDIÇÃO DE FALHA TERAPÊUTICA EM PACIENTES
EM USO DE ANTIMICROBIANOS**

Vitória da Conquista - BA

2020

ANDRÉIA BRITO SOUSA

**MODELO DE PREDIÇÃO DE FALHA TERAPÊUTICA EM PACIENTES EM USO
DE ANTIMICROBIANOS**

Artigo científico apresentado como parte da avaliação final do Programa de Residência Multiprofissional em Urgência com ênfase em Farmácia Clínica do Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira da Universidade Federal da Bahia.

Orientador Prof. Dr. Sóstenes Mistro.

Vitória da Conquista - BA

2020

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUÇÃO.....	6
MÉTODOS.....	7
RESULTADOS	9
DISCUSSÃO.....	15
CONCLUSÃO	18
AGRADECIMENTOS	18
FINANCIAMENTO	18
REFERÊNCIAS	19

**MODELO DE PREDIÇÃO DE FALHA TERAPÊUTICA EM PACIENTES EM USO
DE ANTIMICROBIANOS**

Andréia Brito Sousa¹

E-mail: andreiabritosousa.94@gmail.com

Sóstenes Mistro¹

E-mail: smistro@gmail.com

¹ Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira, Universidade Federal
da Bahia, Vitória da Conquista, Brasil

Endereço para correspondência: Sóstenes Mistro.

Universidade Federal da Bahia, Campus Anísio Teixeira, Instituto Multidisciplinar em
Saúde. Rua Rio de Contas, 58, Quadra 17, Lote 58. Bairro: Candeias. CEP: 45.029-
094. Vitória da Conquista – Bahia, Brasil

RESUMO

Antecedentes: O rápido surgimento de cepas de microrganismos multirresistentes, tem sido associado principalmente ao uso indiscriminado dos antimicrobianos. Utilizar ferramentas baseadas em inteligência artificial que possam qualificar a tomada de decisões, pode subsidiar a prescrição de antimicrobianos, através do processamento de informações úteis para melhoria da qualidade do atendimento à pacientes internados por infecção.

Objetivo: Elaborar um modelo preditivo de falha terapêutica com antimicrobianos baseado em aprendizado de máquina, que possa ser utilizado em um sistema de suporte à decisão para a prescrição de antimicrobianos.

Métodos: Trata-se de um estudo de modelagem preditiva realizado a partir dos dados de uma coorte concorrente conduzida no serviço de emergência de um hospital brasileiro. Foram coletadas informações anteriores à hospitalização com os participantes e dados de evolução no internamento foram avaliados para definição da falha terapêutica, variável dependente do estudo. As variáveis que apresentaram p valor $\leq 0,200$ no teste de qui-quadrado com o desfecho de interesse foram incluídas no modelo. Comparou-se algoritmos de árvore de decisão, redes neurais e regressão logística pela técnica *hold out*. Para determinar o modelo de melhor acurácia, considerou-se o que atingiu exatidão mínima de 70% e o desempenho na AUC ROC.

Resultados: O banco de dados foi composto por 123 participantes. O modelo de melhor acurácia e capacidade discriminatória foi o de rede neural (exatidão: 75,9%; AUC ROC: 0,782).

Conclusão: O modelo preditivo obtido apresentou boa acurácia na predição de falha terapêutica para pacientes admitidos com diagnóstico ou suspeição de infecção bacteriana. A ampliação da base de dados deve melhorar a capacidade do modelo e possibilitar a criação de uma ferramenta de apoio à prescrição de antimicrobianos no serviço de emergência.

Palavras-chave: *Data mining*, Antimicrobianos, Infecções, Falha no tratamento.

ABSTRACT

Background: The rapid emergence of strains of multi-resistant microorganisms has been associated mainly with the indiscriminate use of antimicrobials. Using tools based on artificial intelligence that can qualify decision-making, can subsidize the prescription of antimicrobials, through the processing of useful information to improve the quality of care for patients hospitalized for infection.

Objective: Develop a predictive model of therapeutic failure with antimicrobials based on machine learning, which can be used in a decision support system for prescribing antimicrobials.

Methods: This is a predictive modeling study carried out using data from a competing cohort conducted in the emergency department of a Brazilian hospital. Information was collected prior to hospitalization with the participants and data on the evolution of hospitalization were evaluated to define the therapeutic failure, a dependent variable of the study. The variables that presented p value ≤ 0.200 in the chi-square test with the outcome of interest were included in the model. Decision tree algorithms, neural networks and logistic regression were compared using the hold out technique. To determine the model with the best accuracy, we considered the one that reached a minimum accuracy of 70% and the performance in the AUC ROC.

Results: The database was composed of 123 participants. The model with the best accuracy and discriminatory capacity was the neural network (accuracy: 75.9%; AUC ROC: 0.782).

Conclusion: The predictive model obtained showed good accuracy in predicting therapeutic failure for patients admitted with a diagnosis or suspicion of bacterial infection. The expansion of the database should improve the model's capacity and enable the creation of a tool to support the prescription of antimicrobials in the emergency department.

Keywords: Data mining, Antimicrobials, Infections, Treatment failure.

INTRODUÇÃO

Os sistemas de saúde em todo o mundo têm enfrentado uma verdadeira guerra contra o rápido surgimento de cepas de microrganismos multirresistentes [1,2]. Esse crescimento de resistência tem sido associado principalmente ao uso indiscriminado dos antimicrobianos [1,3]. A insuficiência de ferramentas de suporte diagnóstico e a dificuldade em identificar o espectro mais adequado de um antimicrobiano no tratamento de uma infecção, têm sido as principais barreiras na prescrição racional desses medicamentos [3]. O uso de algoritmos de predição ou inteligência artificial, baseados em grandes bases de dados, vem se mostrando útil em inúmeras áreas da saúde, como ferramentas de fácil aplicação, na qualificação da tomada de decisão [4], o que pode subsidiar a prescrição de antimicrobianos.

A identificação de fatores causais dos problemas de saúde tem sido estudada através de estudos epidemiológicos clássicos [5]. Para que os dados provenientes desses estudos sejam confiáveis é necessário, na maioria das vezes, um grande investimento financeiro e braçal dos pesquisadores no intuito de garantir, principalmente, números adequados de participantes [6]. Além do custo elevado, as associações epidemiológicas requerem ainda que pressupostos biológicos sejam demonstrados, o que torna o processamento das informações ainda mais complexo [6]. Alternativamente, o desenvolvimento de algoritmos complexos destinados às ferramentas de inteligência artificial, aliado à crescente facilidade de acesso a computadores de elevada capacidade de processamento para esses algoritmos, tem levado ao crescimento do uso de modelos preditivos nas investigações em saúde [5,7].

A construção de modelos de predição em medicina apresentam uma gama de aplicações possíveis, como a análise da eficácia de tratamentos, a otimização de processos em uma unidade hospitalar, relacionar os dados do estado de saúde do paciente com a qualificação da equipe assistencial, a análise da ocorrência de efeitos adversos e a prevenção de doenças e apoio diagnóstico [4]. A fim de oportunizar decisões terapêuticas mais eficientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), Schimidt et. Al (2018) criou um modelo para a predição de mortalidade em UTI com área sob a curva (AUC) acima de 0,80 em todas versões, superando o índice prognóstico Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) o que demonstra ser uma alternativa promissora na prática clínica [7]. Nascimento (2013) construiu e validou um modelo clínico preditivo capaz de identificar pacientes com

riscos diferentes de infecção ou colonização por microrganismos multidroga resistentes [8]. Esses e muitos outros estudos são exemplos da gama de aplicações dos modelos preditivos na área da saúde [5, 9, 10, 11,12].

A dificuldade de acesso a culturas com antibiogramas e as limitações dos métodos atualmente disponíveis faz com que a grande maioria das prescrições de antimicrobianos seja realizada de forma empírica [13]. Por sua vez, a prescrição empírica de antimicrobianos é um processo complexo que envolve a necessidade de um conjunto de conhecimentos, que devem ser atualizados continuamente, habilidades adquiridas com a experiência prática e informações epidemiológicas e específicas do paciente, as quais comumente não estão disponíveis ou são incompletas [13]. A dificuldade em reunir todos esses atributos está fortemente associada à prescrição inadequada dos antimicrobianos [3]. Dessa forma, diante da incerteza em relação ao risco de falha terapêutica, a opção pelo uso de medicamentos com espectro de ação excessivamente amplo ocorre frequentemente, o que produz grande impacto no surgimento de resistência bacteriana [14]. Portanto, o objetivo deste estudo foi elaborar um modelo preditivo de falha terapêutica com antimicrobianos, baseado em aprendizado de máquina, que possa ser utilizado em um sistema de suporte à decisão para a prescrição de antimicrobianos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de modelagem preditiva realizado a partir dos dados de uma coorte concorrente conduzida entre julho de 2019 a janeiro de 2020, no serviço de emergência de um hospital brasileiro.

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, tempo de internação > 24 horas, diagnóstico suspeito ou confirmado de infecção e prescrição de pelo menos um antimicrobiano durante a hospitalização. Os pacientes impossibilitados de responderem ao questionário e aqueles transferidos para outras unidades hospitalares, antes da disponibilidade de dados sobre a efetividade do tratamento, foram excluídos do estudo.

A presença de infecção foi definida através de um critério composto da manifestação dos seguintes sinais e sintomas: febre (temperatura $> 37,5^{\circ}\text{C}$); sudorese; alterações respiratórias (frequência, ritmo, sons respiratórios); sinais flogísticos (rubor, calor, dor, edema); disfunções orgânicas associadas a septicemia; definição do foco infeccioso (alterações radiológicas, culturas positivas); e alterações

laboratoriais (leucocitose ($> 15000/\text{mm}^3$); bastões elevados ($> 5\%$); proteína C-reativa elevada ($> 5\text{mg/dL}$)) [15].

A falha terapêutica foi avaliada através dos registros de exame físico, disfunção orgânica, ampliação do espectro antimicrobiano, exames laboratoriais e de imagem. Os pacientes que apresentarem persistência da infecção, deterioração das condições clínicas ou morte foram definidos como falha terapêutica [16].

A identificação dos pacientes candidatos à inclusão no estudo foi realizada através de busca ativa diária nos registros do serviço de emergência. Àqueles que concordaram em participar do estudo, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foi elaborado um questionário online na plataforma *Kobotoolbox* [17], que foi utilizado para extração dos dados em prontuário e para a entrevista com os pacientes. A coleta dos dados foi realizada através do aplicativo *KoBoCollect v1.23.3k* para Android, em tablets da marca Samsung, modelo TAB-E de 7". A fim de garantir homogeneidade dos dados, a equipe de coleta foi treinada para a utilização do instrumento. Os dados coletados estão resumidos no quadro 1.

Quadro 1. Potenciais variáveis coletadas para a construção do modelo preditivo.

Dados Coletados em Entrevista	Dados Coletados em Prontuário
Idade	Sítio de infecção
Sexo	Prescrição de antimicrobianos
Origem	Tempo de terapia antimicrobiana
Cor	Tipo de tratamento (empírico/cultura)
Estado civil	Necessidade de ampliação do espectro
Anos de estudo	Exames laboratoriais
Peso	Exames de imagem
Altura	Registros de sinais vitais
Comorbidades	Tempo de internação
Sintomas	
Uso de antimicrobianos antes da infecção atual	
Uso de antimicrobianos na infecção atual antes da internação	

As análises foram realizadas com o auxílio dos softwares IBM SPSS Statistics 24.0 e IBM SPSS Modeler 18.2 (faculty licence). O processo analítico foi dividido em quatro etapas:

1. Auditoria dos dados – Nesta etapa, foram aplicadas técnicas para eliminação de problemas nos dados que pudessem influenciar nos resultados dos algoritmos utilizados e, assim, descartar dados vazios e conjuntos de dados inconsistentes.

2. Transformação dos dados – Os dados foram transformados para adequação da sua utilização em cada algoritmo. Para tanto, foram aplicadas as técnicas de suavização, agrupamento, redução, generalização, e criação de novos atributos, conforme necessário.

3. Seleção dos dados – As variáveis de desfecho clínico foram incluídas em análises bivariadas com as variáveis consideradas como possíveis preditores, definidos através de uma avaliação crítica da equipe de análise dos dados. As variáveis que apresentaram p-valor $\leq 0,200$ na análise bivariada foram selecionadas para a inclusão nos testes dos modelos preditivos.

4. Mineração dos dados – Na fase de mineração dos dados, algoritmos de árvore de decisão, redes neurais e regressão logística foram testadas para a identificação do modelo com a melhor acurácia preditiva. Nessa etapa foi utilizada a técnica do *hold out*, que subdivide o banco de dados em dois conjuntos, na proporção 70:30. O primeiro grupo foi utilizado como conjunto de treinamento, com o qual o modelo foi construído; e o segundo grupo de dados foi utilizado como conjunto de testes, com o qual o modelo construído foi testado. Em seguida, foi realizada a validação do mesmo.

Ao término do treino e validação, foi considerado como uma versão inicial confiável do modelo, quando este atingiu uma taxa de acertos mínima de 70%. O desempenho do modelo obtido foi avaliado através da área sob a curva AUC ROC (Receiver Operating Characteristics).

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos local sob número do CAAE 13636919.0.0000.5556.

RESULTADOS

No período avaliado, foram incluídos 127 participantes, dos quais 4 foram excluídos por terem evadido a unidade de emergência antes da obtenção de dados suficientes para a determinação do desfecho. Na tabela 1 encontram-se descritas as principais características da população incluída no estudo.

Tabela 1. Características dos pacientes hospitalizados por processo infeccioso, entre julho de 2019 a janeiro de 2020.

Características	N	(%)
Faixa etária		
Adulto Jovem (≤ 29 anos)	12	9,8
Adulto (30 – 59 anos)	30	24,4
Idoso (≥ 60 anos)	81	65,9
Sexo		
Feminino	68	55,3
Masculino	55	44,7
Cor		
Preta	13	10,6
Branca	13	10,6
Amarela	8	6,5
Parda	82	66,7
Sem declaração	7	5,7
Estado Civil		
Casado	53	43,1
Solteiro	53	43,1
Viúvo	15	12,2
Sem informação	2	1,6
Anos de Estudo		
0	43	35,0
1 – 4 anos	24	19,5
5 – 8 anos	17	13,8
9 – 12 anos	17	13,8
≥ 13 anos	6	4,9
Sem informação	16	13,0
Comorbidades		
Hipertensão	63	51,2
Diabetes	52	42,3
Hipotireoidismo	5	4,1
Dislipidemia	7	5,7
Doença Arterial Obstrutiva Periférica	17	13,8
Insuficiência Cardíaca Congestiva	12	9,8
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2	1,6
Tabagismo	22	17,9
Etilismo	5	4,1
DRC Não Dialítica	9	7,3
DRC Dialítica	6	4,9

Os dados relacionados à causa de hospitalização encontram-se descritos na tabela 2. Parte dos participantes tiveram mais de um sítio de infecção envolvido.

Tabela 2. Dados relacionados ao motivo da internação dos pacientes hospitalizados por processo infeccioso, entre julho de 2019 a janeiro de 2020.

Características	N	(%)
Sintomas		
Febre	37	30,1
Dispneia	21	17,1
Dor	56	45,5
Lesão Epitelial	56	45,5
Tosse	9	7,3
Edema	12	9,8
Início dos Sintomas até a Internação		
1 a 5 dias	18	14,6
6 a 10 dias	20	16,3
11 a 15 dias	18	14,6
16 a 20 dias	5	4,1
21 a 29 dias	23	18,7
1 a 2 meses	13	10,6
3 a 5 meses	15	12,2
6 meses ou mais	11	8,9
Procurou Atendimento Anterior	95	77,2
Sítio de Infecção		
Vias Aéreas Superiores	4	3,3
Vias Aéreas Inferiores	22	17,9
Sistema Nervoso Central	1	0,8
Trato Urinário	7	5,7
Trato Digestivo	11	8,9
Tecido Epitelial	75	61,0
Tecido Ósseo	16	13,0
Sem Foco Definido	2	1,6
Foco Abdominal	5	4,1
Infecção de Fístula de Diálise	4	3,3

Na etapa analítica, foi criada uma nova variável de desfecho, definida como “desfecho negativo”. A essa variável dicotômica, foram atribuídas as respostas “desfecho negativo” = sim se pelo menos umas das variáveis a seguir tiveram resposta = sim: 1. Necessidade de ampliação do espectro antimicrobiano sem sucesso terapêutico; 2. Piora clínica; 3. Piora laboratorial; 4. Piora radiológica; ou 5. Óbito e “desfecho negativo” = não se todas as variáveis citadas tiveram resposta = não.

A tabela 3 apresenta os resultados das análises bivariadas entre as variáveis preditoras e o “desfecho negativo”.

Tabela 3. Análise de Associação das Variáveis independentes *versus* Desfecho negativo dos pacientes hospitalizados por processo infeccioso, entre julho de 2019 a janeiro de 2020.

	N	(%)	Desfecho negativo		
			Não	Sim	P
Faixa Etária					
Adulto Jovem (≤ 29 anos)	12	9,8	12	0	0,039
Adulto (30 – 59 anos)	30	24,4	28	2	
Idoso (≥ 60 anos)	81	65,9	63	18	
Sexo					
Feminino	68	55,3	60	8	0,133
Masculino	55	44,7	43	12	
Cor da Pele					
Preta	13	10,6	12	1	0,043
Branca	13	10,6	11	2	
Amarela	8	6,5	4	4	
Parda	82	66,7	71	11	
Sem informação	7	5,7			
Estado Civil					
Casado	53	43,1	43	10	0,102
Solteiro	53	43,1	49	4	
Viúvo	15	12,2	11	4	
Sem informação	2	1,6			
Anos de Estudo					
0	43	35,0	37	6	0,189
1 – 4 anos	24	19,5	17	7	
5 – 8 anos	17	13,8	15	2	
9 – 12 anos	17	13,8	16	1	
≥ 13 anos	6	4,9	6	0	
Sem informação	16	13,0			
Índice de massa corpórea					
Adequado	11	8,9	11	0	0,269
Sobrepeso	6	4,9	5	1	
Obesidade I	4	3,2	4	0	
Sem informação	102	83,0			
Presença de Comorbidades					
Doenças cardiovasculares e diabetes	102	83,0	83	19	0,117
Doenças endocrinológicas	82	66,7	67	15	0,388
Doença renal crônica	5	4,0	5	0	0,314
Uso de drogas lícitas	15	12,2	6	9	0,000
	24	19,5	19	5	0,499

Continua

Continuação Tabela 3. Análise de Associação das Variáveis independentes *versus* Desfecho negativo dos pacientes hospitalizados por processo infeccioso, entre julho de 2019 a janeiro de 2020.

	N	(%)	Desfecho negativo		
			Não	Sim	P
Uso prévio de Antimicrobianos ^a					
Penicilinas	4	3,2	4	0	0,370
Quinolonas	3	2,4	3	0	0,440
Cefalosporinas 1 ^a geração	3	2,4	3	0	0,440
Azitromicina	1	0,8	1	0	0,659
Sulfametoxazol-trimetropim	1	0,8	1	0	0,659
Tetraciclina	1	0,8	1	0	0,659
Uso atual de Antimicrobianos ^b					
Penicilinas	16	13,0	13	3	0,676
Quinolonas	18	14,6	17	1	0,214
Cefalosporinas 1 ^a geração	7	5,7	7	0	0,247
Cefalosporinas 3 ^a geração	6	4,9	6	0	0,286
Antimicrobiano de Amplo espectro	4	3,2	2	2	0,049
Azitromicina	3	2,4	3	0	0,457
Clindamicina	8	6,5	8	0	0,214
Sulfametoxazol-trimetropim	1	0,8	1	0	0,670
Tetraciclina	1	0,8	1	0	0,670
Sítio de Infecção					
Vias aéreas superiores	4	3,2	3	1	0,630
Vias aéreas inferiores	22	17,9	15	7	0,029
Sistema nervoso central	1	0,8	1	0	0,658
Trato urinário	6	4,9	5	2	0,363
Trato digestivo	11	8,9	10	1	0,499
Tecido epitelial	75	61,0	63	12	0,922
Tecido ósseo	16	13,0	14	2	0,662
Foco definido	2	1,6	1	1	0,192
Foco abdominal	5	4,0	5	0	0,314
Fístula dialítica	4	3,2	3	1	0,630

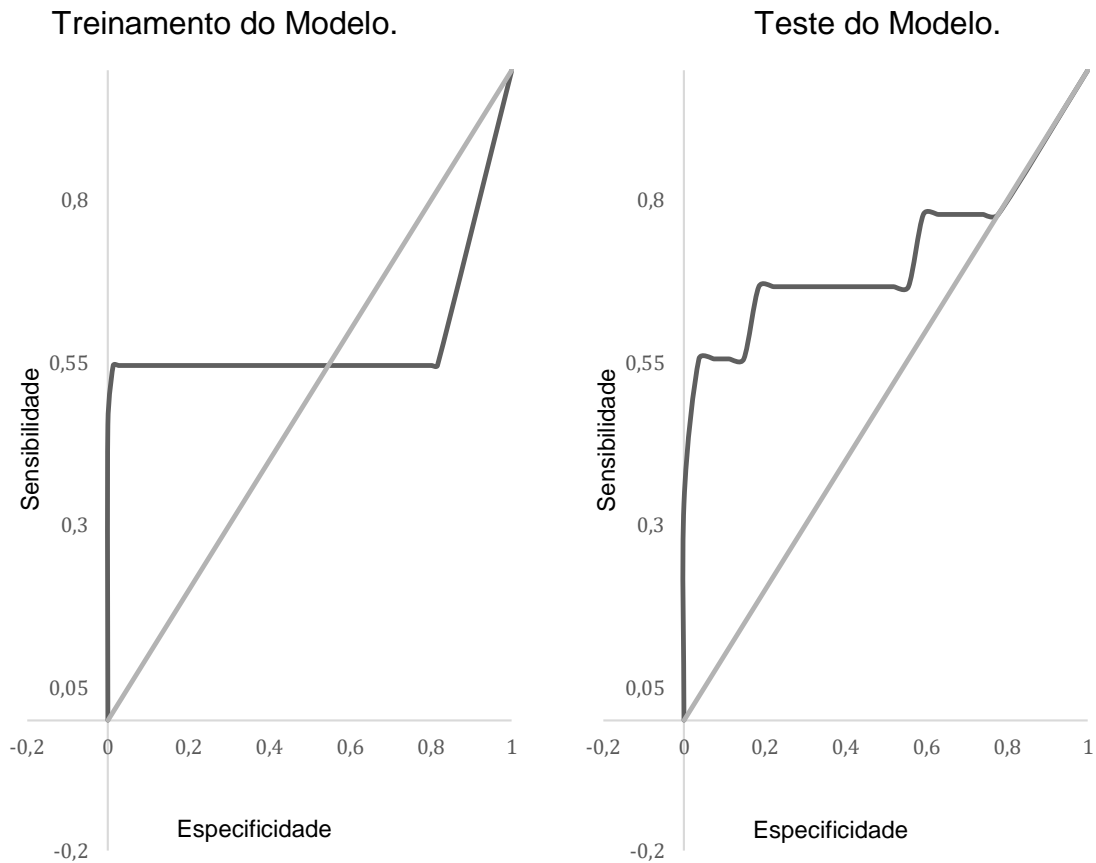
^a Refere-se ao uso de antimicrobiano em algum momento da vida, antes do problema atual;

^b Refere-se ao uso de antimicrobiano após início do problema atual até a admissão.

Entre os algoritmos testados na etapa de modelagem, foram selecionados um algoritmo de árvore de decisão, um de rede neural e um de regressão logística. Na tabela 4 encontram-se descritas as principais características dos modelos criados com cada algoritmo e na Figura 1 estão representadas as curvas ROC do modelo baseado no algoritmo de rede neural.

Tabela 4. Características dos modelos preditivos criados.

Modelo	Exatidão (%)	Área sob a curva (AUC)
Árvore de decisão	77,778	0,722
Rede Neural	75,9	0,782
Regressão logística	63,889	0,626

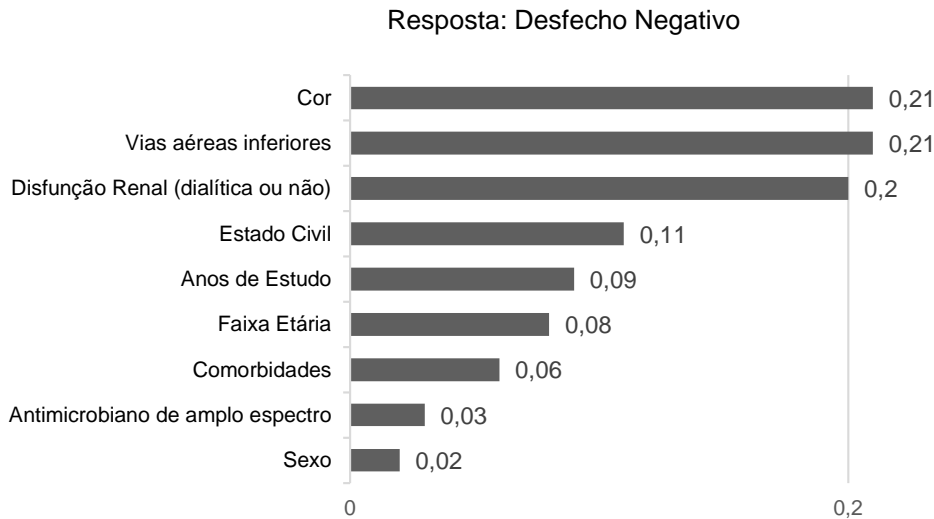
Figura 1. Curvas ROC do modelo baseado no algoritmo de rede neural.

A capacidade de detecção do modelo está descrita na matriz de confusão apresentada na tabela 5.

Tabela 5. Matriz de Confusão para o Desfecho Negativo no Modelo Preditivo de Rede Neural.

Observado	Previsto	
	SIM	NÃO
SIM	98,4%	1,6%
NÃO	16,7%	83,3%

A importância da influência que cada preditor exerce no desfecho está representado no gráfico 1.

Gráfico 1. Importância de cada Preditor para o Modelo de Rede Neural.

DISCUSSÃO

No presente estudo, nós demonstramos o desempenho de uma técnica específica de modelagem preditiva que foi capaz de prever o risco de falha terapêutica do tratamento antimicrobiano iniciado em um serviço de emergência. A partir desse tipo de modelo, é possível elaborar ferramentas de suporte à decisão clínica que melhorem a qualidade do atendimento e subsidiem o planejamento de ações do serviço de emergência da instituição.

A prescrição de um antimicrobiano adequado à condição clínica do paciente é sempre um desafio para o médico. Se o profissional escolhe um medicamento com espectro muito estreito, há um risco elevado de falha terapêutica, o que pode resultar na necessidade de uso de outros antimicrobianos, aumento do tempo de hospitalização e dos custos inerentes a estadia, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, ou mesmo na morte do paciente. Por outro lado, o uso de um antimicrobiano com espectro de ação excessivamente amplo, eleva significativamente a chance de surgimento de cepas de microrganismos multirresistentes. O desafio está na necessidade de reunião e na interpretação de um conjunto de informações clínicas e epidemiológicas que possam dar suporte à tomada de decisão. A complexidade desse processo torna-o pouco efetivo, principalmente em unidades de emergência, onde o tempo de resposta é crucial para o bom resultado e a sobrecarga usual de trabalho atual como um fator impeditivo para sua aplicação. Dessa forma, a utilização de ferramentas menos complexas e mais assertivas devem

possibilitar uma tomada de decisão mais ágil e assertiva, com a produção de melhores desfechos clínicos e econômicos para os sistemas de saúde.

Oriundos das pesquisas de mercado e do contínuo monitoramento produzidos pelas grandes empresas de tecnologia, os algoritmos de modelagem preditiva são capazes de detectar padrões de comportamento existentes entre variáveis que não exercem influência explícita, mas que podem prever determinados comportamentos através das interações quando avaliadas em conjunto, o que não é observado quando analisadas isoladamente [7]. Esse tipo de abordagem propicia a utilização de grandes conjuntos de dados já disponíveis e a associação de dados de diferentes bases, através de técnicas de mineração, amplamente conhecida como “*data mining*” e seu uso tem crescido nas pesquisas em saúde, em especial para o desenvolvimento de ferramentas de suporte à decisão clínica.

A ampla disponibilidade de grandes bases de dados tem propiciado o rápido crescimento da aplicação da inteligência artificial em diversas áreas do conhecimento, o que tem colaborado para a simplificação de inúmeros processos. Com isso, tem sido possível reduzir o tempo de resposta e aumentar as taxas de acerto nas tomadas de decisão, sem a necessidade de estudos grandes e dispendiosos. Na área da saúde, sua aplicação tem se disseminado rapidamente, através de ferramentas de suporte a decisão clínica ou mesmo de diagnóstico, com resultados promissores. Assim, a possibilidade de criar um modelo de predição, baseado em inteligência artificial, que dê suporte à escolha racional de um antimicrobiano, pode ajudar a mitigar o rápido crescimento da resistência bacteriana, um problema crescente em todo o mundo e ainda sem perspectiva de solução.

Após ampla revisão da literatura, não identificamos estudos de modelagem que tenham avaliado modelos para prever as características que influenciam na falha terapêutica dos pacientes com infecção, assim como nenhum estudo com essa metodologia foi realizado na instituição. A grande densidade de dados que o hospital oferece associado a facilidade e agilidade da criação de modelos de predição demonstra que a construção de modelos preditivos pode ser feita por profissionais de saúde no próprio ambiente hospitalar e com pouco treinamento, para a melhoria dos processos de saúde. Essas vantagens reforçam o potencial da metodologia aplicada em associação ao conhecimento clínico de profissionais de saúde e espera-se que este estudo estimule a elaboração de trabalhos em diversos segmentos da área da saúde, de forma a gerar conhecimentos que possam otimizar suas próprias atividades.

O modelo preditivo deste estudo apresentou um bom desempenho em detectar os verdadeiros positivos, o que lhe confere uma sensibilidade aumentada. Esta característica foi crucial para a escolha do modelo, em vista da relevância clínica atribuída ao desfecho avaliado, uma vez que a falha terapêutica pode ser considerada como um dos cenários mais negativos na condução de um paciente atendido em uma unidade de emergência com uma infecção.

Além do alto desempenho preditivo (AUC ROC 0,782), a habilidade de adaptação e aprendizagem do modelo de rede neural possibilita a inclusão de novas variáveis na camada de entrada para auxiliar na predição [18]. Assim, o aumento da amostra do banco de dados poderá detectar novos potenciais preditores a serem incluídos no algoritmo e tal ação representará apenas mais uma entrada a ser considerada no mesmo modelo, sem a necessidade de maiores tratamentos.

As variáveis mais importantes para o modelo preditivo criado foram cor, infecção do trato respiratório inferior e disfunção renal. Ser pardo foi preditor para falha terapêutica, porém a distribuição desproporcional entre as categorias da variável pode estar exercendo influência no resultado. Assim, o aumento do tamanho do banco de dados poderá anular a influência da distribuição anormal da variável. Em relação ao sítio de infecção trato respiratório inferior, a necessidade de escalonamento da terapia antimicrobiana ocorreu na quase totalidade dos pacientes que evoluíram a óbito. Com isso, a escolha adequada do esquema terapêutico deve ser definido com maior grau de certeza logo na admissão, visto que a introdução de um esquema inadequado está fortemente associado a desfechos desfavoráveis nessa população. A disfunção renal crônica (dialítica ou não) foi o terceiro preditor em importância dentro do modelo. Assim, estratégias devem ser definidas para otimizar a terapia antimicrobiana desses pacientes, como: avaliar o risco do ajuste da dose com base na taxa de filtração glomerular [16]; considerar os princípios farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) para obter terapias antimicrobianas otimizadas [14, 19]; preferir antimicrobianos de metabolismo não renal; ou, se possível, acompanhar o nível sérico quando o antibiótico de metabolismo renal for indispensável.

Por considerar as características locais, o modelo apresentado pode fornecer informações úteis para proporcionar melhor qualidade das tomadas de decisões clínicas no intuito de reduzir o risco de falha terapêutica com o uso de antimicrobianos. O aumento do banco de dados e conseqüente maior treinamento do modelo poderá proporcionar a criação de uma ferramenta que auxilie a prescrição de antimicrobianos

no serviço de emergência, afim de garantir o uso de antimicrobianos de forma mais racional, reduzir o uso desnecessário de antimicrobianos de amplo espectro e consequente risco de cepas de bactérias multirresistentes.

A principal limitação do estudo foi a impossibilidade do esgotamento da capacidade preditora do modelo ocasionado pelo tamanho reduzido da amostra preliminar. Assim, o aumento do banco de dados será necessário para melhor treinamento do modelo, aumento da capacidade de predição e consequente aumento da exatidão do método para guiar decisões de certeza limitada, através da revelação de estruturas e assimilação dos conhecimentos minerados.

CONCLUSÃO

Um modelo preditivo, baseado em um algoritmo de rede neural artificial, apresentou boa acurácia na predição de falha terapêutica para pacientes admitidos em uma unidade de emergência, com diagnóstico ou suspeição de infecção bacteriana. A ampliação da base de dados deve melhorar a capacidade do modelo, com aumento da sua confiabilidade, o que possibilitaria a criação de uma ferramenta simples de apoio à prescrição de antimicrobianos no serviço de emergência.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Augusto Novais, Wendy Gomes, Maykelle Evangelista e Jamile Almeida pelas contribuições indispensáveis para a execução desse projeto.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Resistência micorbiana WHO [homepage na Internet]. Factsheet on Antibiotic Resistance World Health Organization. 2018 [citado 18 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acessado em 04 maio 2019.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília: 2017.
3. Abrantes PM, Magalhães SMS, Acúrcio FA, Sakurai E. The quality of antibiotics prescription in public health services of Belo Horizonte, MG. *Ciência & Saúde Coletiva* 2008; 13(Sup):711-720.
4. da Costa Côrtes S, Porcaro RM, Lifschitz S. Mineração de dados – funcionalidades, técnicas e abordagens. PUC – Rio: 2002.
5. Motta DN, Beraldo PSS, De Moraes SAS. Modelos de predição de mortalidade em pacientes queimados. In: Anais do VIII Congresso Brasileiro de Informática em Saúde; 2002 set 29 – out 02; Natal, RN. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; 2002. P.1-4.
6. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia básica*. 2. Ed. São Paulo: Livraria Santos Editora Com. Imp. Ltda; 2006. P. 133-144.
7. Schimidt DBM, Silva DB, da Costa CA; Righi RR. Um Modelo de Predição de Mortalidade em Unidades de Terapia Intensiva Baseado em Deep Learning. In: Anais do 18º Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde; 2018 jan; Natal, RN. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação; 2018. P. 1-12. <https://doi.org/10.5753/sbcas.2018.3677>
8. Nascimento PVFS. Desenvolvimento de um modelo de predição clínica para infecção-colonização por bactérias multidroga resistentes em um hospital geral. São Paulo. Tese [Doutorado em Saúde Coletiva] – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2013.
9. Silva EA, dos Anjos UU, Nogueira JA. Predictive model to the tuberculosis treatment abandonment. *Saúde Debaete* 2014 abr-jun;38(101):200-09. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-1104.20140018>
10. Meyer A, Zverinski D, Pfahringer B, Kempfert J, Kuehne T, Sündermann SH, et al. Machine learning for real-time prediction of complications in critical care: a retrospective study. *Lancet Respir Med* 2018 set;1-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30300-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30300-X)
11. Nascimento EO, Costa RG, Oliveira LN. Artificial neural networks applied in the correlation between dengue deaths, self-medication and abiotic factors in

Goiânia-Goiás. Scientia Plena 2017;13(3):1-16.
<http://dx.doi.org/10.14808/sci.plena.2017.039902>

12. Simões PP. Caracterização e Predição da Mortalidade Materna em Municípios da Região Metropolitana do Rio de Janeiro no Período de 2000 – 2002. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em Engenharia Biomédica] – Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008.
13. Farias TS. Utilização de antimicrobianos em pacientes hospitalizados. Campina Grande. Tese [Mestrado em Saúde Coletiva] Universidade Estadual da Paraíba; 2007.
14. Ministério da Saúde. Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana. Brasília: Editora MS; 2010.
15. Martinez R, Figueiredo JFC. Diagnosis and empirical treatment of acute bacterial infections. Medicina 2003 abr-dez;36:345-50.
<https://10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p345-350>
16. Camargo MS, Mistro S, Oliveira MG, Passos LCS. Association between increased mortality rate and antibiotic dose adjustment in intensive care unit patients with renal impairment. Eur J Clin Pharmacol 2018 out:75(1):119-26.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-018-2565-7>
17. KoBoToolbox. Harvard Humanitarian Initiative. Cambridge, USA [homepage na internet]. <https://kf.kobotoolbox.org/> . Acessado em Março 2019 – Fevereiro 2020.
18. Roitman VL. Um Modelo Computacional de Redes Neurais para Predição do Índice de Desemprego Aberto. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em Ciências em Engenharia Civil] – Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2001.
19. Honore PM, Jacobs R, de Waele E, Spapen HD. Applying pharmacokinetic/ pharmacodynamic principles for optimizing antimicrobial therapy during continuous renal replacement therapy. Anaesthesiology Intensive Ther 2017;49(5):412–18.