

Juliana de Camargo Vieira

Elaboração de modelo preditivo de
mortalidade de pacientes com sepse com base
em coorte retrospectiva

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências
Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Francisco Garcia Soriano

São Paulo

2023

Juliana de Camargo Vieira

Elaboração de modelo preditivo de
mortalidade de pacientes com sepse com base
em coorte retrospectiva

Versão Corrigida

(Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências
Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Francisco Garcia Soriano

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vieira, Juliana de Camargo

Elaboração de modelo preditivo de mortalidade de
pacientes com sepse com base em coorte
retrospectiva / Juliana de Camargo Vieira. -- São
Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Processos Imunes e Infecciosos.
Orientador: Francisco Garcia Soriano.

Descritores: 1.Sepse 2.Modelagem 3.Predição
4.Mortalidade extra-hospitalar 5.Aprendizado de
máquina 6.Máquina de vetores de suporte 7.Algoritmo
florestas aleatórias

USP/FM/DBD-150/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Ao meu anjo, Pedro, que tornou essa tese possível.

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos ao professor Francisco Soriano por ter me permitido e apoiado no redirecionamento desta tese.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Resumo

Vieira JC. *Elaboração de modelo preditivo de mortalidade de pacientes com sepse com base em coorte retrospectiva [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Sepse é uma disfunção orgânica causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção (Singer et al. 2016) com alta mortalidade (Rudd et al. 2020) cujo diagnóstico é feito pelo escore da pontuação sequencial de avaliação de falência orgânica (SOFA). Intervenções realizadas nos pacientes sépticos em momentos oportunos resultam em menor morbimortalidade e menor tempo de hospitalização (Barwise et al. 2016; Seymour et al. 2017). Para melhorar o atendimento ao paciente séptico e evitar o agravamento da doença é importante o desenvolvimento de modelos não enviesados e preditivos e sistemas de apoio a tomada de decisões para que estas sejam mais direcionadas e eficientes (Bulgarelli et al. 2020). Alguns modelos tentam prever mortalidade em tempo real e obtêm área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC) de até 0.920 quando usam aprendizado de máquina (ML) (Johnson e Mark 2017). Outros modelos trabalham na predição do diagnóstico de sepse em tempo real e em modelos de aprendizado de máquina obtêm AUROC entre 0.680 e 0,990. Métodos: Usando dados do MIMIC IV, selecionamos pacientes no momento em que apresentam escore SOFA ≥ 2 e suspeita de infecção. Filtramos dados referentes às 48 posteriores a esse momento e por meio de algoritmos de ML avaliamos parâmetros que podem ser preditivos de mortalidade geral e mortalidade extra-hospitalar. Resultados: O experimento (i) com todos variáveis que apresentavam menos de 10 % de dados faltantes obteve AUROC entre 0.66 e 0.74 (floresta aleatória). O experimento (ii) com variáveis importantes na sepse, obteve AUROC entre 0.62 e 0.72. O experimento (iii) com as variáveis com melhor desempenho individual obteve AUROC de 0.74 na predição de mortalidade extra hospitalar. O experimento (iv) com as variáveis do experimento iii e valores de

CD4 e CD8, obteve AUROC de 0.93 na predição de mortalidade extra hospitalar. O experimento (v) com as variáveis com a razão CD4/CD8, obteve AUROC de 0.96 na predição de mortalidade extra hospitalar. Conclusões: O uso de variáveis coletadas rotineiramente podem contribuir para a construção e melhora da probabilidade de acerto de modelos que predizem mortalidade de pacientes com sepse, especialmente se incluir variáveis imunes como CD4 e CD8.

Palavras-chave: Sepse. Modelagem. Predição. Mortalidade extra-hospitalar. Aprendizado de máquina. Máquina de vetores de suporte. Algoritmo florestas aleatórias.

Abstract

Vieira JC. *Elaboration of a mortality predictive model of septic patients based on a retrospective cohort*. [tesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: Sepsis is an organ dysfunction caused by a dysregulated host response to an infection (Singer et al. 2016) with high mortality (Rudd et al. 2020) whose diagnosis is made by the score in the sequential organ failure assessment (SOFA). Interventions made on septic patients at appropriate times result in less morbidity and mortality and shorter hospital stays (Barwise et al. 2016; Seymour et al. 2017). In order to improve care for septic patients and prevent the disease from worsening, it is important to develop unbiased and predictive models and decision support systems to make them more directed and efficient (Bulgarelli et al. 2020). Some models try to predict mortality in real time and obtain area under the receiver operating characteristic (AUROC) up to 0.920 when using machine learning (ML) (Johnson and Mark 2017). Other models work in the prediction of the diagnosis of sepsis in real time and in machine learning models obtain AUROC between 0.680 and 0.990. Methods: Using MIMIC data, we selected patients at the moment they have a SOFA score ≥ 2 and suspicion of infection. We obtained the data from 48 hours after that moment and through ML algorithms we evaluated parameters that can be predictive of mortality and out-of-hospital mortality. Results: The experiment (i) with all variables that had less than 10% of missing data obtained AUROC between 0.66 and 0.74 (random forest). Experiment (ii) with important variables in sepsis, obtained AUROC between 0.62 and 0.72. Experiment (iii) with the variables with the best individual performance obtained an AUROC of 0.74 in predicting out-of-hospital mortality. Experiment (iv) with the variables of experiment iii and CD4 and CD8 values obtained an AUROC of 0.93 in predicting out-of-hospital mortality. Experiment (v) with CD4/CD8 ratio obtained an AUROC of 0.96 in predicting out-of-hospital

mortality. Conclusions: The use of routinely collected variables can contribute to the construction and improvement of the probability of success of models that predict mortality in patients with sepsis, especially if they include immune variables such as CD4 and CD8.

Keywords: Sepsis. Modeling. Mortality prediction. Out-of-hospital mortality. Machine learning. Support vector machine. Random forest.

Sumário

	iii
Agradecimentos	iv
Normalização adotada	v
Resumo	vi
Abstract	viii
Introdução	1
Sepse	1
Modelos	4
Algoritmos	7
Justificativa do trabalho	12
Objetivos	13
Geral	13
Específicos	13
Materiais e métodos	14
Dados	14
Resultados	20
Experimento 1	22
Experimento 2	26
Experimento 3	29
Experimento 4	32
Experimento 5	33

Discussão	36
Conclusões	40
Apêndice A - Medicamentos selecionados para análise de suspeita de infecção	41
Apêndice B - Seleção de parâmetros de regularização	42
Apêndice C - Experimento 1	90
Apêndice D - Experimento 2	93
Apêndice E - AUROC individual	96
Apêndice F - Experimento 3	97
Apêndice G - Experimento 4	100
Apêndice H - Experimento 5	102
Referências	104

Lista de Figuras

1	Curva ROC. Figura de Gavin Hackeling, 2014	6
2	Curva sigmoide da RL	8
3	Hiperplano plotado no SVM Figura de Nascimento et al. 2009	9
4	Árvore de decisão	10
5	Curvas ROC do experimento 1.	24
6	Curvas ROC do experimento 2.	27
7	Curvas ROC do experimento 3.	30
8	Curvas ROC do experimento 4.	33
9	Curvas ROC do experimento 5.	34
10	Regressão logística - código utilizado para determinar o valor de lambda.	42
11	Experimento 1 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.2.	42
12	Experimento 1 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	43
13	Experimento 1 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.	43
14	Experimento 1 - grupo D - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.	44
15	Experimento 1 - grupo E - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	44
16	Experimento 1 - grupo F - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	45
17	Experimento 2 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	45
18	Experimento 2 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.	46

19	Experimento 2 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.03.	46
20	Experimento 2 - grupo D - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	47
21	Experimento 2 - grupo E - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.	47
22	Experimento 2 - grupo F - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.	48
23	Experimento 3 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	48
24	Experimento 3 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	49
25	Experimento 3 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	49
26	Experimento 3 - grupo D - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.	50
27	Experimento 3 - grupo E - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.	50
28	Experimento 3 - grupo F - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.03.	51
29	Experimento 4 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.	51
30	Experimento 4 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.05.	52
31	Experimento 4 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.03.	52
32	Experimento 5 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.	53

33	Experimento 5 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.18.	53
34	Experimento 5 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.04.	54
35	Máquina de vetores de suporte - código utilizado par determinar o valor de lambda.	54
36	Experimento 1 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.01.	55
37	Experimento 1 - grupo B - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.01.	55
38	Experimento 1 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.08.	56
39	Experimento 1 - grupo D - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.19.	56
40	Experimento 1 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.15.	57
41	Experimento 1 - grupo F - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.11.	57
42	Experimento 2 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.02.	58
43	Experimento 2 - grupo B - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.03	58
44	Experimento 2 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.11.	59
45	Experimento 2 - grupo D - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.07.	59
46	Experimento 2 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.02.	60

47	Experimento 2 - grupo F - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.09.	60
48	Experimento 3 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.1.	61
49	Experimento 3 - grupo B - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.04.	61
50	Experimento 3 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.1.	62
51	Experimento 3 - grupo D - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.04.	62
52	Experimento 3 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.15.	63
53	Experimento 3 - grupo F - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.01.	63
54	Experimento 4 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.03.	64
55	Experimento 4 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.1.	64
56	Experimento 4 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.13.	65
57	Experimento 5 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.11.	65
58	Experimento 5 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.16.	66
59	Experimento 5 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.17.	66
60	Naïve Bayes - Código utilizado para determinar o valor da suavização de Laplace.	67
61	Experimento 1 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	67

62	Experimento 1 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	68
63	Experimento 1 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	68
64	Experimento 1 - grupo D - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	68
65	Experimento 1 - grupo E - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	69
66	Experimento 1 - grupo F - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 1.	69
67	Experimento 2 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	69
68	Experimento 2 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	70
69	Experimento 2 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	70
70	Experimento 2 - grupo D - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.75.	71
71	Experimento 2 - grupo E - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	71
72	Experimento 2 - grupo F - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	72
73	Experimento 3 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	72
74	Experimento 3 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	73
75	Experimento 3 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	73
76	Experimento 3 - grupo D - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	74
77	Experimento 3 - grupo E - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	74
78	Experimento 3 - grupo F - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	75
79	Experimento 4 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	75
80	Experimento 4 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	76
81	Experimento 4 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	76
82	Experimento 5 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	77
83	Experimento 5 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	77
84	Experimento 5 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.	78
85	Floresta aleatória - código utilizado para determinar o número de árvores.	78
86	Experimento 1 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 250.	79
87	Experimento 1 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 300.	79

88	Experimento 1 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.	79
89	Experimento 1 - grupo D - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.	80
90	Experimento 1 - grupo E - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 250.	80
91	Experimento 1 - grupo F - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.	81
92	Experimento 2 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.	81
93	Experimento 2 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 250.	81
94	Experimento 2 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 200.	82
95	Experimento 2 - grupo D - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.	82
96	Experimento 2 - grupo E - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 50.	83
97	Experimento 2 - grupo F - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 300.	83
98	Experimento 3 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.	83
99	Experimento 3 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.	84
100	Experimento 3 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.	84
101	Experimento 3 - grupo D - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.	85
102	Experimento 3 - grupo E - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.	85

103	Experimento 3 - grupo F - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 50.	86
104	Experimento 4 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 250.	86
105	Experimento 4 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 50.	87
106	Experimento 4 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.	87
107	Experimento 5 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 350.	88
108	Experimento 5 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.	88
109	Experimento 5 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.	89

Lista de Tabelas

1	Pontuação de avaliação de insuficiência orgânica sequencial - Escore SOFA	3
2	Dados utilizados na análise inicial	21
3	Grupo de pacientes do experimento 1	23
4	Resultado dos melhores algoritmos do experimento 1	25
5	Grupo de pacientes do experimento 2	26
6	Resultado dos melhores algoritmos do experimento 2	28
7	Grupo de pacientes do experimento 3	29
8	Resultado dos melhores algoritmos do experimento 3	31
9	Grupo de pacientes do experimento 4	32
10	Resultado dos melhores algoritmos do experimento 4	33
11	Resultado dos melhores algoritmos do experimento 5	34
12	AUROC da regressão logística considerando apenas CD4, CD8 ou CD4/CD	35

13	Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo A	90
14	Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo B	90
15	Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo C	91
16	Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo D	91
17	Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo E	92
18	Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo F	92
19	Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo A	93
20	Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo B	93
21	Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo C	94
22	Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo D	94
23	Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo E	95
24	Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo F	95
25	AUROC individual na regressão logística sem regularização	96
26	Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo A	97
27	Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo B	97
28	Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo C	98
29	Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo D	98
30	Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo E	99
31	Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo F	99
32	Resultado dos algoritmos do experimento 4 para o grupo A	100
33	Resultado dos algoritmos do experimento 4 para o grupo B	100
34	Resultado dos algoritmos do experimento 4 para o grupo C	101
35	Resultado dos algoritmos do experimento 5 para o grupo A	102
36	Resultado dos algoritmos do experimento 5 para o grupo B	102
37	Resultado dos algoritmos do experimento 5 para o grupo C	103

Introdução

Sepse

Sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção (Singer et al. 2016), podendo chegar ao choque séptico ¹. Ela é um problema de grande interesse da saúde pública pelas altas taxas de incidência e morbimortalidade às quais está associada. Em maio de 2017 uma resolução da Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a considerá-la prioridade, tendo como foco a melhora na prevenção, diagnóstico e manejo da doença (Reinhart et al. 2017).

Conforme os conhecimentos da fisiopatologia da sepsis progrediram, os critérios utilizados para definição de caso foram se alterando. Não há um exame diagnóstico que identifique a sepsis, mas o diagnóstico é feito pela suspeita de infecção e sinais clínicos que avaliam a disfunção orgânica. Hoje, a disfunção orgânica é calculada pelo aumento (≥ 2) na pontuação de avaliação de insuficiência orgânica sequencial (*sequential organ failure assessment; SOFA*); a maior pontuação está relacionada com pior prognóstico e aumento de mortalidade (Singer et al. 2016).

A rápida identificação do diagnóstico de sepsis é importante para o sucesso do tratamento. A abordagem inicial para tratar o paciente séptico inclui a administração de antibióticos de largo espectro, hemocultura (para determinar o agente microbiano responsável e especificar a medicação utilizada), medição do nível de lactato (e remedição se for maior que 2 mmol/L) e se houver hipotensão, a reposição volêmica e se esta se manter, administração de vasopressores (Levy et al. 2018).

A sepsis é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade no mundo, mas por não ser a causa inicial, não faz parte de estimativas como o estudo de

¹Nesta situação o paciente encontra-se hipotenso e com nível de lactato elevado. Mesmo com a reposição volêmica ainda necessita de vasopressores

carga de doença global (*global burden of disease*; GBD). Um estudo de Rudd et al. (2020) fez a estimativa da incidência e mortalidade da sepse em 195 países usando dados do GBD de 2017; foram 48,9 milhões de casos e 11 milhões de mortes decorrentes de sepse, equivalente a 19,7% das mortes daquele ano. Destas mortes, 46,4% tiveram uma origem não infecciosa e a origem infecciosa mais comum foram as infecções respiratórias.

A mortalidade da sepse varia, sendo menor em países mais desenvolvidos e maior nos menos desenvolvidos. No Brasil, a mortalidade da sepse em unidades de tratamento intensivo é de 55,7% (Machado et al. 2017). Por ser a maior responsável pela morbidade e mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI) de adultos e estar associada a altos custos (nos Estados Unidos chega a 24 bilhões de dólares anualmente), é importante que o manejo do paciente seja mais eficiente e o diagnóstico seja feito o mais cedo possível. Apesar dos avanços, a doença ainda carece de uma terapia direcionada (Deutschman et al. 2014; Hotchkiss et al. 2016). Entretanto mesmo o tratamento padrão, que inclui antibióticos de amplo espectro e vasopressores, não é encontrado em muitas unidades de saúde (Taniguchi et al. 2019).

A sepse pode afetar todos os órgãos, sendo mais comuns disfunções neurológicas (estado mental alterado), pulmonar (hipoxemia), cardiovascular (choque), renal (oligúria e/ou aumento da concentração de creatina), hematológico (plaquetopenia) e hepático (hiperbilirrubinemia) (Singer et al. 2016). O SOFA, utilizado para a classificação dos pacientes, está descrito abaixo:

Tabela 1: Pontuação de avaliação de insuficiência orgânica sequencial - Escore SOFA

Órgão/Sistema	Escore SOFA				
	0	1	2	3	4
Respiratório, PO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) com assistência respiratória	< 100 (13.3) com assistência respiratória
Coagulação, Plaquetas, 10 ³ mm	≥150	< 150	< 100	< 50	< 20
Fígado, Bilirrubina, mg/dL	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12.0
Cardiovascular	PAM 70mmHg	PAM < 70mmHg	Dopamina < 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina 5.1-15 ou epinefrina ≤0.1 ou norepinefrina ≤0.1	Dopamina ≥15 ou epinefrina ≥0.1 ou norepinefrina ≥0.1
Sistema Nervoso Central, Escala Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal, Creatinina, mg/dL. Urina, mL/d	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 < 500	> 5.0 < 200

Catecolaminas são dadas em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por ao menos 1 hora. FiO₂ é a fração de oxigênio inspirado; PAM é a pressão arterial média; PO₂ é a pressão parcial de oxigênio.

A sepsé é uma emergência médica de fisiopatologia complexa; ela é causada por uma resposta imune exacerbada a um processo infeccioso que pode levar à disfunção de órgãos-alvo e morte. A resposta imune sofre alterações drásticas durante esse processo; ela é caracterizada pela inflamação sistêmica intensa seguida por uma resposta anti-inflamatória que pode se tornar imunossupressora (Hotchkiss et al. 2016). A resposta inicial pró-inflamatória é resultado da ativação de monócitos, macrófagos e neutrófilos, células do sistema imune inato que reconhecem tanto os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) presentes em bactérias, fungos e vírus quanto os padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) por meio dos receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs). Com isso, o fator de transcrição nuclear κB é translocado para o núcleo e passa a estimular a expressão de genes de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas 1β (IL- 1β), IL-12, IL-18. Além disso, ocorre ativação do sistema complemento, cascatas de coagulação e endotélio vascular. Essa atividade pró-inflamatória ajuda a combater a infecção, mas quando é excessiva, pode levar ao dano em diversos órgãos (van der Poll et al. 2017).

Essa resposta pró-inflamatória é balanceada pela liberação de mediadores anti-inflamatórios; inicialmente essa atividade tem efeitos defensivos mas que podem se tornar deletérios se persistirem ao longo do tempo. Com isso, ocorre redução na atividade do sistema imune, levando à imunossupressão, que é uma dificuldade em combater infecções primárias e menor resistência à aquisição de infecções secundárias (Delano et al. 2016).

A imunossupressão envolve tanto o sistema imune inato quanto o adaptativo e é caracterizada pela exaustão de linfócitos e reprogramação das células apresentadoras de antígenos. Nesta fase ocorre apoptose de linfócitos T CD4+, T CD8+, B e de células dendríticas (DC). Os pacientes que morrem em decorrência da sepse apresentam no baço linfócitos T que produzem menos IFN γ e TNF (Boomer et al. 2011) e maior expressão de PD1 (proteína de morte celular programada/programmed cell death 1) no sangue periférico (Liu et al. 2017).

Embora seja uma doença de alta complexidade, é possível modelá-la matematicamente através de funções que captam marcadores clínicos importantes na evolução da resposta inflamatória sistêmica e progressão da doença. É um modelo que viabiliza a simulação de cenários complexos e intervenções da prática clínica (McDaniel et al. 2019).

Modelos

Os pacientes de UTI's são pacientes graves que devem ser monitorados por uma equipe multiprofissional para permitir que intervenções sejam realizadas assim que alterações fisiológicas são identificadas, evitando um desfecho fatal. As decisões nas UTI's são tomadas com base em dados amplos coletados dos pacientes como sinais vitais, medicação, exames laboratoriais. Quando as intervenções são realizadas em momentos adequados, obtêm-se melhores resultados, menor morbimortalidade e menor tempo de hospitalização (Barwise et al. 2016; Seymour et al. 2017).

A tecnologia hoje permite a coleta e armazenamento de grande volume de dados (*big data*) e com o aprendizado de máquinas, a medicina guiada por dados tem ganhado espaço. Entretanto sistemas de apoio a tomada de decisões ainda não fazem parte da prática clínica. Para melhorar o atendimento ao paciente séptico e evitar o agravamento da doença é importante o desenvolvimento de modelos não enviesados e preditivos. O desenvolvimento e melhoria de sistemas de apoio à tomada de decisões permite que o tratamento intensivo gere resultados melhores ao prever a evolução clínica do paciente e avaliação das intervenções que melhorariam seu tratamento, permitindo que as decisões sejam mais direcionadas e eficientes (Bulgarelli et al. 2020).

Repositórios de informações em saúde ² de pacientes críticos podem ser utilizados em estudos epidemiológicos e de modelagem preditiva. No Brasil, o EpiMed é uma base de dados de pacientes com estadias em UTI's que permite avaliar o desempenho das UTI's, compará-las e prever indicadores (Zampieri et al. 2017). Este sistema é voltado à gestão hospitalar e análise epidemiológica e não ao tratamento individualizado dos pacientes.

A métrica estatística do quão bom o modelo é em distinguir os grupos pode ser feita calculando a área sob a curva característica de operação do receptor (*receiver operating characteristic; ROC*)(AUROC). A curva ROC mostra o quão bom um modelo é em diferenciar entre duas coisas (no caso deste trabalho, a mortalidade). A AUROC reduz a curva ROC a um único valor, que representa o desempenho do algoritmo, variando de 0 a 1. Quanto mais próximo de 1, melhor o desempenho. Embora a AUROC seja um bom parâmetro para discriminar o modelo, é necessário que ele seja calibrado; a média de suas previsões deve corresponder às frequências observadas.

²Australian and New Zealand Intensive Care Society, Intensive Care National Audit & Research Center, Netherlands Intensive Care Evaluation, APACHE Outcomes, Medical Information Mart for Intensive Care

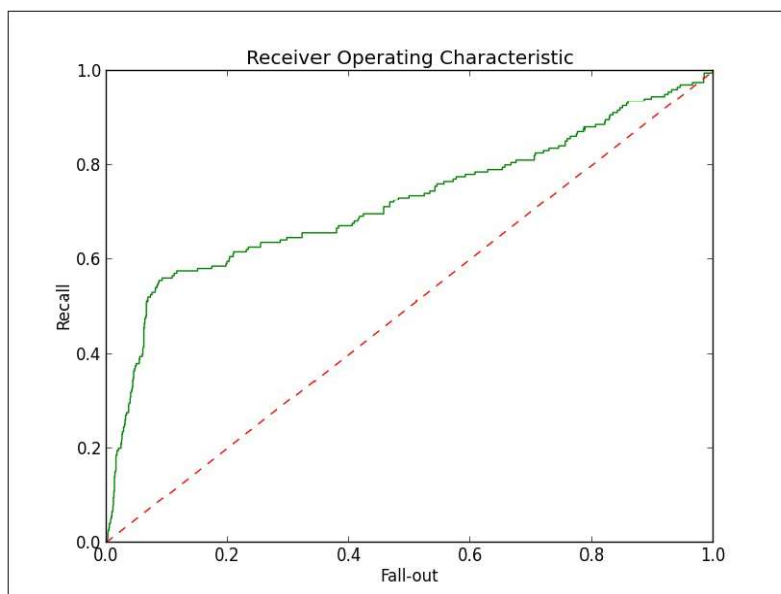


Figura 1: **Curva ROC**. Figura de Gavin Hackeling, 2014

Alguns modelos disponíveis na literatura tentam prever mortalidade em tempo real; tanto os dados utilizados quanto as abordagens são distintos, mas conseguem AUROC's semelhantes. Um modelo de árvore obteve um AUROC de 0.860 (Johnson et al. 2012) Um modelo que usou uma versão anterior do MIMIC obteve uma AUROC de 0.885 ao fazer uma regressão logística (Hug e Szolovits 2009). Um outro modelo que também usou dados de uma versão anterior do MIMIC obteve uma AUROC de 0.866 (Caballero e Akella 2015). Um modelo com processos de Dirichlet chegou em uma AUROC de 0.82 (Lehman et al. 2012). Um modelo que usou um processo Gaussiano *multitask* obteve um AUROC de 0,812 (Ghassemi et al. 2014). Um modelo que usou dados de uma versão anterior do MIMIC fez a modelagem por aprendizado de máquina (*gradient boosting*) e obteve uma AUROC de 0.920 (Johnson e Mark 2018).

Outros modelos trabalham na predição do diagnóstico de sepse em tempo real e por meio de modelos de aprendizado de máquina podem prever com precisão (AUROC entre 0.680 e 0,990) que o paciente terá sepse. Conforme revisado por Fleuren et al., diversos destes estudos usaram dados do MIMIC (Guillén et al. 2015, Henry et al. 2015, Calvert et al. 2016, Desautels et al. 2016, Kam et al. 2017,

Nemati et al. 2018, Wang et al. 2018, Scherpf et al. 2019). Porém para que ocorra a aplicação de algoritmos na prática clínica são necessários mais estudos pois os realizados até o momento apresentam resultados conflitantes (Shimabukuro et al. 2017; Topiwala et al. 2019).

Algoritmos

A análise de dados complexos e de grande volume pode ser feita por aprendizado de máquinas (*machine learning*; ML), um método que automatiza a construção de modelos analíticos ao induzir hipóteses à partir da experiência passada. ML usa algoritmos para entender o modelo e conseguir prever novos valores. As técnicas de ML podem ser divididas em aprendizado supervisionado, não supervisionado e aprendizagem por reforço. O aprendizado supervisionado ocorre quando as entradas são informadas, por exemplo: é fornecida uma imagem e a informação sobre o que ela representa. A aprendizagem não supervisionada não informa o significado da entrada, e por meio de semelhanças o algoritmo descobre as saídas. A aprendizagem por reforço utiliza tentativa e erro para encontrar uma solução, por meio de recompensas ou penalidades pelas ações que executa.

Neste trabalho, usamos dados rotulados ³ e a abordagem é de aprendizado supervisionado (Rhys 2020). Como nossa variável de saída é categórica, vamos utilizar algoritmos de classificação. Os algoritmos de ML utilizados foram: regressão logística (RL), máquina de vetores de suporte (*support vector machine*; SVM), aumento de gradiente (*gradient boosting machine*, GBM), naïve Bayes (NB) e floresta aleatória (*random forest*; RF). Os dados disponíveis foram divididos em dois subconjuntos: 70% são de treinamento e 30% de avaliação. Os dados de treinamento servem para treinar os modelos a verem padrões e os dados de avaliação mostram a qualidade preditiva do modelo.

³Nós informamos como é cada entrada.

A RL é um modelo de classificação binário que estima a probabilidade de uma das respostas com base em variáveis preditoras. É semelhante à regressão linear mas a variável de saída é categórica; usando uma combinação linear ela aplica uma função sigmoide que permite dizer se uma variável aumenta a probabilidade de um dos desfechos binários (Rhys 2020). Este trabalho tem como variável dependente a mortalidade dos pacientes ⁴.

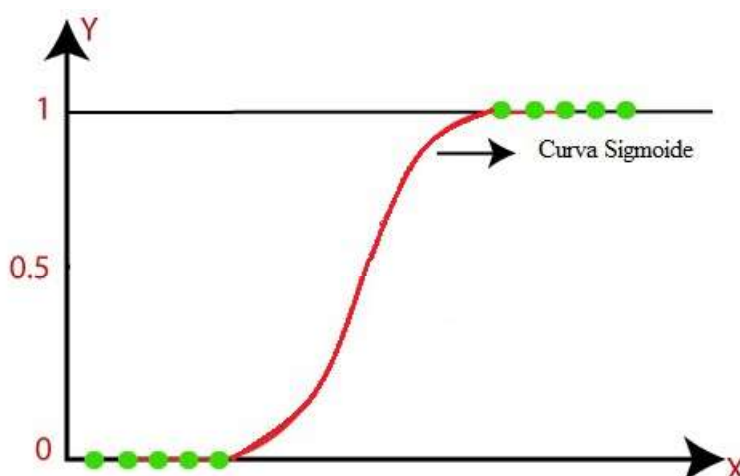


Figura 2: Curva sigmoide da RL

SVM é um algoritmo que pode ser usado para classificação ou regressão e mostra qual fronteira melhor segrega duas classes. Nele os dados são plotados como um ponto no espaço n-dimensional e é executada a classificação para encontrar o hiperplano que melhor diferencia as duas classes. Este algoritmo tenta maximizar a margem entre o hiperplano e os pontos de dados mais próximos de cada classe (são os vetores de suporte) para reduzir o erro de generalização e melhorar o desempenho do classificador (Huang et al. 2018).

⁴A variável 'morte' é binária; ou o paciente morreu ou não morreu de acordo com os dados disponíveis.

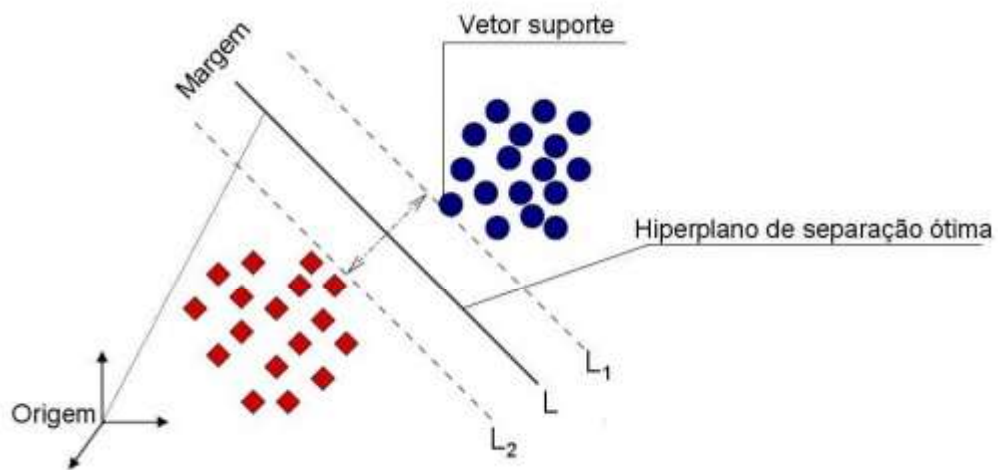


Figura 3: **Hiperplano plotado no SVM** Figura de Nascimento et al. 2009

Tanto RF quanto GBM são algoritmos baseados em árvores de decisão. Árvores são estruturas de dados que se originam no nó de decisão raiz e se ramificam em outros nós de decisão ou folhas (nós que não dão origem a outros nós). A árvore armazena regras e os seus nós são as decisões a serem tomadas. É base para algoritmos de aprendizagem não supervisionada e análise não-paramétrica (Rhys 2020).

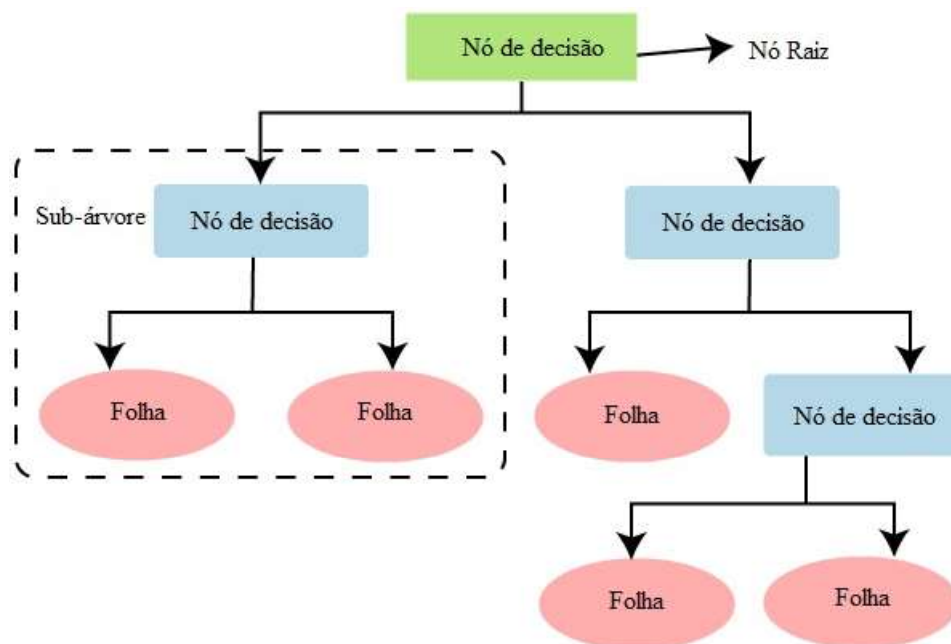


Figura 4: **Árvore de decisão**

O GBM combina modelos de aprendizado "fracos" para formar um modelo de aprendizagem "forte". Os modelos subsequentes são combinados aos anteriores para minimizar os erros da predição; minimizando o erro, os modelos subsequentes vão favorecendo a classificação correta e melhor predição (Rhys 2020).

O NB baseia-se no teorema de Bayes é um classificador probabilístico baseado na aplicação do teorema de Bayes com suposições de independência fortes (naïve). É um classificador probabilístico que atribui uma distribuição de probabilidade aos resultados possíveis (no caso desta tese, o desfecho mortalidade). Ele informa a a probabilidade de morte ou sobrevivência (Kanber, 2018).

RF é um método em que modelos são treinados em conjuntos de dados de treinamento e suas saídas são combinadas para determinar a saída final. Nesta técnica, múltiplas árvores de decisão são criadas e seus resultados combinados geram a saída final. A criação das árvores é estocástica e com bootstrap⁵. É um algoritmo capaz de lidar com dados em grandes volumes e com muitas dimensões;

⁵Ocorre reposição da amostragem.

identifica, dentre as muitas variáveis de entrada, quais são mais significativas (Nielsen 2019).

Justificativa do trabalho

Um modelo preditor de mortalidade para pacientes com sepse pode contribuir para melhora do manejo e aperfeiçoamento dos tratamentos oferecidos a estes pacientes, permitindo um melhor prognóstico. Os modelos existentes na literatura não são específicos para pacientes com sepse e não predizem mortalidade extra-hospitalar. Nosso objetivo é elaborar um modelo preditivo com base em aprendizado supervisionado, analisando diferentes algoritmos e parâmetros coletados na UTI.

Objetivos

Geral

Elaborar um modelo preditivo de mortalidade para pacientes com sepse com base em dados laboratoriais e sinais vitais registrados rotineiramente na UTI utilizando algoritmos de aprendizado de máquina.

Específicos

Traçar um perfil epidemiológico dos pacientes sépticos de UTI, descrevendo os parâmetros: idade, sexo, mortalidade intra e extra-hospitalar.

Elaborar um modelo preditivo de mortalidade utilizando dados obtidos 48 horas após o diagnóstico de sepse e considerando mortalidade extra-hospitalar (até 90 dias da alta). Vamos comparar as técnicas de (i) regressão logística, (ii) máquina de vetores de suporte, naïve Bayes (iii), floresta aleatória (iv) e aumento de gradiente (v).

Materiais e métodos

Dados

Registros de saúde digitais permitem realizar análises epidemiológicas e modelagem preditiva. Os dados utilizados neste trabalho são oriundos da versão 2.0 (Johnson et al. 2020), publicada em junho de 2022, do Centro de Informação Médica para Terapia Intensiva (*The Medical Information Mart for Intensive Care; MIMIC-IV*), um banco de dados aberto⁶ que se destina a apoiar pesquisas na área de saúde. Ele foi obtido à partir de dois sistemas de banco de dados hospitalares: um sistema para todo o hospital e um sistema de informações específico da UTI.

O MIMIC-IV abriga dados de mais de 60 mil pacientes reais hospitalizados entre 2008 e 2019 no *Beth Israel Deaconess Medical Center*, um centro médico em Boston, Massachusetts, Estados Unidos. Ele contém informações abrangentes para cada paciente enquanto eles estavam no hospital: idade, sexo, ano de internação, diagnósticos, resultados laboratoriais, medicação, sinais vitais, exames microbiológicos. A versão do MIMIC-IV utilizada neste estudo possui dados sobre mortalidade extra-hospitalar obtidos de registros de óbito estaduais.

A criação do MIMIC-IV foi realizada em três etapas: aquisição, preparação e desidentificação. Os dados dos pacientes internados no pronto-socorro ou em UTIs do centro médico foram extraídos de seus respectivos bancos de dados para criação de uma lista mestra. Para facilitar a análise retrospectiva estes dados foram reorganizados em menos tabelas, desnormalizadas e sem trilhas de auditorias. Por último, os dados dos pacientes foram desidentificados; foi feita substituição por códigos aleatórios para os pacientes, hospitalizações e estadias na UTI e as datas foram alteradas, sendo apenas uma mudança atribuída para cada paciente, de forma que os dados de um único paciente são internamente

⁶Está disponível em <https://physionet.org/content/mimiciv/0.4/texto>. (Goldberger et al.) Para obter acesso é necessário se credenciar e apresentar aprovação no curso "Data or Specimens Only Research" do CITI (*Collaborative Institutional Training Initiative*).

consistentes⁷

Os dados estão divididos em dois módulos, (i) *'Hosp'*, que contém dados demográficos, admissões e transferências dentro do hospital al[em de dados adquiridos dos prontuários eletrônicos do hospital como dados laboratoriais, microbiológicos, medicações; (iii) *'ICU'*, que têm dados do sistema de informações da UTI, como administrações de medicamentos, dados de ventilação, temperatura, sinais vitais.

Tratamento dos dados

O grupo do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (*Massachusetts Institute of Technology*; MIT) responsável pelo banco de dados disponibiliza alguns códigos/*queries* em SQL⁸ para o manejo inicial dos dados. Como o R possibilita uma melhor análise estatística, as *queries* foram adaptadas, sofreram algumas correções e modificações necessárias intrínsecas à própria linguagem. Por conta de dados faltantes, algumas simplificações foram necessárias: O banco de dados tem muitas informações, mas elas estão dispersas e rarefeitas por estadia na UTI (*stay_id*) no tempo; com isso se faz necessário um preenchimento de dados faltantes.

O tratamento inicial dos dados objetivou a seleção dos pacientes no momento em que apresentam um score SOFA ≥ 2 e suspeita de infecção na UTI. A suspeita de infecção avaliou o uso de medicamentos antibióticos e/ou antifúngicos e o resultado de exames microbiológicos durante a estadia na UTI. Foi realizada uma seleção de medicamentos antibióticos e antifúngicos (apêndice A) e foram excluídas soluções base como salina. Para garantir dados apenas com os medicamentos que agiram de forma sistêmica, foram excluídos aqueles utilizados por

⁷Cada paciente recebeu aleatoriamente um ano base chamado *'anchor_year'* que se relaciona a um intervalo de anos, o *'anchor_year_group'*. A idade *'anchor_age'* é a idade do paciente no *'anchor_year'*. Por exemplo, se um paciente tem um *'anchor_year'* de 2153, *'anchor_year_group'* de 2008-2010 e um *'anchor_age'* de 60, significa que o ano 2153 corresponde para este paciente a um dos anos 2008, 2009 ou 2010 e que em um destes anos ele tinha 60 anos de idade.

⁸As *queries* estão no Github e podem ser acessados em <https://github.com/MIT-LCP>

vias tópica, ouvidos, olhos ou em forma de cremes e géis.

Para classificar se havia ou não suspeita de infecção foi avaliado o uso de antibiótico/antifúngicos em duas condições: (i) 24 horas antes de um resultado positivo em exame de cultura microbiológico e (ii) 72 horas após o resultado positivo em exame de cultura microbiológico.

O score SOFA foi calculado com dados dos pacientes a cada hora de estadia na UTI.⁹

O score SOFA foi calculado usando valores relacionados ao sistema respiratório, coagulação, fígado, sistema cardiovascular, sistema nervoso central e sistema renal. Para o sistema respiratório, calculamos parâmetros relacionados à ventilação do paciente: fluxo de oxigênio, fluxo de oxigênio em assistência respiratória não invasiva (*bi-level positive airway pressure ventilation*; BiPAP, *continuous positive airway pressure therapy*; CPAP e o ventilador Hamilton (DuoPaP, NIV, NIV-ST)), fluxo de oxigênio em assistência respiratória invasiva, se o paciente está ou não traqueostomizado, taxa de fluxo, taxa respiratória (total e espontânea), volume por minuto, volume corrente (definido, observado, espontâneo), pressão positiva ao final da expiração (PEEP), pressão de platô, fração inspirada de oxigênio. Para os casos em que a razão entre a PO₂ e a FiO₂ (em mmHg) foi menor que 100 e o paciente estava em assistência respiratória, foi atribuído 4 pontos; quando a razão foi menor que 200 e o paciente estava em assistência respiratória, foi atribuído 3 pontos; quando a razão foi menor que 300, foi atribuído 2 pontos¹⁰; quando a razão foi menor que 400, foi atribuído 1 ponto; pacientes com razão acima deste valor não pontuaram.

A coagulação avaliou a quantidade de plaquetas em 10³mm. Pacientes com menos de 20 receberam 4 pontos, pacientes com menos de 50 receberam 3

⁹Variáveis usadas para calcular o SOFA e as tabelas originais onde foram encontradas: GCS, MAP, FiO₂, ventilação - "physionet-data.mimic_icu.charthevents"
Creatinina, bilirrubina, FiO₂, PaO₂, plaquetas - "physionet-data.mimic_icu.labevents"
Dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina - "physionet-data.mimic_icu.inpoutevents"
Output de urina - "physionet-data.mimic_icu.outpoutevents"

¹⁰Tanto para pacientes em assistência respiratória quando os que não estavam

pontos, pacientes com menos de 100 receberam 2 pontos e pacientes com menos de 150 receberam 1 ponto.

O fígado foi avaliado através da quantificação em mg/dL de bilirrubina. Pacientes com bilirrubina maior ou igual a 12 receberam 4 pontos, pacientes com bilirrubina maior ou igual a 6 receberam 3 pontos, pacientes com bilirrubina maior ou igual a 2 receberam 2 pontos e pacientes com bilirrubina maior ou igual a 1,2 receberam 1 pontos.

A pontuação para o sistema cardiovascular foi realizada avaliando a pressão arterial média e as catecolaminas dopamina, dobutamina, epinefrina e norepinefrina. Pacientes com dopamina maior que 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou epinefrina maior que 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ou norepinefrina maior que 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ receberam 4 pontos. Pacientes com dopamina maior que 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou epinefrina menor ou igual a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou norepinefrina menor ou igual a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ receberam 3 pontos. Pacientes com dopamina menor que 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou dobutamina maior que 0 receberam 2 pontos. E os pacientes com pressão arterial média menor que 70 mmHg receberam 1 ponto.

O sistema nervoso central foi avaliado pela escala de Glasgow, que avaliou a resposta verbal, motora e dos olhos. O score referente à resposta verbal de pacientes em assistência respiratória foi estabelecido como 0. Pacientes com score maior ou igual a 13 e menor ou igual a 14, receberam 1 ponto; pacientes com score maior ou igual a 10 e menor ou igual a 12, receberam 2 pontos; pacientes com score maior ou igual a 6 e menor ou igual a 9 receberam 3 pontos; pacientes com score menor que 6 receberam 4 pontos. Pacientes sedados ou foram classificados na escala como '15' e não receberam pontos ou receberam a pontuação referente ao período anterior à sedação.

O sistema renal foi avaliado pelo nível de creatinina em mg/dL e o *output* de urina em mL/d. A creatinina sérica basal para cada paciente foi calculada distinguindo apenas o gênero (masculino e feminino) mas sem levar em consideração a raça. Para casos em que o menor valor na admissão hospitalar foi normal ($< 1,1$),

este foi considerado o valor basal. Para pacientes com doenças renais crônicas o valor basal foi o menor valor na admissão (mesmo em alguns casos sendo alto). Para outros casos o valor foi estimado usando a equação MDDR (Estimativa da taxa de filtração glomerular do *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ¹¹. Pacientes com creatinina maior ou igual a 5 ou *output* de urina menor que 200 receberam 4 pontos; pacientes com creatinina maior ou igual a 3,5 e menor que 5 ou pacientes com *output* de urina menor que 500 receberam 3 pontos; pacientes com creatinina maior ou igual a 2 e menor que 3,5 receberam 2 pontos e pacientes com creatinina maior que 1,2 e menor que 2 receberam 1 ponto.

A somatória de pontos atribuídos a cada um dos sistemas (respiratório, coagulação, fígado, cardiovascular, nervoso e renal) gerou o score SOFA máximo das últimas 24 horas. Em caso de dados faltantes, a pontuação atribuída foi de 0 pontos. Este foi o único momento que ocorreu imputação de dados. Esta imputação foi no formato *updown*, isto é, se para um paciente havia um valor de um determinado parâmetro na hora X mas a hora seguinte não tinha informação, o valor foi "repetido" para a hora seguinte.

População

Os pacientes analisados foram os selecionados no tratamento dos dados, isto é, os pacientes que tiveram SOFA ≥ 2 e suspeita de infecção na UTI - diagnóstico de sepse.

Critérios de inclusão

Após o tratamento inicial dos dados, foram selecionados os pacientes com 18 anos ou mais. O cálculo da idade real dos pacientes no momento de internação, foi feito somando a idade '*anchor_age*' com o ano de admissão no hospital e subtraindo o '*anchor_year*'.

¹¹ $186 \times \text{creatinina} \pm 1,154 \times \text{idade} \pm 0,203 \times 0,742$ (se do gênero feminino).

Análise de dados

Foram utilizados dados dos pacientes selecionados nas 48 horas posteriores ao diagnóstico de sepse. As análises foram realizadas a nível de internação na UTI (`stay_id`); há participantes que tiveram múltiplas internações na UTI e portanto são considerados múltiplas vezes. Verificamos a possibilidade de utilizar dados anteriores ao diagnóstico de sepse porém a taxa de dados faltantes era muito elevada.

As análises foram realizadas em seis grupos:

- (A) Todos os pacientes com ao menos 18 anos, incluindo óbito hospitalar e extra-hospitalar (até 90 dias da alta);
- (B) Pacientes com ao menos 18 anos e em caso de mortalidade, que ela tenha ocorrido em até 90 dias após a alta hospitalar;
- (C) Pacientes adultos com idade entre 18-60 anos, incluindo óbito hospitalar e extra-hospitalar (até 90 dias da alta);
- (D) Pacientes adultos com idade entre 18-60 anos e em caso de mortalidade, que ela tenha ocorrido em até 90 dias após a alta hospitalar;
- (E) Pacientes idosos idade superior a 60 anos, incluindo óbito hospitalar e extra-hospitalar (até 90 dias da alta);
- (F) Pacientes idosos com idade superior a 60 anos e em caso de mortalidade, que ela tenha ocorrido em até 90 dias após a alta hospitalar.

Todas as análises foram feitas no Software R, por ser uma linguagem criada especificamente para aplicações matemáticas e estatísticas (Rhys 2020).

Resultados

Após o tratamento dos dados, obtivemos 19116 estadias em UTI. Selecionamos parâmetros de interesse cujos dados encontravam-se na janela de 48 horas, após o diagnóstico de sepse. Para cada parâmetro de cada paciente obtivemos o valor mínimo, médio e máximo referente a esse período. Foi feita uma seleção para definir qual destes valores seria utilizado de cada parâmetro, conforme tabela abaixo. Muitos dos pacientes não apresentavam valores para determinados parâmetros, por isso fizemos análises separando em diversos experimentos, conforme os parâmetros escolhidos. Todas as análises objetivaram relacionar os parâmetros (variáveis independentes) com o desfecho morte que é a variável binária dependente.

Tabela 2: Dados utilizados na análise inicial

Parâmetros	Unidades	Valor normal	Valor utilizado no modelo ¹² .
Excesso de base	K/uL	-2-2	Mínimo
Basófilos	%	0.01-0.08	Média
Bicarbonato	mEq/L	21-30	Mínimo
Bilirrubina	mg/dL	0-1.5	Máximo
Batimentos cardíacos	Bpm	60-100	Mínimo
Cálcio (gasometria)	mmol/L	1.12-1.32	Média
Cálcio não ionizado	mg/dL	8.5-10.5	Máximo
CO2(calculado)	mEq/L	21-30	Máximo
CD4	/uL	350-1100	Máximo
CD8	/uL	193-685	Máximo
Cloreto	mEq/L	96-106	Máximo
Creatinina	mg/dL	0.4-1.1	Máximo
Eosinófilos	K/uL	0.04-0.54	Média
Escala de coma Glasgow (GCS)	unidades	15	Máximo
Glicemia	mg/dL	70-99	Máximo
Hematócrito	%	34-52	Mínimo
Hemoglobina	g/dL	12.2-18	Mínimo
Lactato	mmol/L	0.5-2	Máximo
Linfócitos	K/uL	1.2-3.7	Média
Monócitos	K/uL	0.2-0.8	Média
Neutrófilos	K/uL	1.6-6.1	Média
Pressão parcial de gás carbônico	mmHg	35-45	Mínimo
pH	unidades	7.35-7.45	Média
Plaquetas	K/uL	150-400	Mínimo
Pressão parcial de oxigênio	mmHg	85-100	Mínimo
Potássio	mEq/L	3.3-5.1	Média
Sódio	mEq/L	135-145	Média
Leucócitos	K/uL	4-11	Média
Output de urina em 24h	mL	800-2000	Mínimo

O *overfitting* é um sobre-ajuste que ocorre quando o modelo se adapta muito bem aos dados com os quais está sendo treinado mas é incapaz de generalizar para os novos dados, se tornando ineficaz em prever novos resultados. Isso

pode ocorrer por conta da multicolinearidade existente entre as variáveis e é mais provável em alguns algoritmos do que em outros. Para evitar que isso ocorra, os algoritmos receberam valores em seus parâmetros de regularização.

A seleção dos valores ocorreu individualmente para cada subgrupo e em cada experimento após análise utilizando os seguintes intervalos: de 0 a 0.2 para regressão logística e máquina de suporte de vetores, de 1 a 400 para floresta aleatória e de 0 a 1 para naïve Bayes. A regressão logística contou também com 0.5 no parâmetro *elastic net*, combinando linearmente as penalidades L1 e L2 encontradas nas regressões de Lasso e Ridge. A análise de cada valor está no Apêndice B.

Os seis grupos foram analisados em cinco algoritmos diferentes: regressão logística, máquina de vetores de suporte, naïve Bayes, floresta aleatória e aumento de gradiente. A métrica utilizada para analisar o quanto os algoritmos são capazes de distinguir entre as classes (sobrevivente x não sobrevivente) é a área sobre a curva ROC (AUROC). Quanto maior é a AUROC, melhor o modelo é na predição. Para entender onde o modelo falha, utilizamos a matriz de confusão, que permite visualizar quantos pacientes de cada grupo foram previstos corretamente e quantos não foram.

Experimento 1

O primeiro experimento selecionou dentre as variáveis apresentadas na tabela anterior, aquelas com menor taxa de dados faltantes (<10%), sendo elas: bicarbonato, batimentos cardíacos, cálcio não ionizado, cloreto, creatinina, escala de coma Glasgow, glicemia, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, potássio, sódio e leucócitos além dos dados de gênero e idade.

A descrição dos grupos está detalhada na tabela abaixo:

Tabela 3: Grupo de pacientes do experimento 1

Grupo	Sobreviventes	Não sobreviventes
Grupo A	59.6 (dp 16.8)	69.0 (dp 14.5)
Número de pacientes	3688 (F) e 4874 (M)	4091 (F) e 5420 (M)
Grupo B	59.6 (dp 16.8)	70.9 (dp 13.7)
Número de pacientes	3652 (F) e 4816 (M)	917 (F) e 1325 (M)
Grupo C	45.8 (dp 11.4)	50.1 (dp 8.78)
Número de pacientes	1741 (F) e 2469 (M)	992 (F) e 1519 (M)
Grupo D	45.8 (dp 11.4)	51.6 (dp 7.35)
Número de pacientes	1731 (F) e 2439 (M)	194 (F) e 316 (M)
Grupo E	73.0 (dp 8.39)	75.7 (dp 9.12)
Número de pacientes	1947 (F) e 2405 (M)	3099 (F) e 3901 (M)
Grupo F	72.9 (dp 8.38)	76.6 (dp 9.23)
Número de pacientes	1921 (F) e 2377 (M)	723 (F) e 1009 (M)

DP é o desvio padrão; F é feminino e M é masculino.

Os grupos foram analisados nos cinco algoritmos (os resultados estão no Apêndice C) e todos tiveram melhor desempenho no algoritmo de floresta aleatória, conforme mostrado abaixo nas curvas ROC e na tabela com as AUROC.

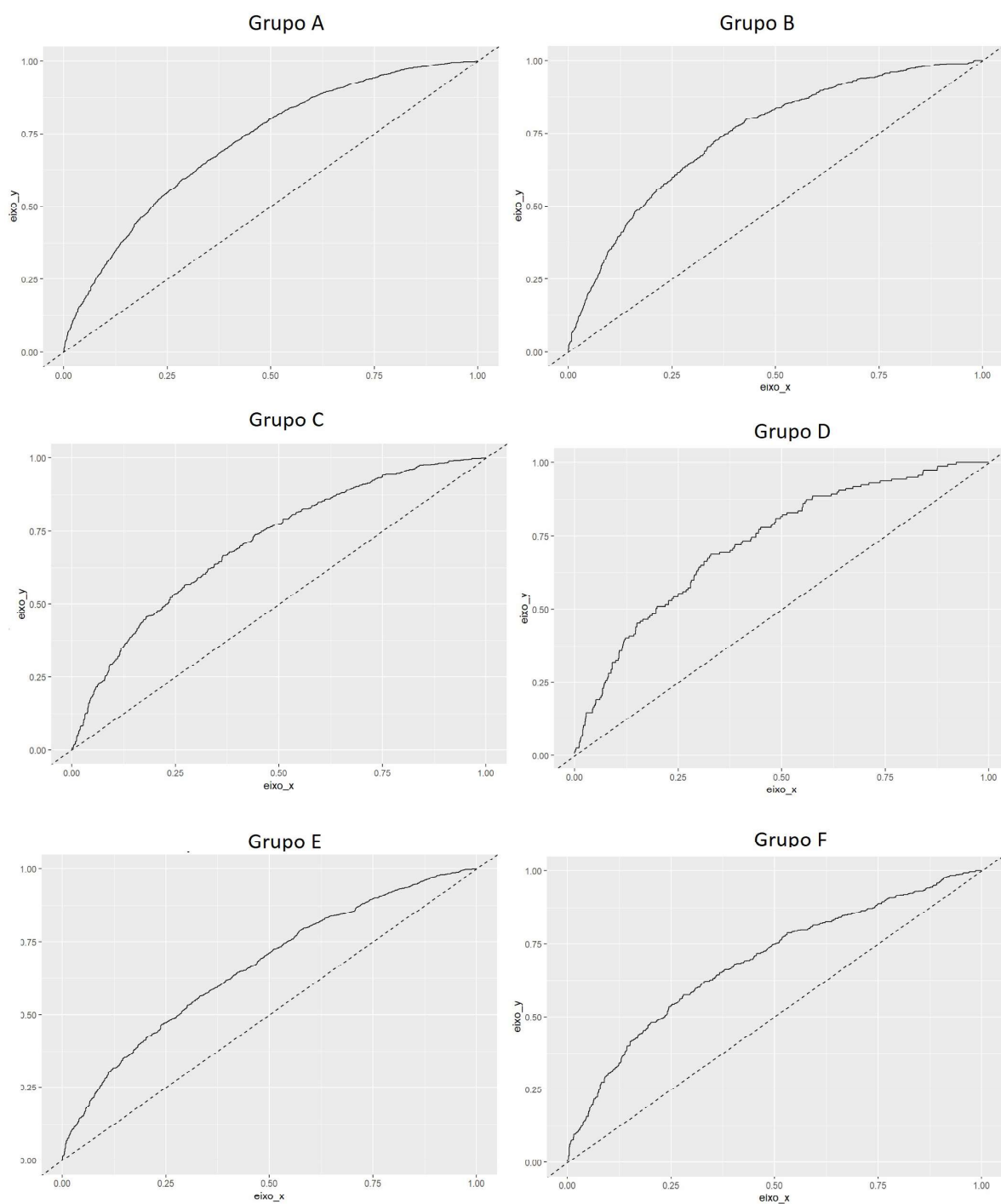


Figura 5: Curvas ROC do experimento 1.

Tabela 4: Resultado dos melhores algoritmos do experimento 1

Grupo / Melhor algoritmo	AUROC	Matriz de confusão	
Grupo A Floresta aleatória	0.7170508		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	1347 1212
		Sobrevivente (Predição)	623 2167
Grupo B Floresta aleatória	0.7441654		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	2498 0
		Sobrevivente (Predição)	650 5
Grupo C Floresta aleatória	0.7059431		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	1094 147
		Sobrevivente (Predição)	454 236
Grupo D Floresta aleatória	0.7266873		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	1179 0
		Sobrevivente (Predição)	156 1
Grupo E Floresta aleatória	0.662701		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	270 1002
		Sobrevivente (Predição)	170 1904
Grupo F Floresta aleatória	0.6860983		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	1217 15
		Sobrevivente (Predição)	459 39

Os grupos que predizem mortalidade exclusivamente extra-hospitalar tiveram melhor desempenho neste experimento. O grupo B (pacientes com ao menos 18 anos e em caso de mortalidade, que ela tenha ocorrido em até 90 dias após a alta hospitalar) é o grupo que tem melhor AUROC, com 0.74, seguido pelo grupo D (pacientes adultos com idade entre 18-60 anos e em caso de mortalidade, que ela tenha ocorrido em até 90 dias após a alta hospitalar) com AUROC de 0.72. Observando a matriz de confusão desses grupos, é possível ver onde o modelo falha: ele prediz que alguns pacientes sobreviverão quando na realidade eles morrem após a alta hospitalar.

O grupo A, que considera também a mortalidade intra-hospitalar, tem AUROC de 0.71 e sua matriz de confusão mostra que a predição de que um participante sobreviverá quando na realidade ele morre é menor que a predição

que ele morrerá quando na realidade ele sobrevive.

Experimento 2

O segundo experimento selecionou variáveis importantes no quadro de um paciente séptico: bicarbonato, excesso de base ¹³, bilirrubina, cálcio, cálcio não ionizado, creatinina, hematócrito, hemoglobina, lactato, pCO₂, pH, pO₂, potássio, idade e gênero.

Tabela 5: Grupo de pacientes do experimento 2

Grupo	Sobreviventes	Não sobreviventes
Grupo A	58.3 (dp 16.4)	67.1 (dp 14.2)
Número de pacientes	832 (F) e 1224 (M)	987 (F) e 1358 (M)
Grupo B	58.3 (dp 16.4)	69.8 (dp 12.5)
Número de pacientes	820 (F) e 1205 (M)	154 (F) e 234 (M)
Grupo C	45.9 (dp 11.2)	49.9 (dp 9.02)
Número de pacientes	433 (F) e 256 (M)	653 (F) e 436 (M)
Grupo D	45.8 (dp 11.2)	52.8 (dp 6.61)
Número de pacientes	427 (F) e 640 (M)	30 (F) e 58 (M)
Grupo E	72.2 (dp 7.89)	74.3 (dp 8.75)
Número de pacientes	399 (F) e 571 (M)	731 (F) e 922 (M)
Grupo F	72.1 (dp 7.84)	74.8 (dp 8.82)
Número de pacientes	393 (F) e 565 (M)	124 (F) e 176 (M)

DP é o desvio padrão; F é feminino e M é masculino.

Os grupos foram analisados nos cinco algoritmos (os resultados estão no Apêndice D); os grupos A, C e F tiveram melhor desempenho no algoritmo de floresta aleatória e os grupos B, C e E na regressão logística, conforme mostrado

¹³Para executar os algoritmos, o valor do excesso de base utilizado foi o log do excesso de base, pois o algoritmo Naïve Bayes não aceita valores negativos

abaixo nas curvas ROC e tabela com as AUROC.

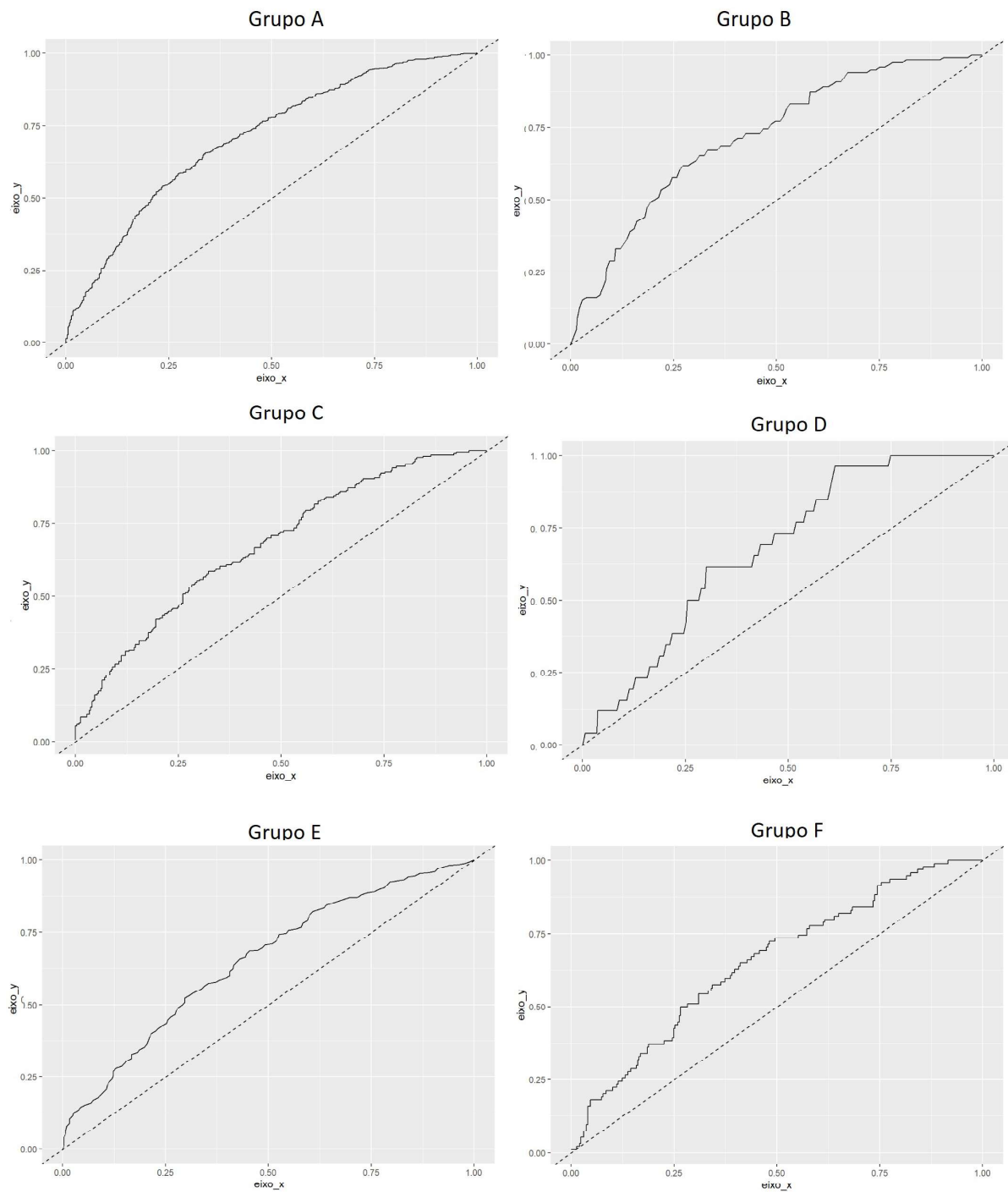


Figura 6: Curvas ROC do experimento 2.

Tabela 6: Resultado dos melhores algoritmos do experimento 2

Grupo / Melhor algoritmo	AUROC	Matriz de confusão	
Grupo A Floresta aleatória	0.7094415		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	295 287
		Sobrevivente (Predição)	155 540
Grupo B Regressão logística	0.720395		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	604 1
		Sobrevivente (Predição)	118 0
Grupo C Floresta aleatória	0.6756998		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	274 48
		Sobrevivente (Predição)	146 73
Grupo D Regressão logística	0.6818075		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	323 3
		Sobrevivente (Predição)	25 1
Grupo E Regressão logística	0.6514592		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	6 287
		Sobrevivente (Predição)	5 458
Grupo F Floresta aleatória	0.6517659		Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)
		Não sobrevivente (Predição)	0 297
		Sobrevivente (Predição)	1 94

O grupo B, que prediz mortalidade exclusivamente extra-hospitalar (pacientes com ao menos 18 anos e em caso de mortalidade, que ela tenha ocorrido em até 90 dias após a alta hospitalar;) é o grupo que tem melhor AUROC, com 0.72. Sua matriz de confusão mostra que a predição de que um participante sobreviverá quando na realidade ele morre é menor que a predição que ele morrerá quando na realidade ele sobrevive.

Os grupos de idosos (E e F) tiveram piores desempenhos, com AUROC de 0.65 e novamente o erro da predição é dizer que um paciente não sobreviverá quando na realidade ele sobrevive.

Experimento 3

A seleção dos parâmetros utilizados no experimento 3 contou com uma avaliação individual de cada um deles na regressão logística (Apêndice E). Foram selecionados aqueles que sozinhos alcançavam uma AUROC >0.5 e que tinham no máximo 25% de valores ausentes.

Foram utilizados os parâmetros: excesso de base ¹⁴, bicarbonato, batimentos cardíacos, cálcio não ionizado, CO2 calculado, cloreto, creatinina, escala de coma Glasgow, glicemia, hematócrito, hemoglobina, lactato, pH, plaquetas, potássio, sódio, *output* de urina em 24h, idade e gênero.

Tabela 7: Grupo de pacientes do experimento 3

Grupo	Sobreviventes	Não sobreviventes
Grupo A	59.5 (dp 16.7)	69.0 (dp 14.4)
Número de pacientes	2372 (F) e 3243 (M)	2649 (F) e 3544 (M)
Grupo B	59.5 (dp 16.6)	71.4 (dp 13.9)
Número de pacientes	2348 (F) e 3206 (M)	550 (F) e 773 (M)
Grupo C	45.8 (dp 11.3)	50.2 (dp 8.70)
Número de pacientes	1131 (F) e 1614 (M)	627 (F) e 1019 (M)
Grupo D	45.8 (dp 11.3)	51.3 (dp 7.23)
Número de pacientes	1124 (F) e 1595 (M)	106 (F) e 188 (M)
Grupo E	72.6 (dp 8.26)	75.9 (dp 9.04)
Número de pacientes	1241 (F) e 1629 (M)	2022 (F) e 2525 (M)
Grupo F	72.6 (dp 8.24)	77.1 (dp 9.32)
Número de pacientes	1224 (F) e 1611 (M)	444 (F) e 585 (M)

DP é o desvio padrão; F é feminino e M é masculino.

Os grupos foram analisados nos cinco algoritmos (os resultados estão no

¹⁴Para executar os algoritmos, o valor do excesso de base utilizado foi o log do excesso de base, pois o algoritmo Naïve Bayes não aceita valores negativos

Apêndice F); os grupos A, B e C tiveram melhor desempenho no algoritmo de floresta aleatória e os grupos D, E e F na regressão logística, conforme mostrado abaixo nas curvas ROC e tabela com as AUROC.

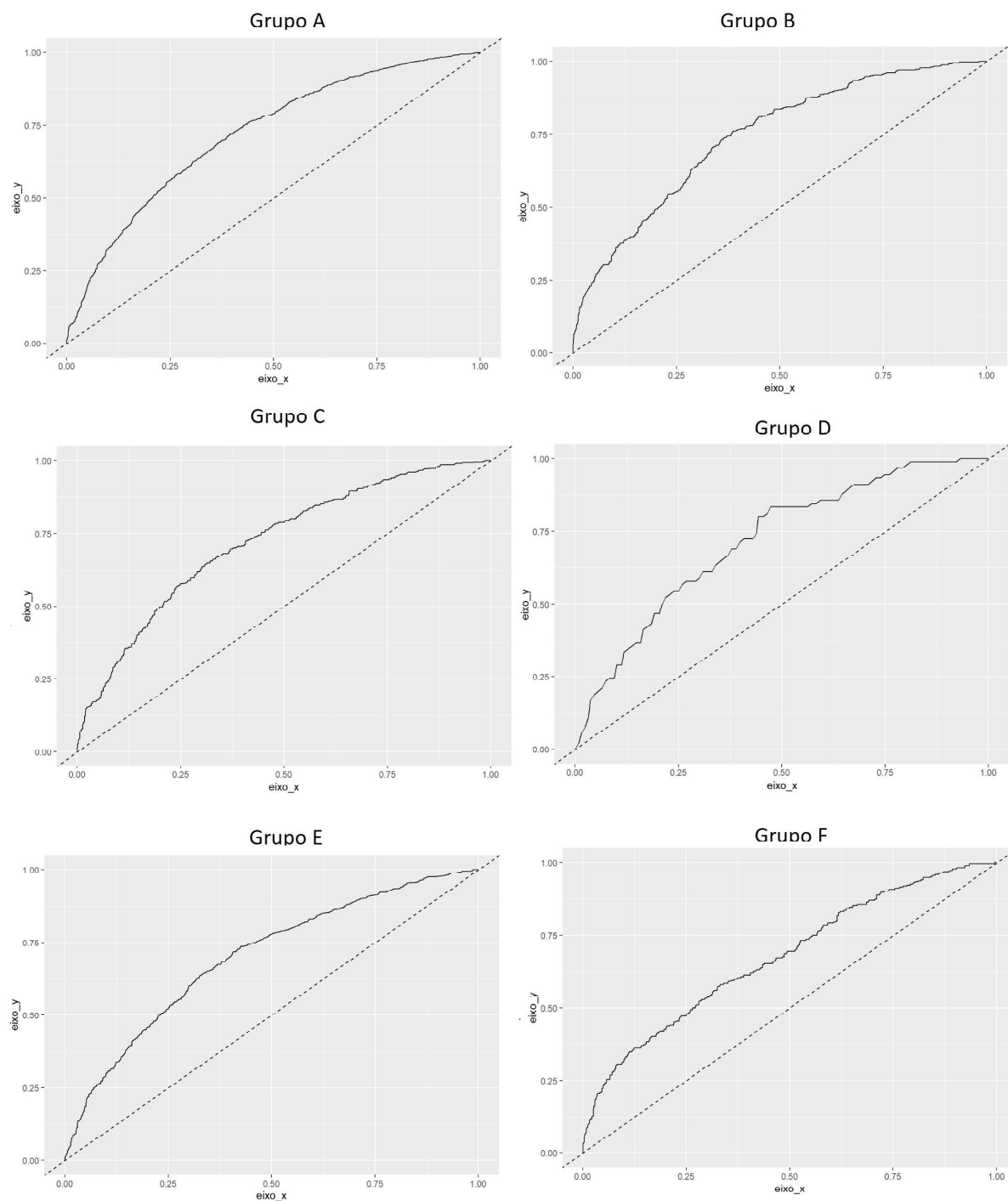


Figura 7: Curvas ROC do experimento 3.

Tabela 8: Resultado dos melhores algoritmos do experimento 3

Grupo / Melhor algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Grupo A Floresta aleatória	0.7205029	Não sobrevivente (Predição)	982	636
		Sobrevivente (Predição)	526	1316
Grupo B Floresta aleatória	0.7430118	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1604	0
Grupo C Floresta aleatória	0.7186278	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	731	90
Grupo D Regressão logística	0.7159551	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	812	0
Grupo E Floresta aleatória	0.699554	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	173	686
Grupo F Floresta aleatória	0.6740544	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	840	6
		Sobrevivente (Predição)	265	19

O grupo B, que prediz mortalidade exclusivamente extra-hospitalar (pacientes com ao menos 18 anos e em caso de mortalidade, que ela tenha ocorrido em até 90 dias após a alta hospitalar) é o grupo que tem melhor AUROC, com 0.74. Assim como o experimento 1, sua falha está em predizer que alguns pacientes sobreviverão quando na realidade eles morrem após a alta hospitalar.

Os grupos de adultos (C e D) tem AUROC de 0.71 e apresentam a mesma falha. Os grupos de idosos (E e F) tiveram piores desempenhos, com AUROC de no máximo 0.69, e a falha é tanto em predizer que um paciente não sobreviverá quando na realidade ele sobrevive (grupo E) quanto o contrário (grupo F).

Experimento 4

O experimento 4 contou com os parâmetros do experimento 3 e valores de CD4 e CD8. Por não serem variáveis tão comuns de serem coletadas na prática clínica, o número de participantes deste experimento é bastante reduzido.

Tabela 9: Grupo de pacientes do experimento 4

Grupo	Sobreviventes	Não sobreviventes
Grupo A	50 (dp 8.57)	59.5 (dp 13.0)
Número de pacientes	16 (F) e 33 (M)	7 (F) e 28 (M)
Grupo B	50 (dp 8.57)	66.9 (dp 11.8)
Número de pacientes	16 (F) e 33 (M)	2 (F) e 6 (M)
Grupo C	48.0 (dp 6.71)	50.5 (dp 7.05)
Número de pacientes	15 (F) e 28 (M)	4 (F) e 16 (M)
Grupo D	48.0 (dp 6.71)	56 (dp 0)
Número de pacientes	15 (F) e 28 (M)	0 (F) e 2 (M)
Grupo E	64.7 (dp 5.75)	71.6 (dp 8.41)
Número de pacientes	1 (F) e 5 (M)	3 (F) e 12 (M)
Grupo F	64.7 (dp 5.75)	70.5 (dp 11.5)
Número de pacientes	1 (F) e 5 (M)	2 (F) e 4 (M)

DP é o desvio padrão; F é feminino e M é masculino.

Os grupos foram analisados nos cinco algoritmos (os resultados estão no Apêndice G) e em geral o algoritmo com melhor desempenho foi máquina de vetores de suporte, seguida pela regressão logística.

Como valores de CD4 e CD8 não são coletados na rotina clínica, os grupos D, E e F apresentaram um número de pacientes muito baixo (menor que 50) e por isso não foram analisados neste modelo.

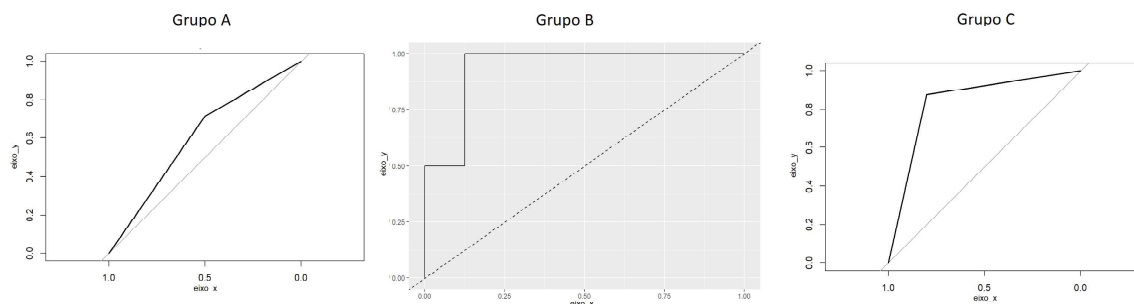


Figura 8: Curvas ROC do experimento 4.

Tabela 10: Resultado dos melhores algoritmos do experimento 4

Grupo / Melhor algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Grupo A Máquina de vetores de suporte	0.66875	Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)		
		Não sobrevivente (Predição)	10	6
		Sobrevivente (Predição)	6	4
Grupo B Regressão logística	0.9375	Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)		
		Não sobrevivente (Predição)	16	0
		Sobrevivente (Predição)	2	0
Grupo C Máquina de vetores de suporte	0.888889	Não sobrevivente (Real) Sobrevivente (Real)		
		Não sobrevivente (Predição)	14	1
		Sobrevivente (Predição)	4	2

O grupo B, que prediz mortalidade extra-hospitalar é o grupo que tem melhor AUROC, com 0.93. O grupo de adultos (C) tem AUROC de 0.88.

Experimento 5

O experimento 5 contou com os mesmos parâmetros do experimento 4, porém o valor utilizado foi a razão entre CD4 e CD8 ao invés dos valores separadamente.

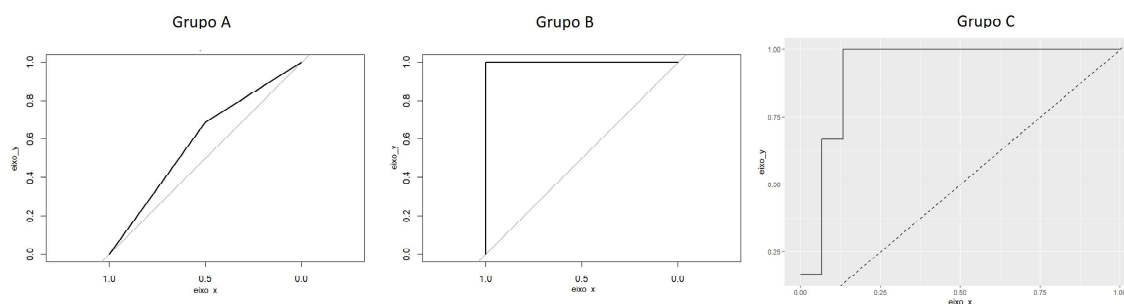


Figura 9: Curvas ROC do experimento 5.

Tabela 11: Resultado dos melhores algoritmos do experimento 5

Grupo / Melhor algoritmo	AUROC
Grupo A Aumento de gradiente	0.6201737
Grupo B Máquina de vetores de suporte	0.96875
Grupo C Floresta aleatória	0.9222222

O grupo B, que prediz mortalidade exclusivamente extra-hospitalar é o grupo que tem melhor AUROC, com 0.96. A razão entre CD4/CD8 possibilita uma AUROC com valor melhor comparado ao uso destes parâmetros individualmente.

Os parâmetros CD4, CD8 ou a relação entre eles (CD4/CD8) não tem bons resultados quando analisados sozinhos, com exceção da relação entre CD4/CD8 no grupo B.

Tabela 12: AUROC da regressão logística considerando apenas CD4, CD8 ou CD4/CD8

Grupo / CD4, CD8, CD4/CD8	AUROC
Grupo A CD4	0.5434783
Grupo B CD4	0.6847826
Grupo C CD4	0.5863636
Grupo A CD8	0.5720824
Grupo B CD8	0.5434783
Grupo C CD8	0.5681818
Grupo A CD4/CD8	0.5
Grupo B CD4/CD8	0.7391304
Grupo C CD4/CD8	0.6045455

Discussão

O objetivo principal deste trabalho é apresentar um modelo de predição de mortalidade geral (intra-hospitalar e extra-hospitalar) e exclusivamente extra-hospitalar para pacientes com sepse. Mostramos que o uso de variáveis coletadas rotineiramente podem contribuir para a construção de modelos preditivos e melhora da probabilidade de acerto destes modelos.

Os modelos disponíveis na literatura não são específicos para pacientes sépticos e não consideram a mortalidade extra-hospitalar, além de utilizarem parâmetros coletados em momentos diferentes do utilizado neste trabalho (48 horas após o diagnóstico). É esta lacuna da literatura que objetivamos preencher.

Os diversos algoritmos utilizados nestas análises apresentam abordagens distintas, sendo que uns são melhores para análise de grande volume de dados e outros melhores para menores volumes de dados. A análise das curvas ROC e especialmente dos valores da AUROC sobre os dados de validação mostra que é possível a geração de modelos capazes de prever o desfecho (mortalidade) de pacientes com sepse internados utilizando dados que são coletados e avaliados na rotina de UTI's.

Algumas variáveis que são coletadas no dia a dia da prática clínica apresentam um bom coeficiente preditivo quando analisadas individualmente, e fizeram parte dos experimentos 1, 3, 4 e 5, como bicarbonato, batimentos cardíacos, cálcio não ionizado, cloreto, creatinina, escala de coma Glasgow, glicemia, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, potássio e sódio. Parte destas variáveis são usadas no score SOFA para o diagnóstico de sepse, mas mesmo as variáveis não utilizadas no score SOFA são informativas sobre o estado geral do paciente e contribuem na construção e melhora da probabilidade de acerto dos modelos (AUROC mais próxima de 1).

Os grupos A e B, que não separam adultos e idosos, tiveram os melhores desempenhos nos experimentos. A predição de mortalidade exclusivamente

extra-hospitalar foi especialmente boa, chegando a 0.96 quando o experimento conta com variáveis imunes. Como a idade é considerada uma das variáveis do modelo, vemos que ela tem grande importância na predição; pacientes mais velhos tem maior probabilidade de mortalidade. Os grupo adultos (C e D) tiveram um bom desempenho, variando pouco entre os experimentos realizados, com AUROC em torno de 0.7, sendo que para a predição de mortalidade extra-hospitalar no experimento 1, foi de 0.72. A melhor predição para adultos ocorreu ao incorporar valores imunes (CD4 e CD8), no experimento 5, que teve AUROC de 0.92 na predição de mortalidade geral.

Os grupos de idosos (E e F) tiveram baixo desempenho em todos os experimentos realizados, com AUROC variando entre 0.65 e 0.69, porém este é um valor melhor do que o encontrado usando apenas o score SOFA, 0.6 (Boonmee et al. 2020). Devido ao baixo número de pacientes idosos com informações disponíveis sobre células CD4 e CD8, eles não participaram dos experimentos com estas variáveis imunes (experimentos 4 e 5). Com isso, não é possível dizer se a incorporação destas informações, que melhorou a performance dos modelos nos outros grupos, se aplicaria também ao grupo de idosos.

Ao comparar os experimentos 3 e 4, destaca-se que a inclusão de variáveis CD4 e CD8 trouxe aos modelos uma grande melhora, especialmente na predição de mortalidade extra-hospitalar (grupo B), que partiu de uma AUROC de 0.74 na floresta aleatória (experimento 3) e atingiu 0.93 na regressão logística (experimento 4). A predição da mortalidade de adultos (grupo C) também foi melhorada com a inclusão destas variáveis, partindo de 0,71 (experimento 3) na floresta aleatória e chegando a 0.88 (experimento 4) na máquina de vetores de suporte.

A melhora dos modelos é ainda mais acentuada se observarmos o experimento 5, que utiliza a relação entre CD4/CD8 em vez destes parâmetros separadamente, permitindo ver não apenas o valor geral das células T auxiliares e citotóxicas mas o balanço imune. O grupo B partiu de uma AUROC de 0.74 na floresta aleatória (experimento 3) e atingiu 0.96 na máquina de vetores de suporte

(experimento 5). A predição da mortalidade de adultos (grupo C) também foi melhorada com a inclusão da razão entre estas variáveis, partindo de 0,71 (experimento 3) na floresta aleatória e chegando a 0.92 (experimento 5), também no algoritmo floresta aleatória.

Embora informações sobre CD4 e CD8 não sejam coletadas na prática clínica (isto pode ser observado pela alta taxa de pacientes que não têm resultados para elas), essas variáveis ajudam muito na performance do modelo, e talvez pudessem ser incorporadas aos dados laboratoriais coletados rotineiramente.

Os algoritmos que tiveram melhores desempenho são algoritmos robustos para lidar com *overfitting* e dados ruidosos, porém todos receberam um termo de penalidade à função do modelo para desencorajar o *overfitting* e permitir um desempenho ainda melhor. O bom desempenho da máquina de vetores de suporte é explicado pois este algoritmo lida bem com dados de alta dimensão, isto é, dados que contenham muitas variáveis. Como este algoritmo encontra o melhor hiperplano que separa os grupos, mesmo o grande número de variáveis não é um problema. Além disso, é um algoritmo que lida bem com dados *outliers* e é robusto para lidar com *overfitting*. A floresta aleatória é um algoritmo que também lida bem com dados de alta dimensão. Este algoritmo consegue lidar com dados ruidosos (dados que não representam com precisão o que está sendo estudado) e interações entre variáveis, sendo menos propenso ao *overfitting* que árvores de decisão únicas.

Mesmo nos casos em que o desempenho do modelo não é muito bom, como nos grupos de idosos, há um ganho informativo ao utilizar os parâmetros e algoritmos escolhidos neste estudo. Quando consideramos a mortalidade extra-hospitalar (grupo B), o ganho informativo é bastante importante, assim como a predição de mortalidade no grupo de adultos (grupo C).

Uma limitação do trabalho é que as análises realizadas neste estudo levam em consideração apenas pacientes que tiveram suspeita de infecção como critério de inclusão para diagnóstico de sepse, porém quase metade dos casos de sepse

não começam com uma infecção (Rudd et al. 2020). Além disso, não foi realizada validação externa e os dados utilizados foram adquiridos de um único banco de dados, portanto podem não ser aplicáveis a outros hospitais e pacientes.

A mortalidade extra hospitalar selecionada foi aquela que ocorreu em até 90 dias da alta hospitalar, porém a causa do óbito não é disponibilizada, portanto os experimentos podem estar predizendo uma mortalidade como sendo decorrente do quadro séptico mas que na realidade ocorreu por alguma causa externa.

Embora tenhamos testado diversos modelos com parâmetros variados, mesmo com um bom modelo, a aplicabilidade na prática clínica pode ser difícil de ocorrer; segundo a OMS, 53% dos países possuem entre 0 e 5 recursos computacionais por milhão de pacientes (WHO, 2014), portanto a falta de recursos tecnológicos impediria que grande parte das pessoas pudesse ser beneficiada por ele.

Conclusões

O uso de parâmetros coletados na prática clínica podem contribuir para a construção e melhora da probabilidade de acerto de modelos de predição de mortalidade. Estes modelos podem ser melhorados quando informações sobre células CD4 e CD8 são adicionadas. Embora a quantificação de CD4 e CD8 não seja uma rotina da prática clínica, estes parâmetros são bastante informativos na predição de mortalidade intra e extra hospitalar de adultos.

Apêndice A - Medicamentos selecionados para análise de suspeita de infecção

Os medicamentos selecionados foram: ácido clavulânico, adoxa, ala-tet, alodox, amicacina, amiki, amoxicilina, ancef, anfotericina, ampicilina, anidulafungina, augmentin, avalox, avidoxy, axetilcefuroxima, azactam, azitromicina, aztreonam, bactocill, bactrim, bactroban, bethkis, biaxin, bicillin l-a, canamicina, cayston, cedax, cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefazolina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefpiroma, cefeprozil, cefotan, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, cefpodoxima, ceftarolina, ceftazidima, ceftibuteno, ceftin, ceftriaxona, cefuroxima, cipro, ciprofloxacina, claforan, claritromicina, cleocin, clindamicina, cloranfenicol, cubicin, dicloxacilina, diritromicina, doryx, doxiciclina, duricef, dynacin, eritromicina, eryc, eryped, ery-tab, estreptomicina, factive, flagyl, fortaz, furadantina, garamycin, gentamicina, kefazol, keflex, ketek, levaquin, levofloxacina, lincocin, linezolida, macrobid, macrodantina, maxipime, mefoxin, meropenem, meticilina, metronidazol, minociclina, minocin, monodox, monurol, morgidox, moxatag, moxifloxacina, mupirocina, myrac, nafcilina, neomicina, nicazel doxy 30, nitrofurantoína, norfloxacino, noroxin, ocudox, ofloxacina, omnicef, oracea, oraxyl, oxacilina, pce dispertab, pc pen vk, pediazole, penicilina, periostat, pfizerpen, piperacilina, primsol, proquin, raniclor, rifadin, rifampicina, rocefin, sepra, sepra ds, smz-tmp, solodyn, spectracef, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfatrim, suprax, synergid, tazicef, tazobactam, tetraciclina, timentin, tobramicina, trimetoprim, unasyn, vancocin, vancomicina, vibativ, vibramicina, vibra-tabs, vantin, zinacef, zithromax, zosyn, zyvox.

Apêndice B - Seleção de parâmetros de regularização

Regressão logística - Código

```

l_lambda <- list()

for (l in c(1:20)/100) {

  # RL death contra tudo
  lr_model <- data_training %>%
    ml_logistic_regression(death ~ ., elastic_net_param = 0.5, reg_param = 1)
  # Ver
  # summary(lr_model)
  # Predição no test
  lr_pred <- ml_predict(lr_model, data_test)
  # AUROC da predição
  ml_binary_classification_evaluator(lr_pred)
  # Matriz de confusão
  m_conf <- table(pull(lr_pred, label), pull(lr_pred, prediction))

  df_aux <- data.frame(lambda = l,
    falso_negativo = tryCatch(m_conf['0', '1'],
      error = function(e) as.numeric(NA)),
    falso_positivo = tryCatch(m_conf['1', '0'],
      error = function(e) as.numeric(NA)),
    auroc = ml_binary_classification_evaluator(lr_pred))

  df_aux$falso_tot <- df_aux$falso_negativo + df_aux$falso_positivo

  l_lambda[[length(l_lambda)+1]] <- df_aux
}

df_modelos <- do.call(rbind.data.frame, l_lambda)

```

Figura 10: Regressão logística - código utilizado para determinar o valor de lambda.

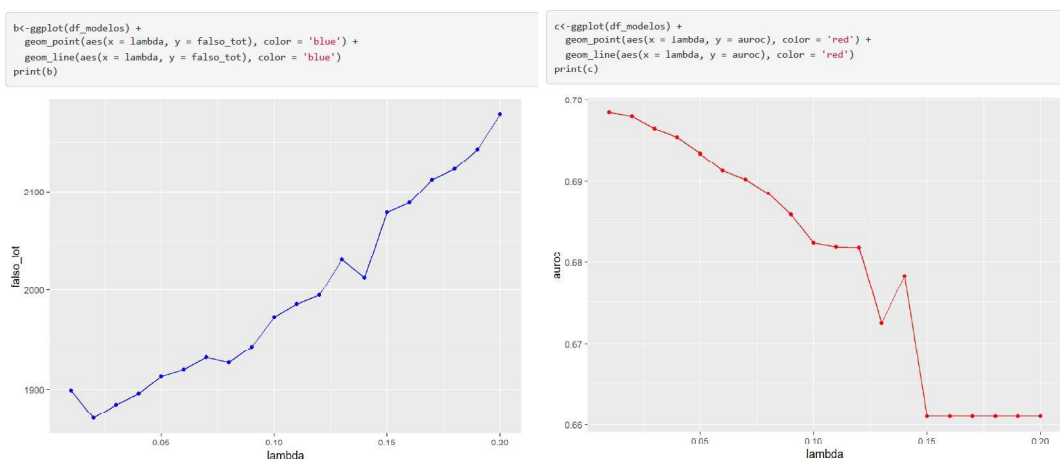


Figura 11: Experimento 1 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.2.

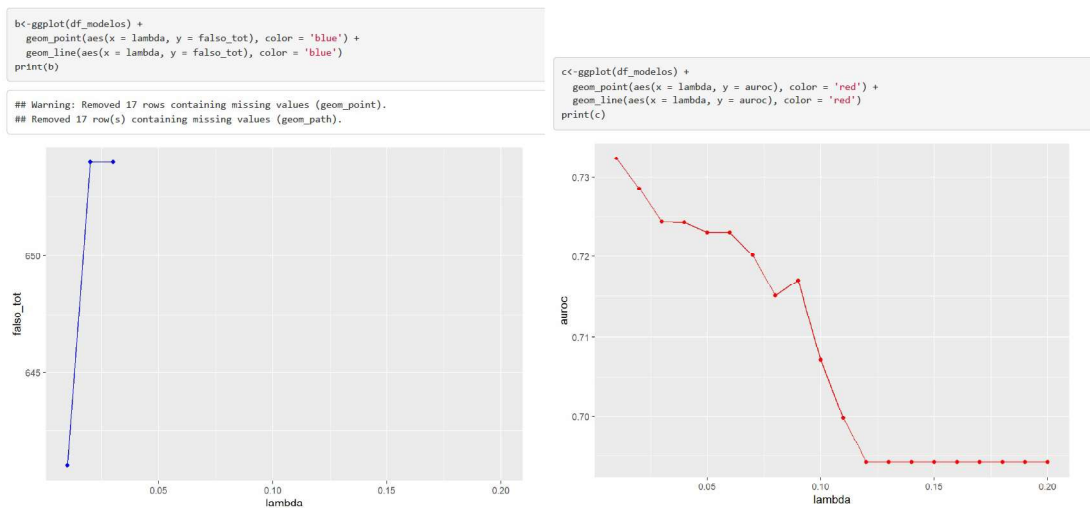


Figura 12: Experimento 1 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

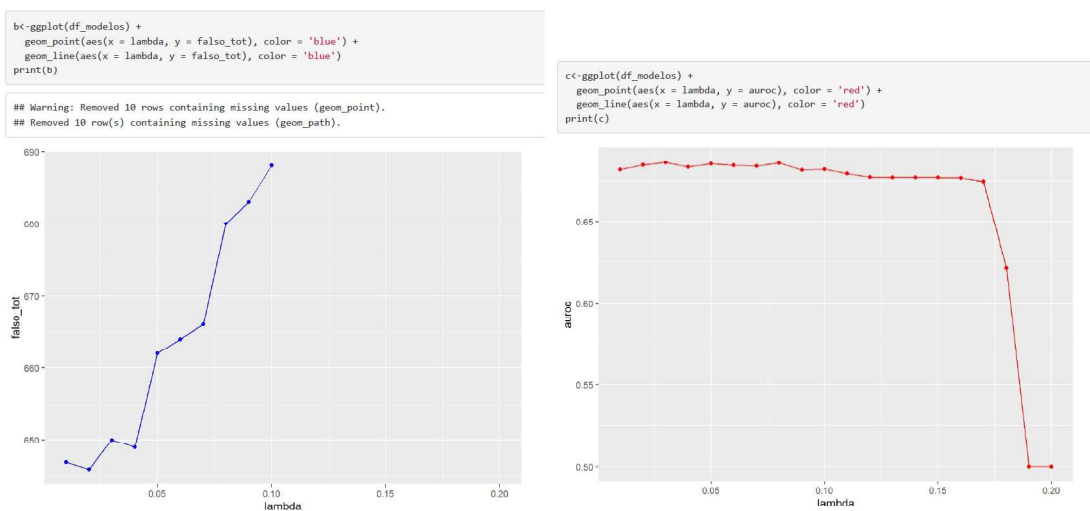


Figura 13: Experimento 1 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.

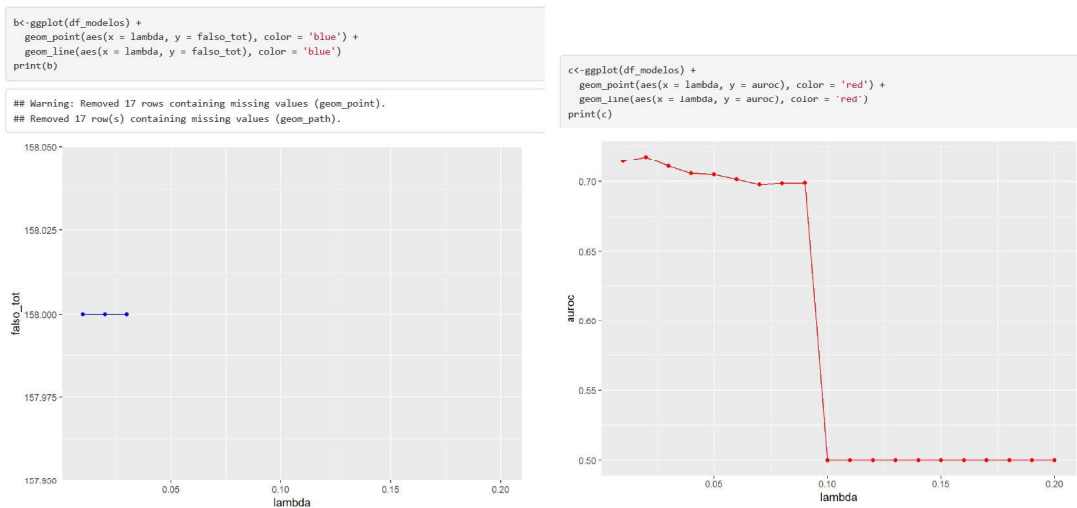


Figura 14: Experimento 1 - grupo D - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.

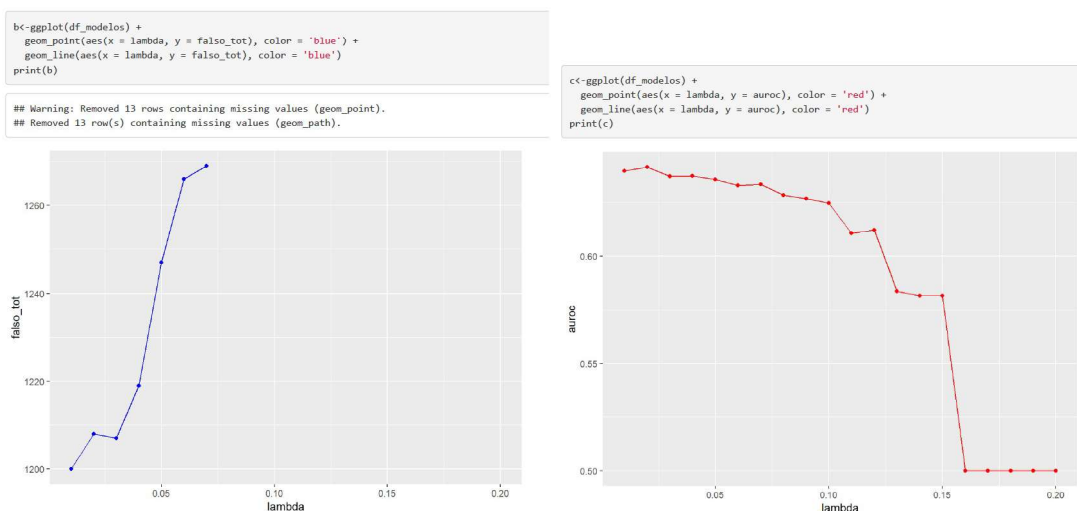


Figura 15: Experimento 1 - grupo E - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

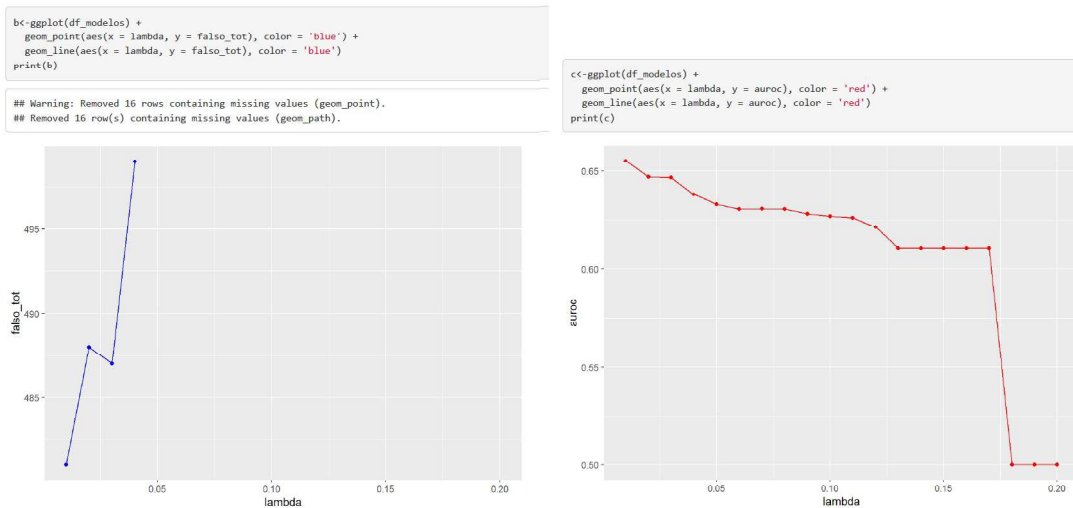


Figura 16: Experimento 1 - grupo F - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

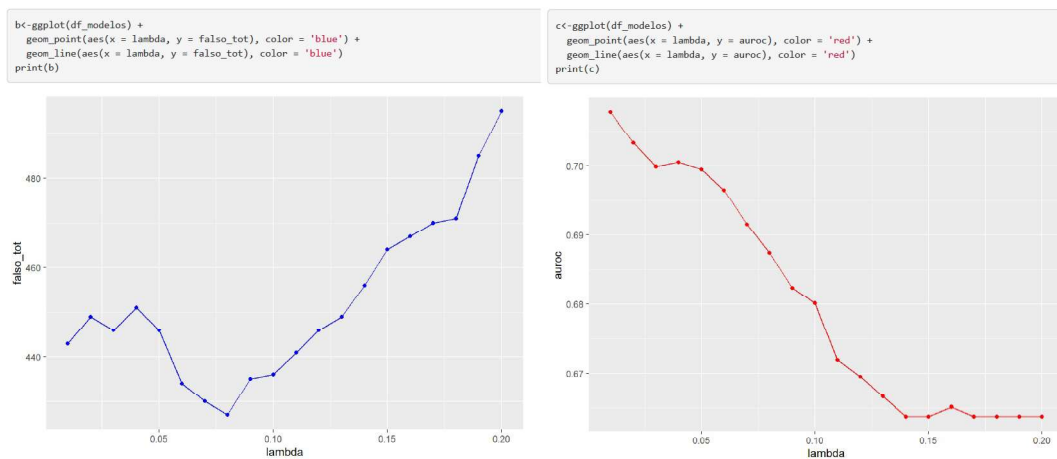


Figura 17: Experimento 2 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

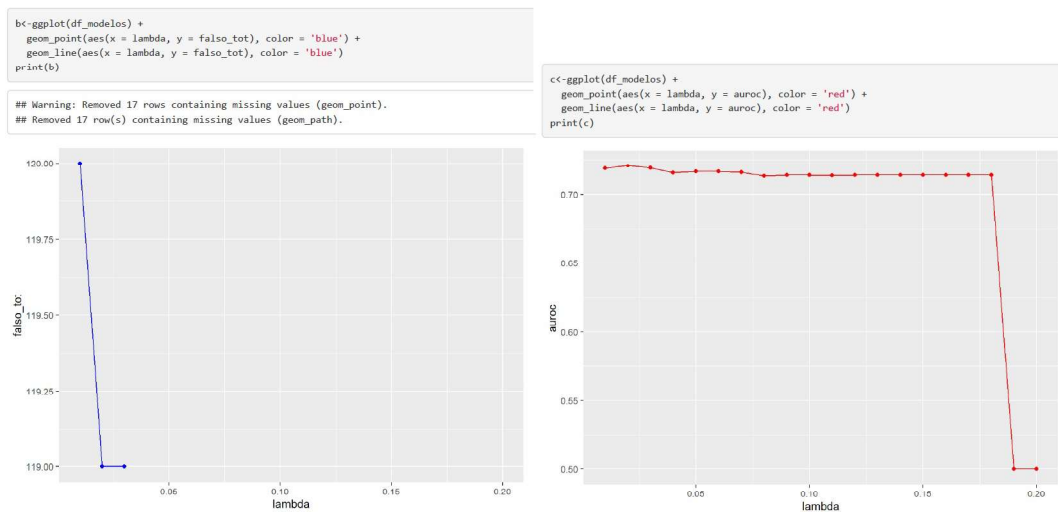


Figura 18: Experimento 2 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.

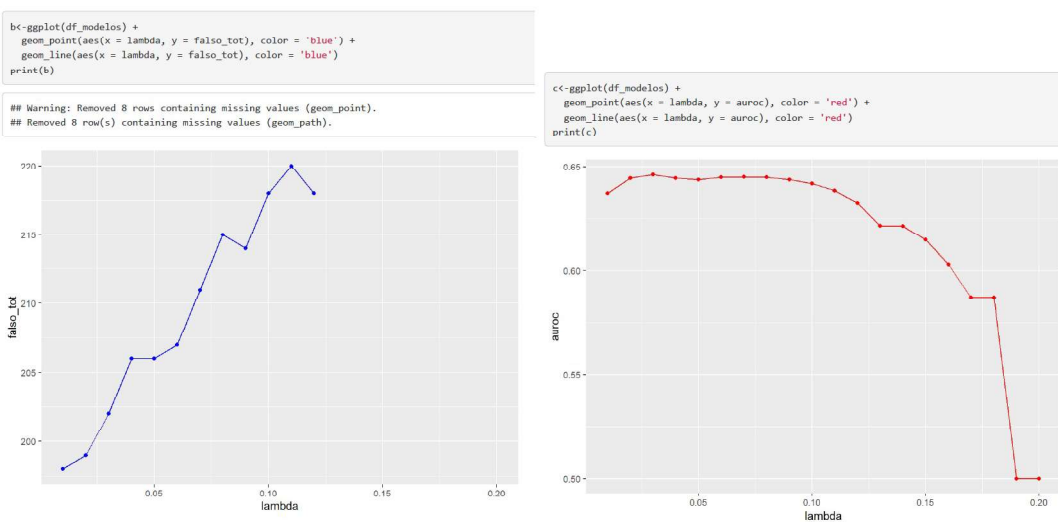


Figura 19: Experimento 2 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.03.

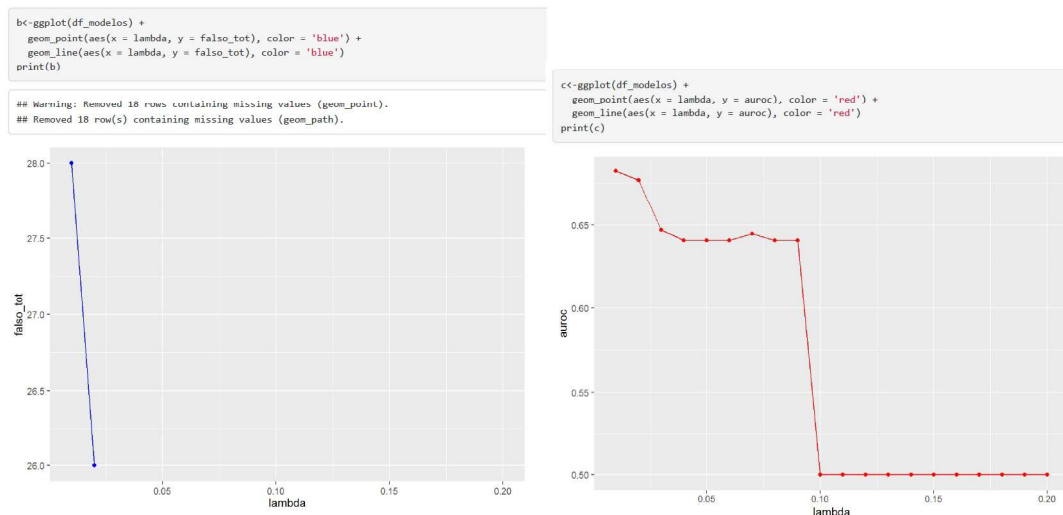


Figura 20: Experimento 2 - grupo D - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

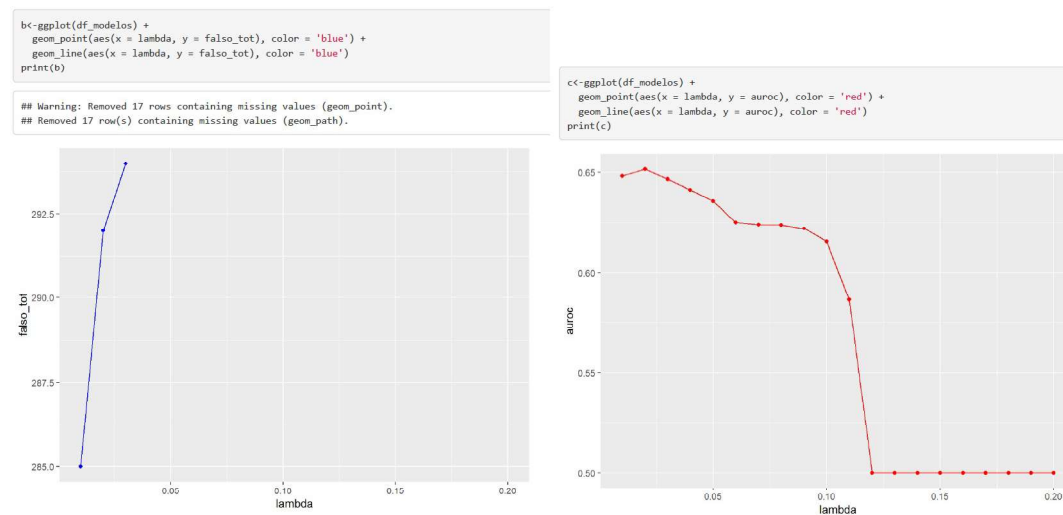


Figura 21: Experimento 2 - grupo E - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.

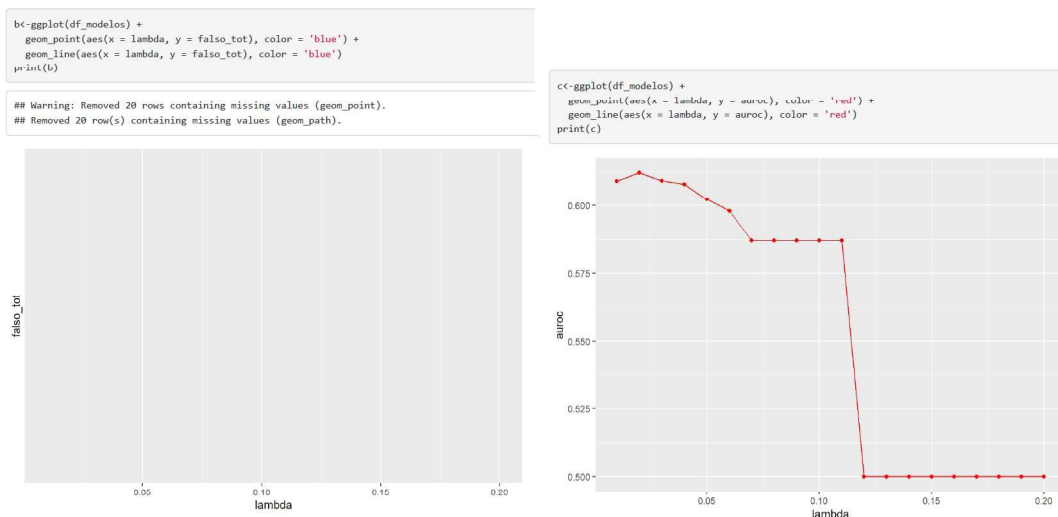


Figura 22: Experimento 2 - grupo F - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.

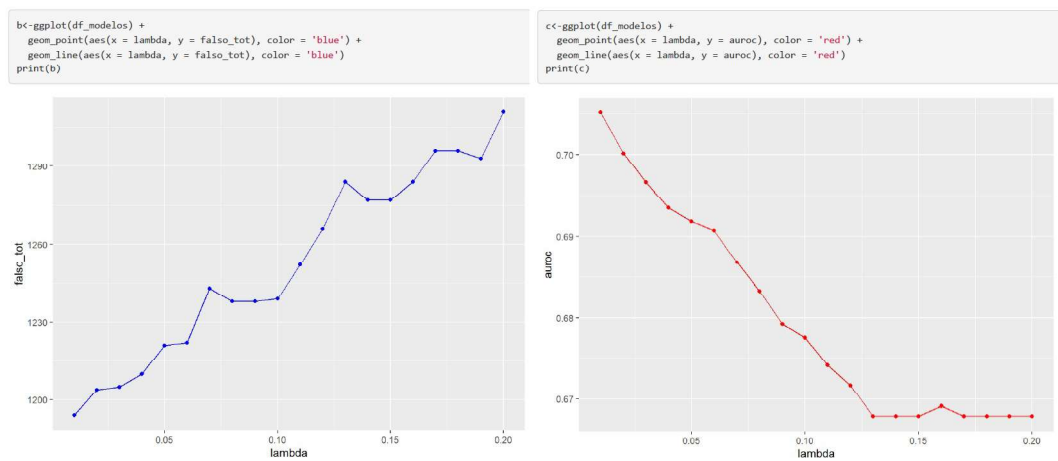


Figura 23: Experimento 3 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

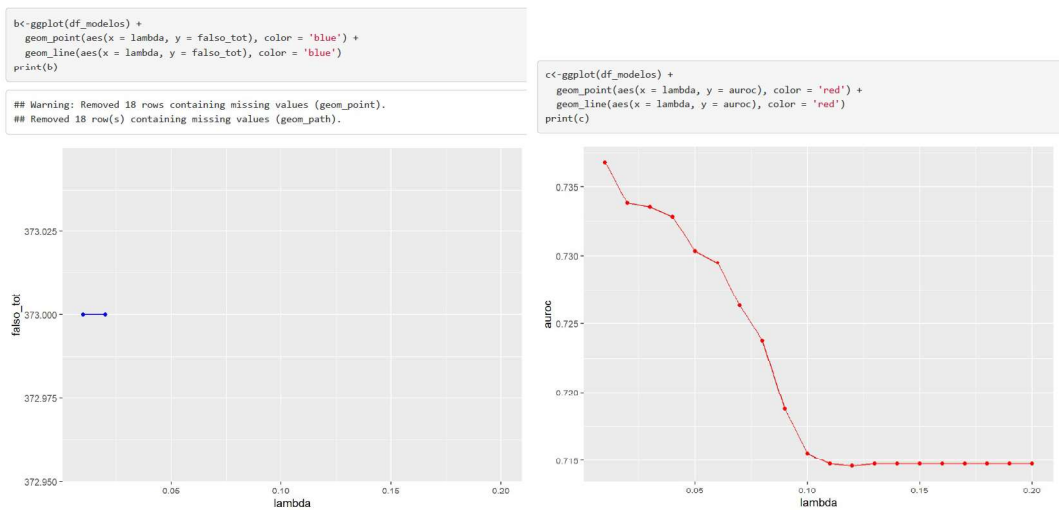


Figura 24: Experimento 3 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

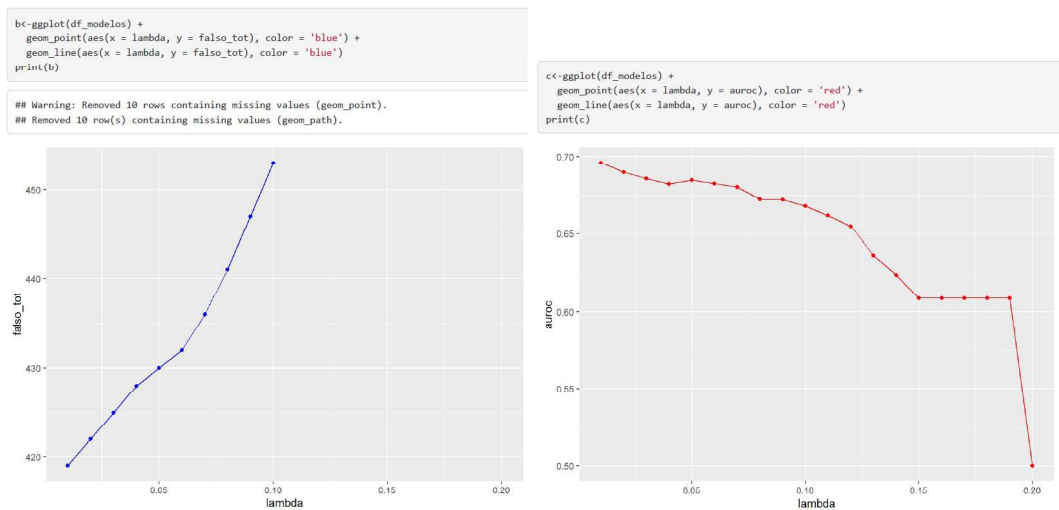


Figura 25: Experimento 3 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

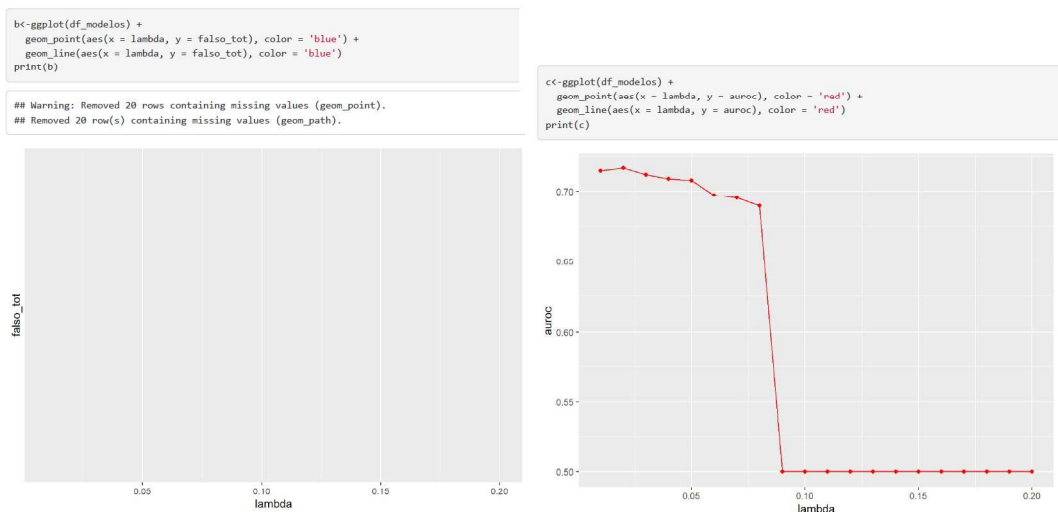


Figura 26: Experimento 3 - grupo D - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.

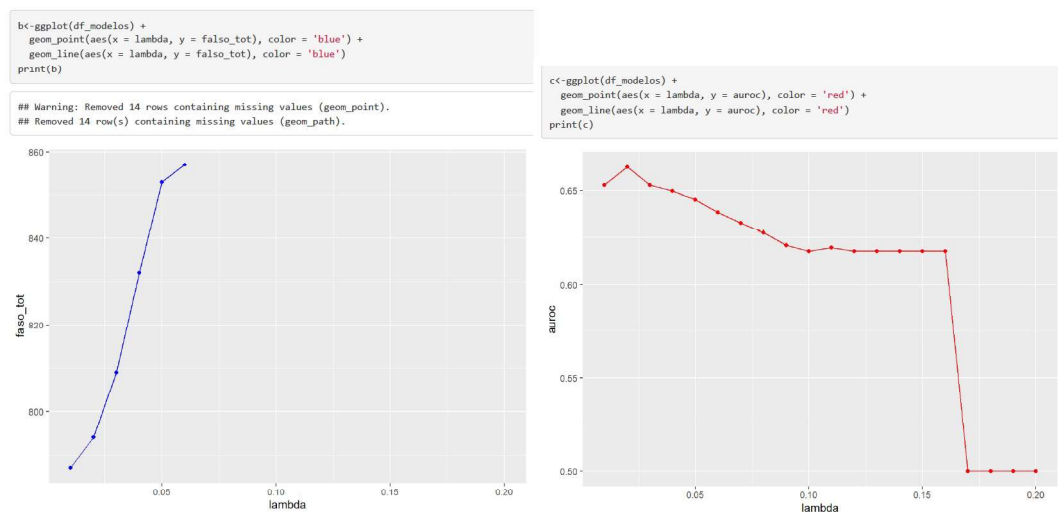


Figura 27: Experimento 3 - grupo E - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.

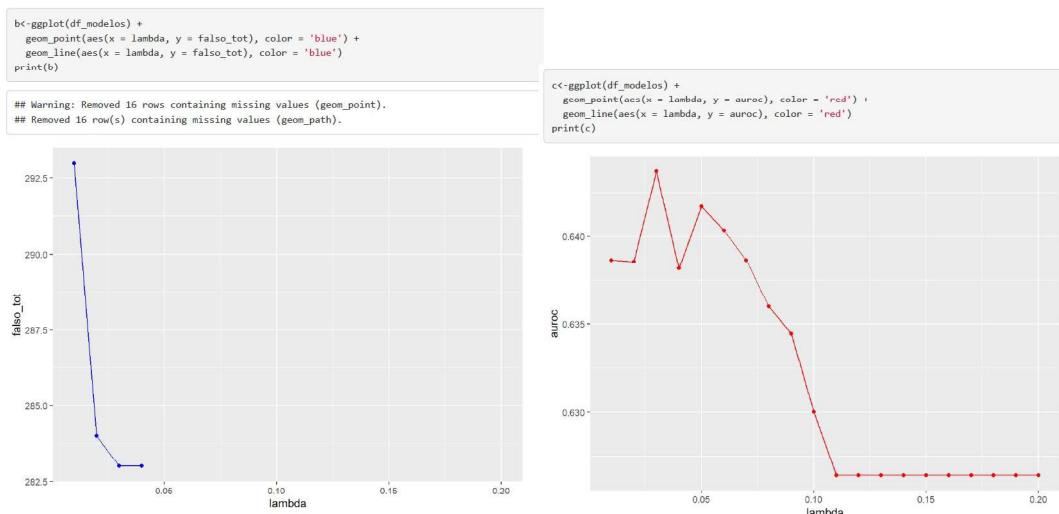


Figura 28: Experimento 3 - grupo F - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.03.

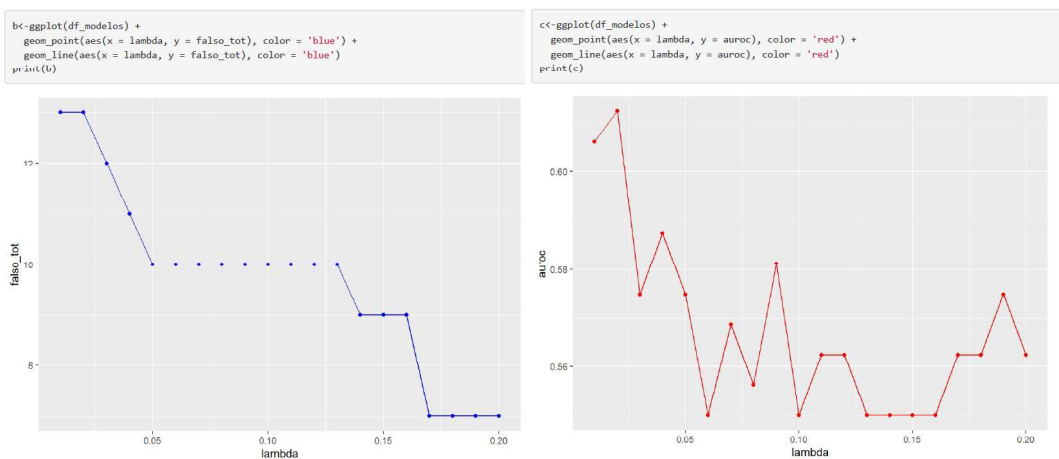


Figura 29: Experimento 4 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.02.

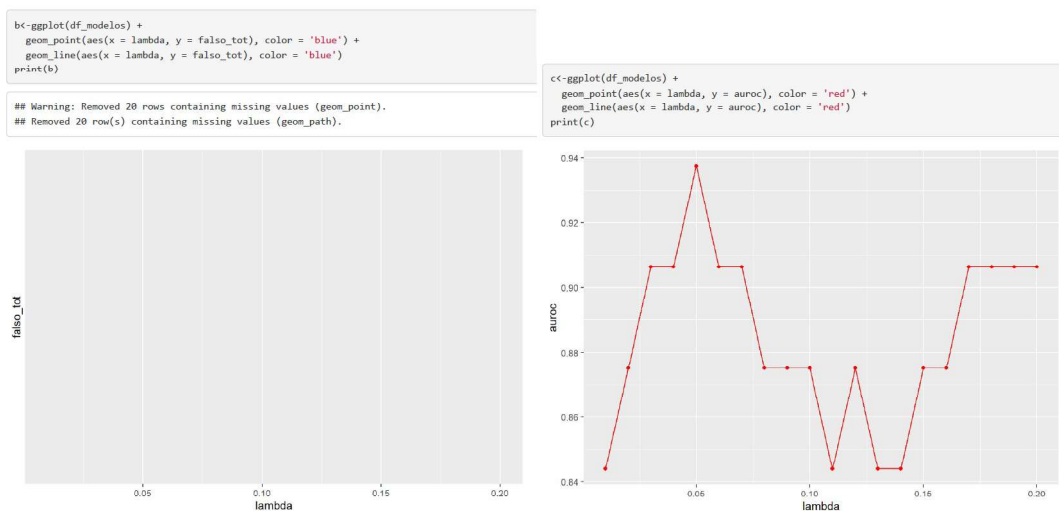


Figura 30: Experimento 4 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.05.

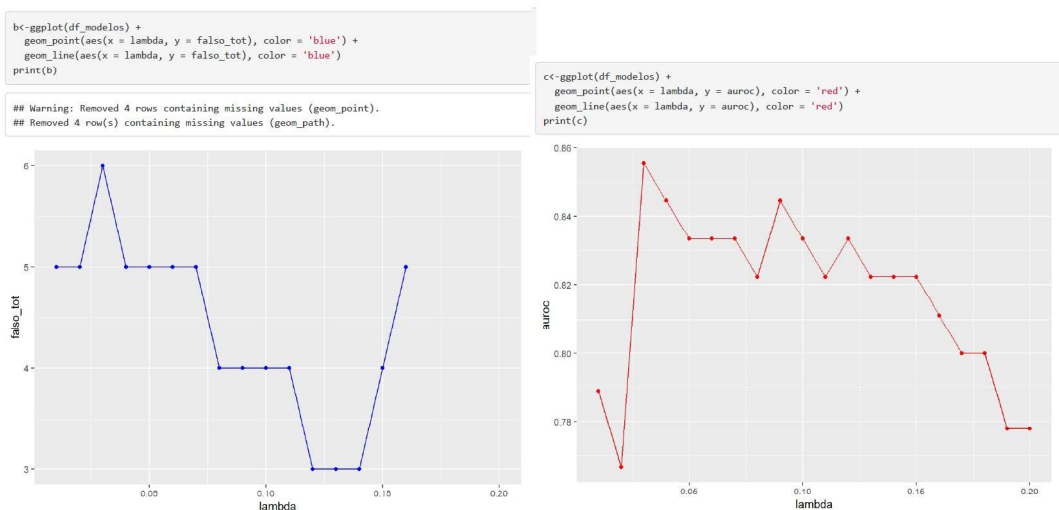


Figura 31: Experimento 4 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.03.

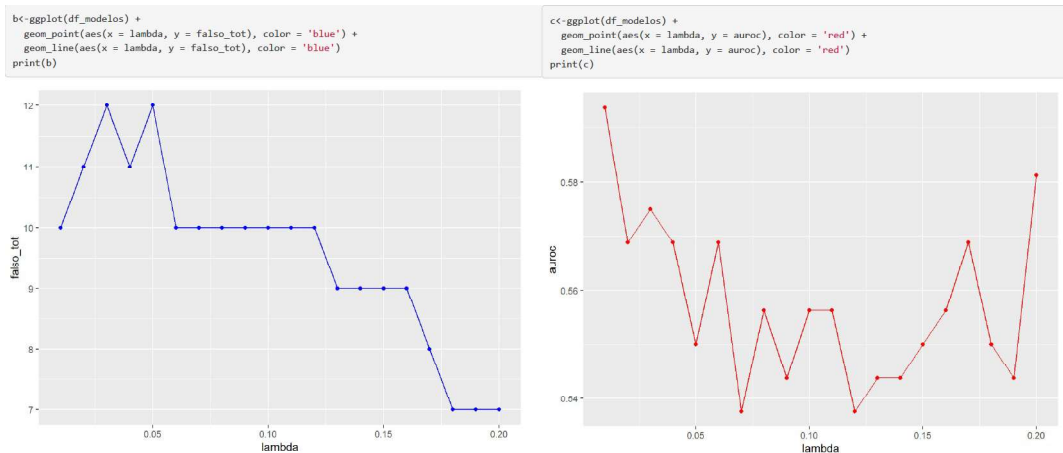


Figura 32: Experimento 5 - grupo A - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.01.

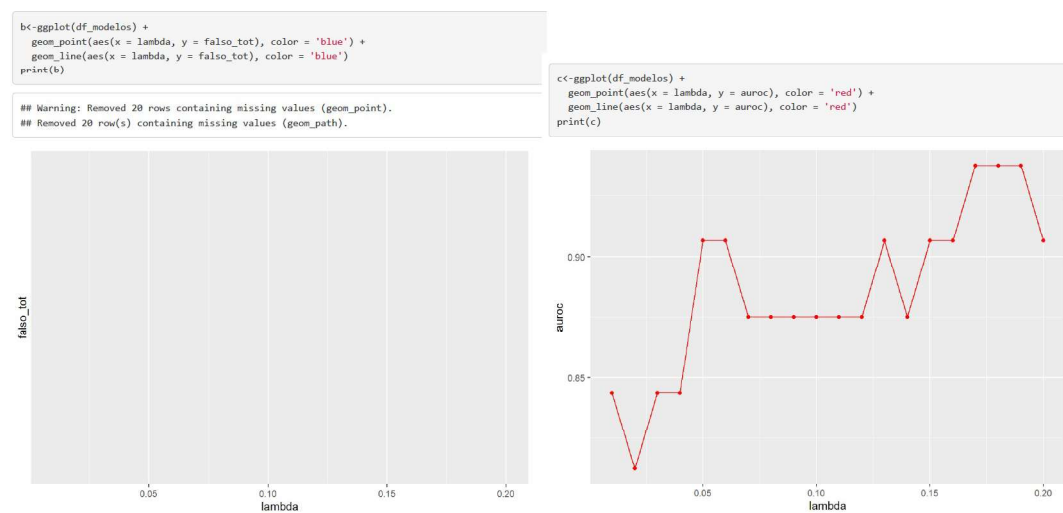


Figura 33: Experimento 5 - grupo B - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.18.

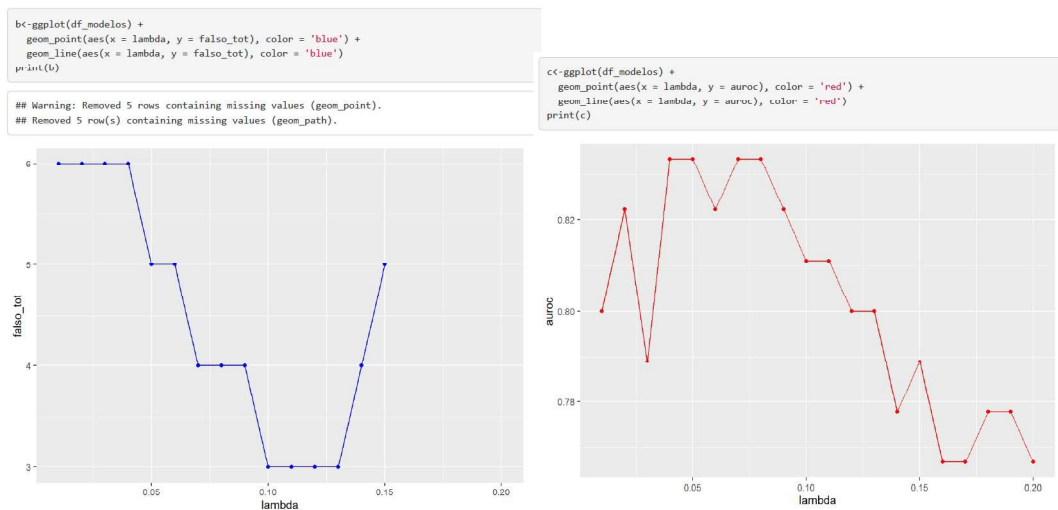


Figura 34: Experimento 5 - grupo C - Regressão logística. O valor utilizado foi 0.04.

Máquina de vetores de suporte - Código

```

l_lambda <- list()

for (l in c(1:20)/100) {

  # SVM death contra tudo
  svm_model <- data_training %>%
    ml_linear_svc(death ~ ., reg_param = 1)
  # Ver
  # summary(svm_model)
  # Predição no test
  svm_pred <- ml_predict(svm_model, data_test)
  # AUROC da predição
  ml_binary_classification_evaluator(svm_pred)

  df_aux <- data.frame(lambda = l,
    falso_negativo = tryCatch(m_conf['0', '1'],
      error = function(e) as.numeric(NA)),
    falso_positivo = tryCatch(m_conf['1', '0'],
      error = function(e) as.numeric(NA)),
    auroc = ml_binary_classification_evaluator(svm_pred))

  df_aux$falso_tot <- df_aux$falso_negativo + df_aux$falso_positivo

  l_lambda[[length(l_lambda)+1]] <- df_aux
}

df_modelos <- do.call(rbind.data.frame, l_lambda)

```

Figura 35: Máquina de vetores de suporte - código utilizado par determinar o valor de lambda.

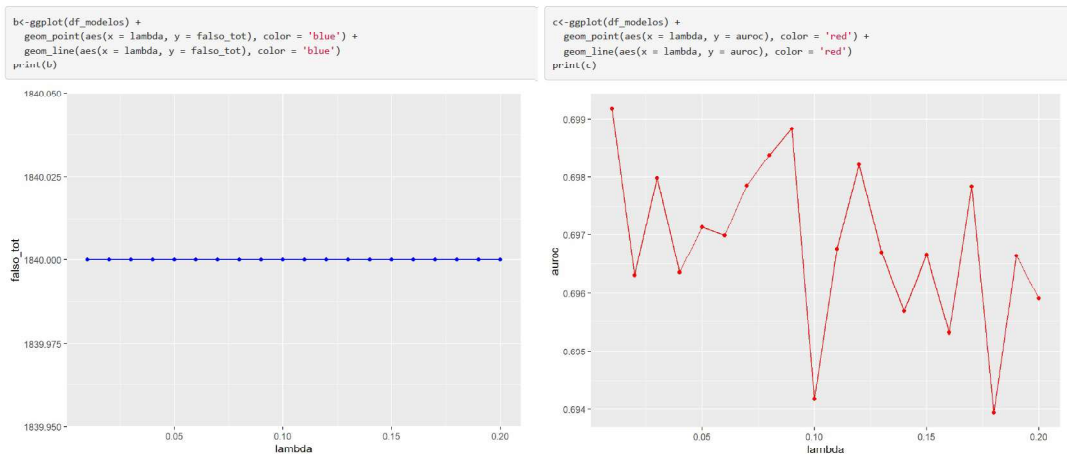


Figura 36: Experimento 1 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.01.

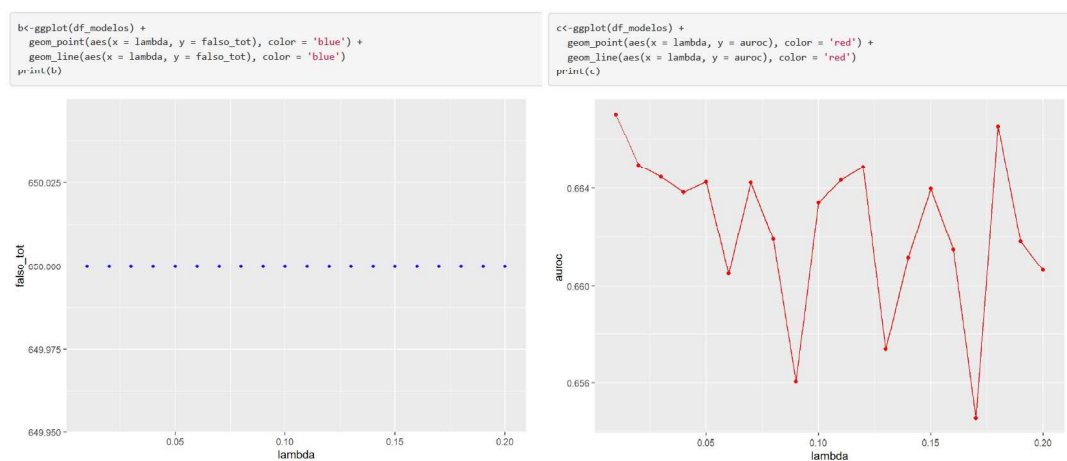


Figura 37: Experimento 1 - grupo B - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.01.

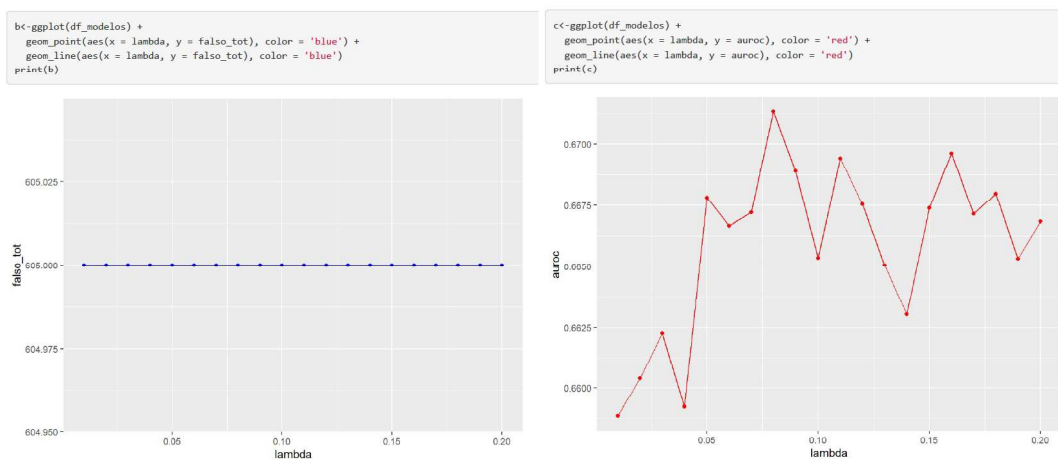


Figura 38: Experimento 1 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.08.

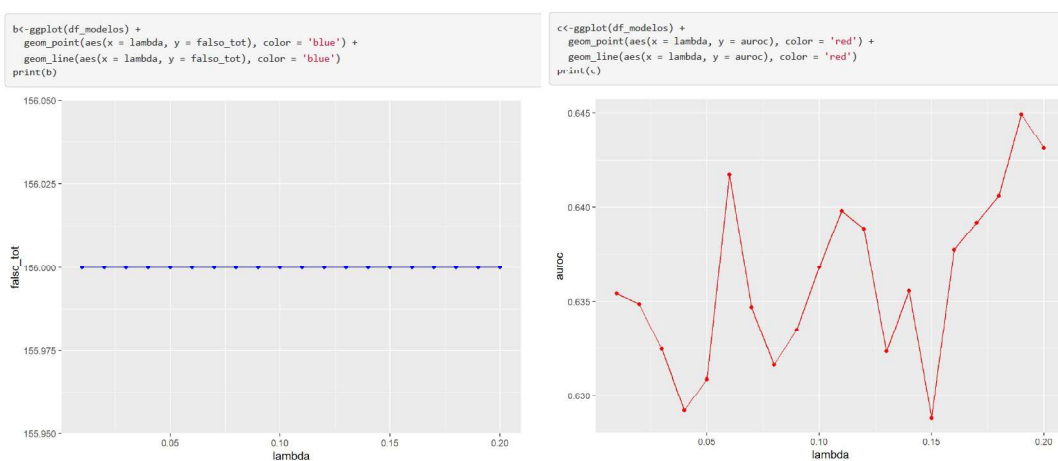


Figura 39: Experimento 1 - grupo D - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.19.

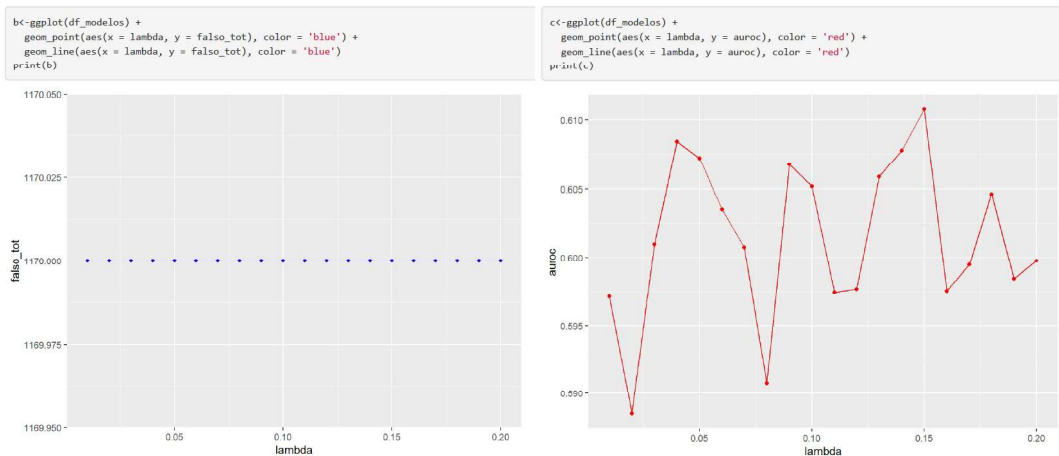


Figura 40: Experimento 1 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.15.

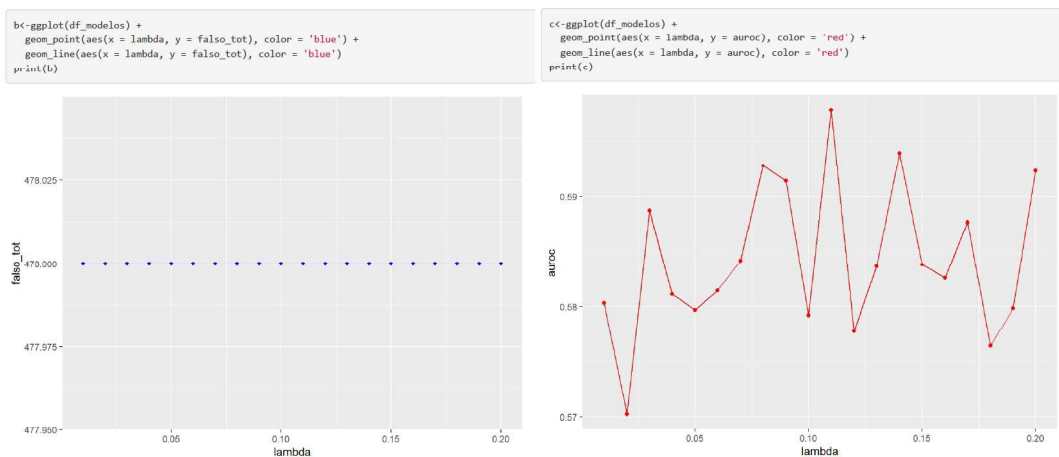


Figura 41: Experimento 1 - grupo F - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.11.

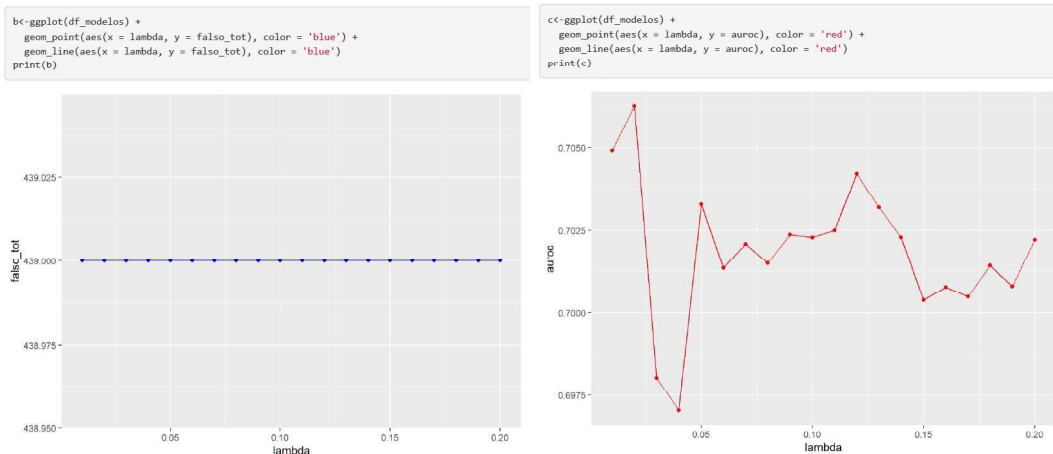


Figura 42: Experimento 2 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.02.

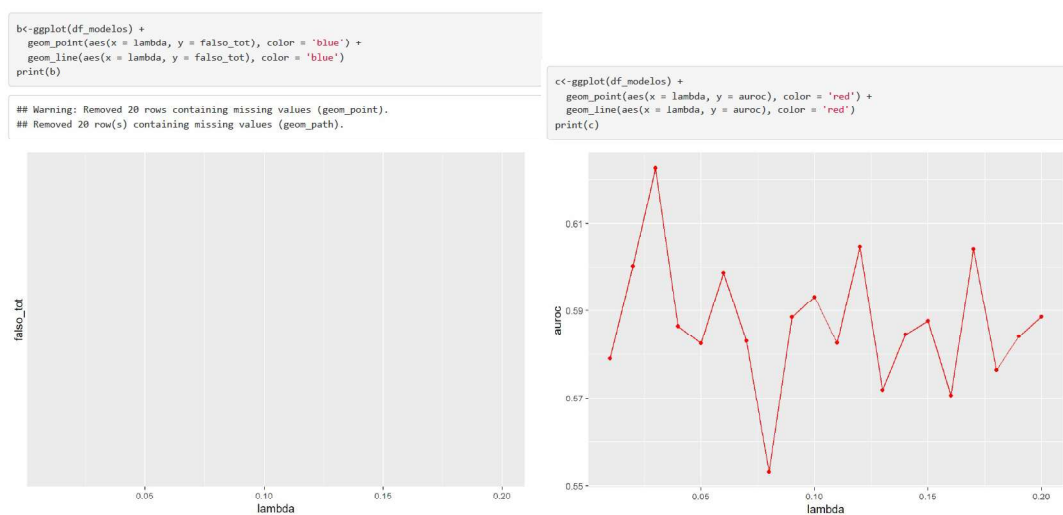


Figura 43: Experimento 2 - grupo B - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.03

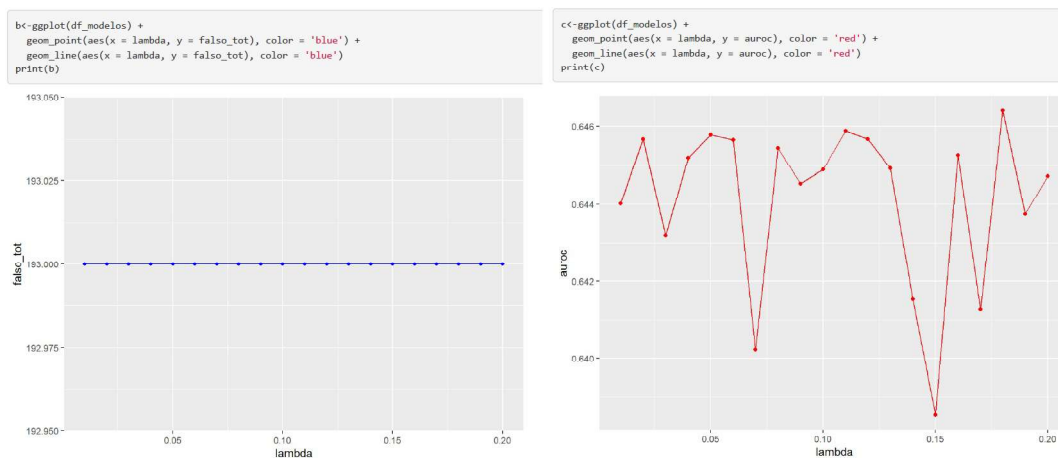


Figura 44: Experimento 2 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.11.

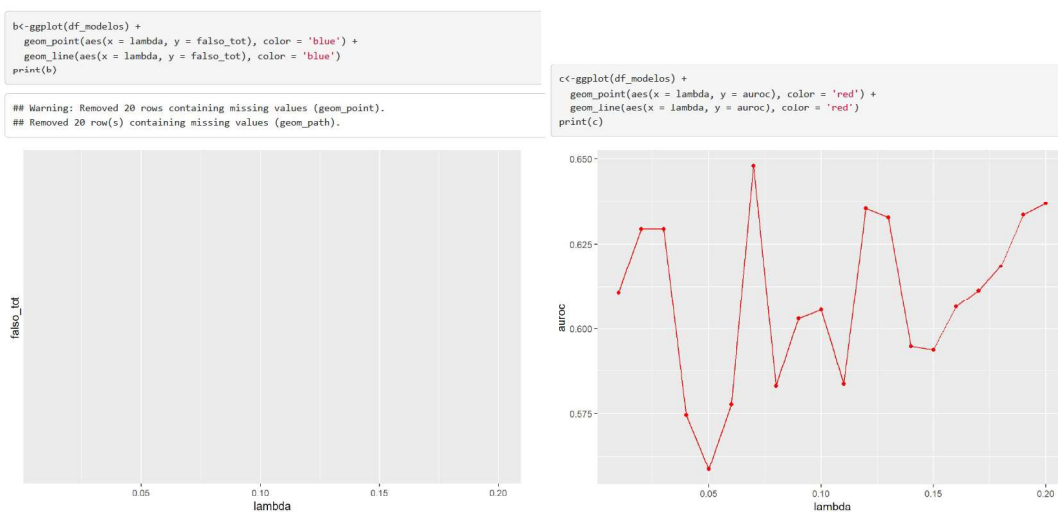


Figura 45: Experimento 2 - grupo D - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.07.

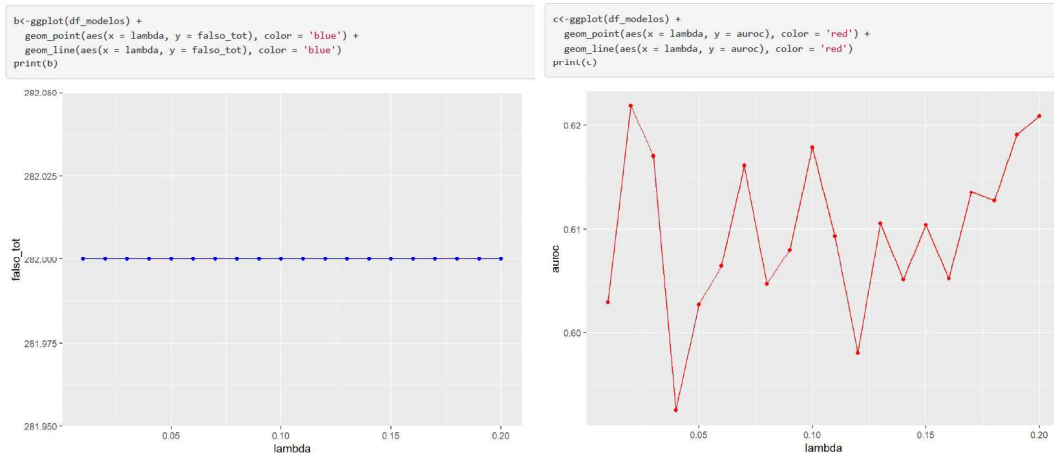


Figura 46: Experimento 2 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.02.

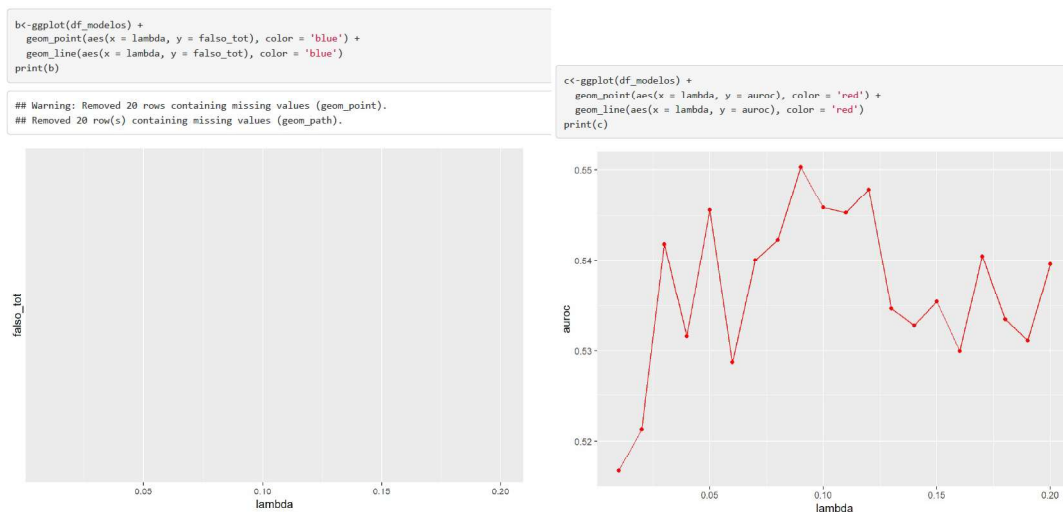


Figura 47: Experimento 2 - grupo F - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.09.

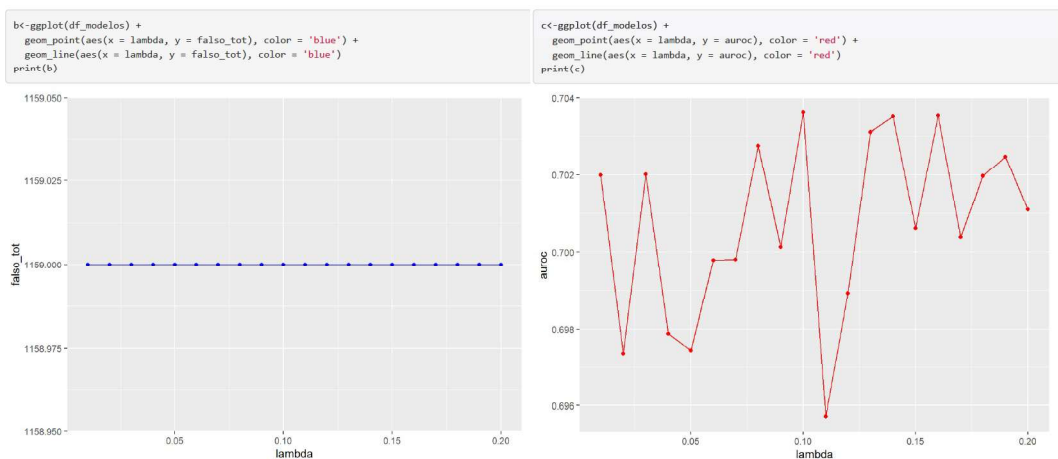


Figura 48: Experimento 3 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.1.

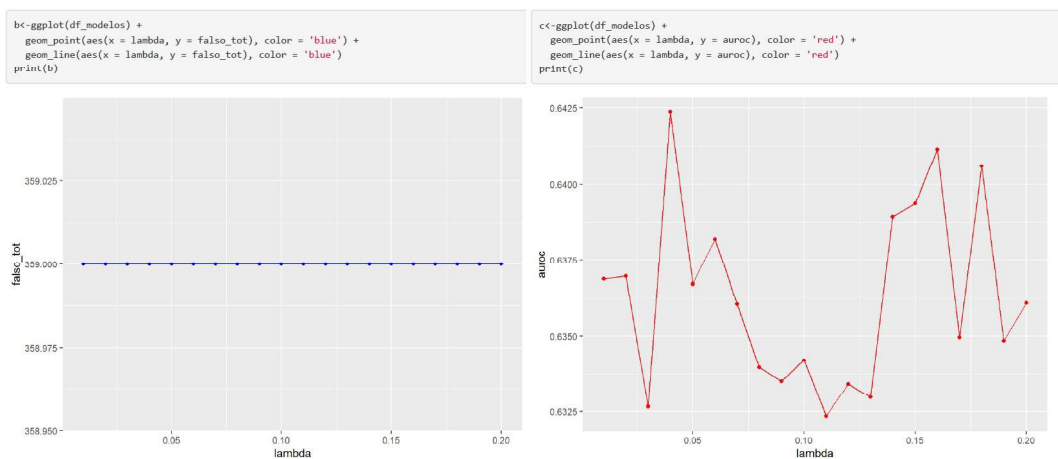


Figura 49: Experimento 3 - grupo B - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.04.

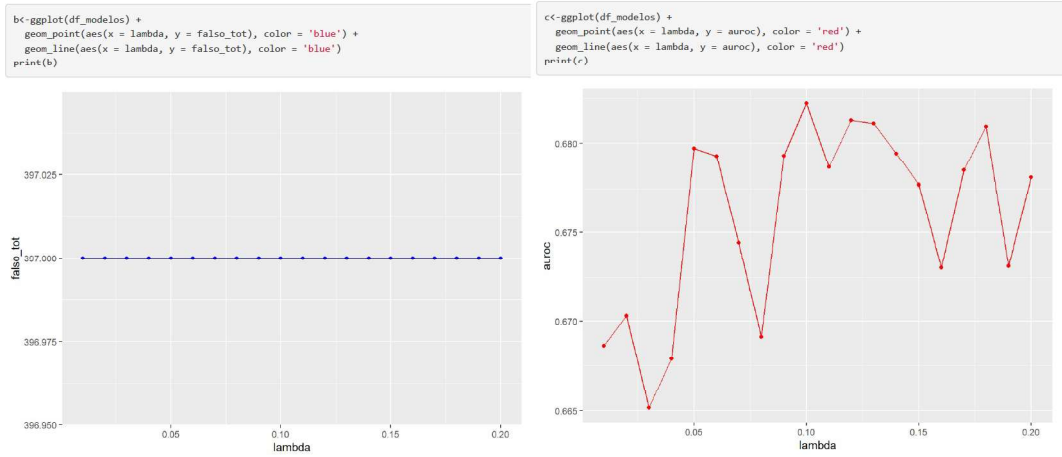


Figura 50: Experimento 3 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.1.

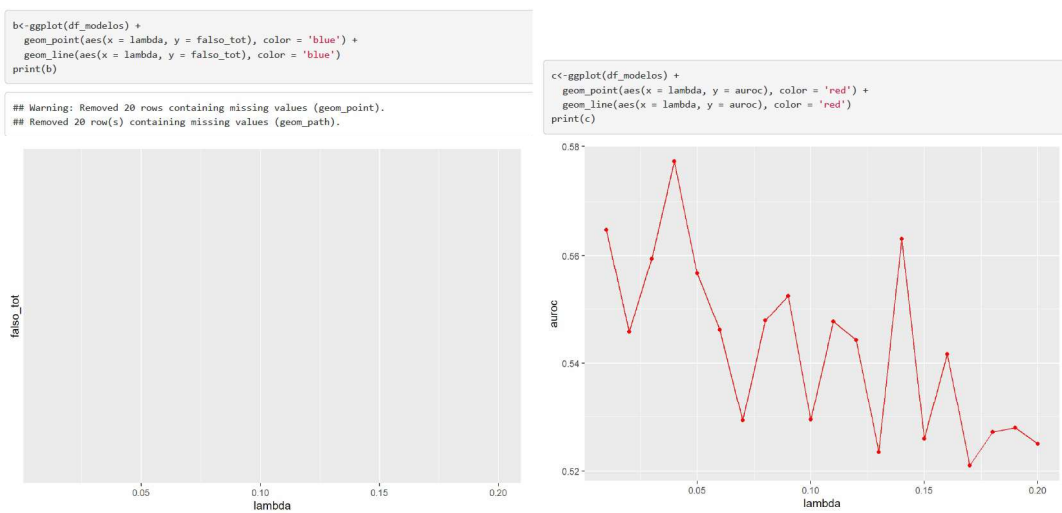


Figura 51: Experimento 3 - grupo D - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.04.

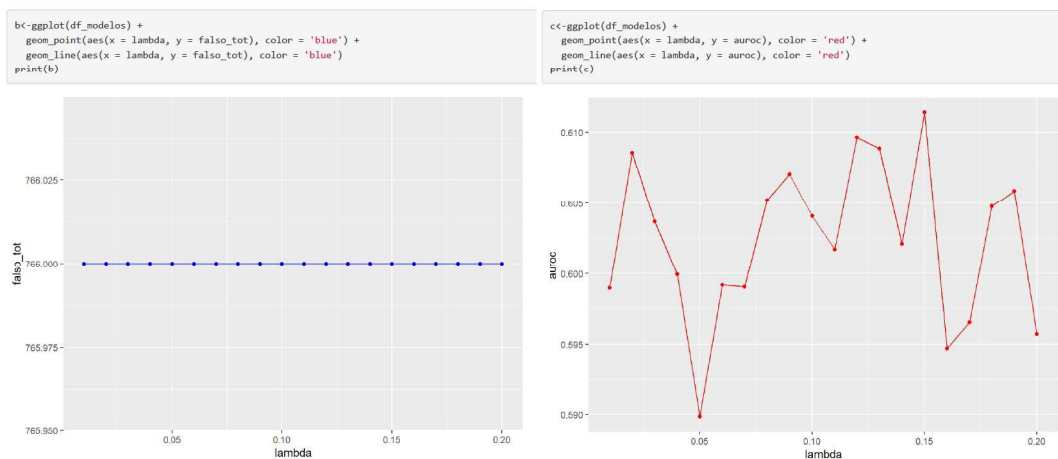


Figura 52: Experimento 3 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.15.

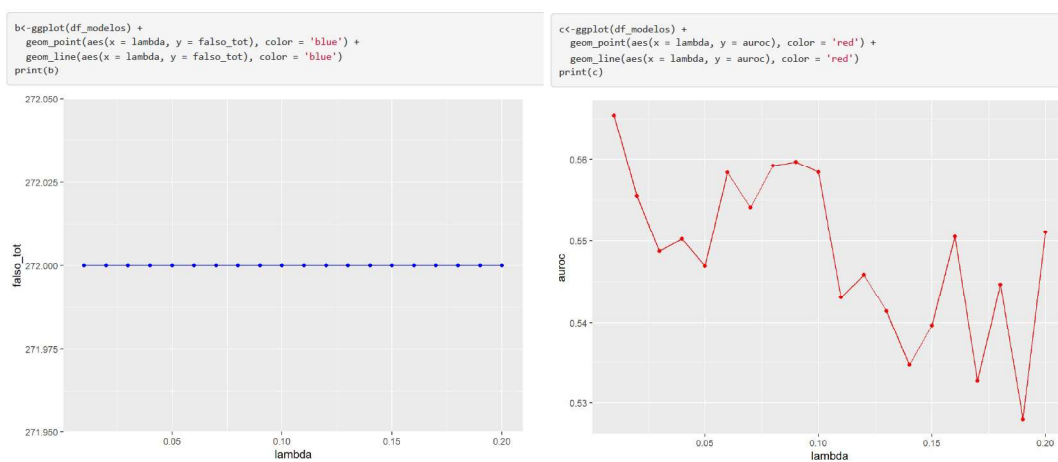


Figura 53: Experimento 3 - grupo F - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.01.

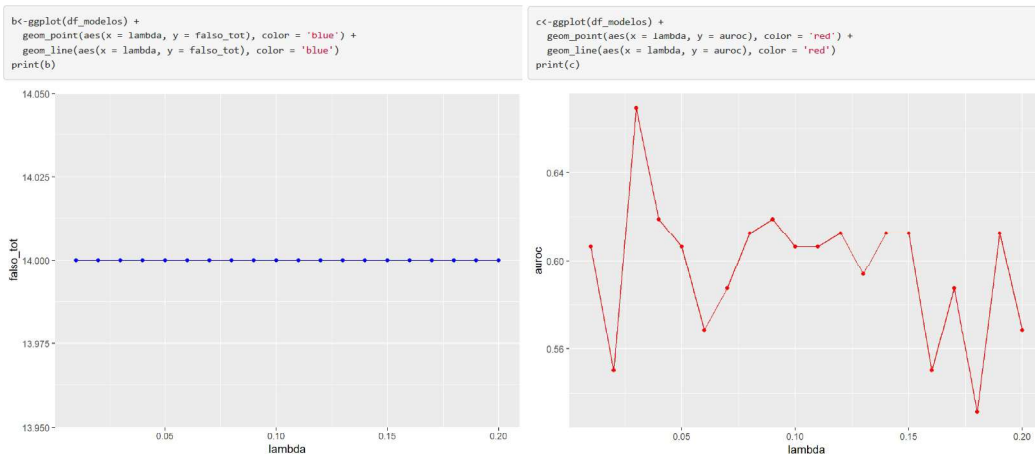


Figura 54: Experimento 4 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.03.

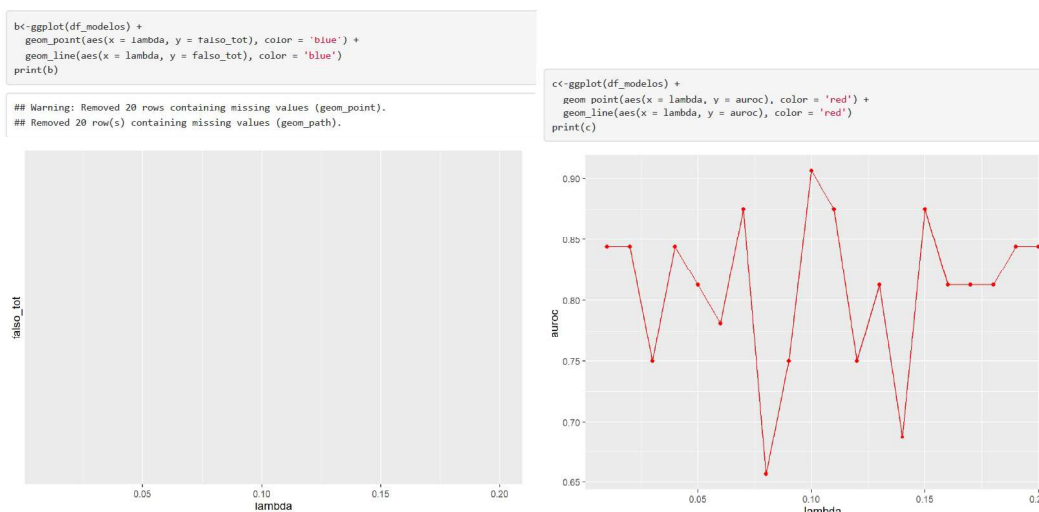


Figura 55: Experimento 4 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.1.

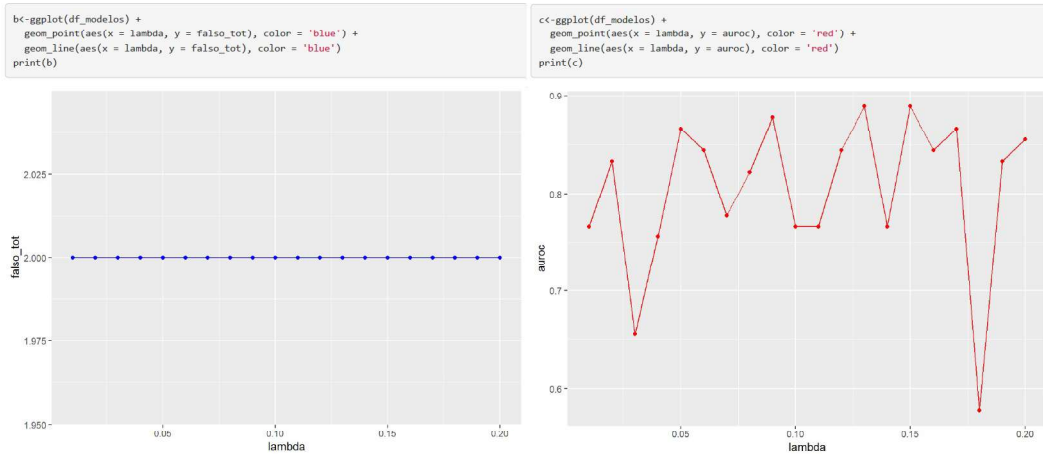


Figura 56: Experimento 4 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.13.

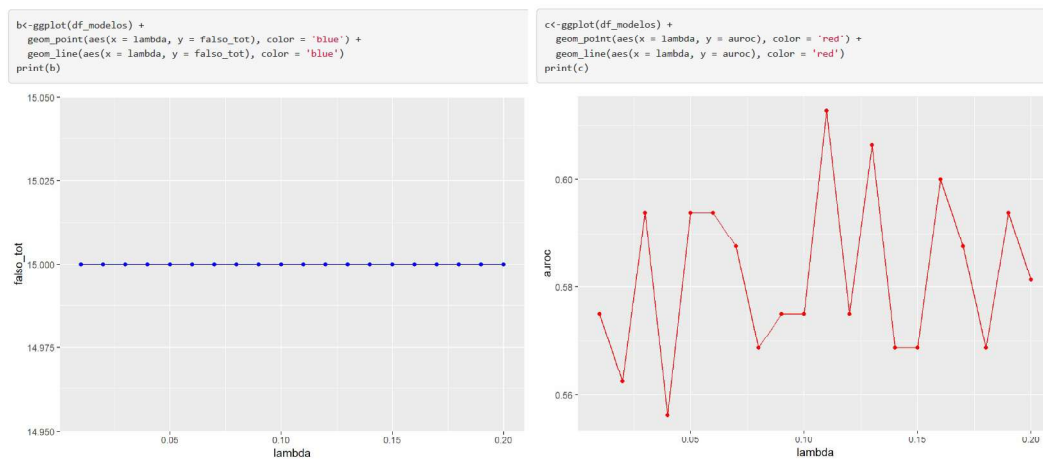


Figura 57: Experimento 5 - grupo A - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.11.

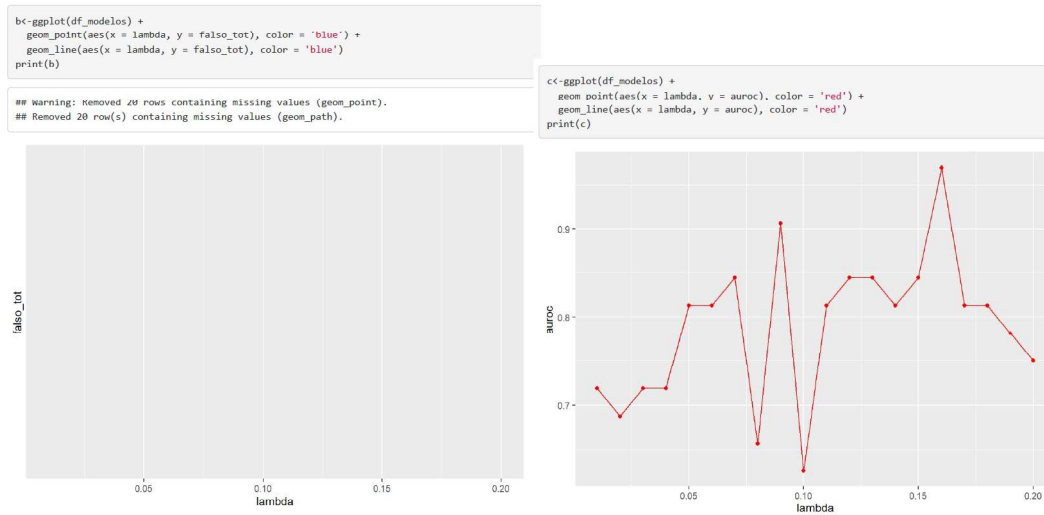


Figura 58: Experimento 5 - grupo E - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.16.

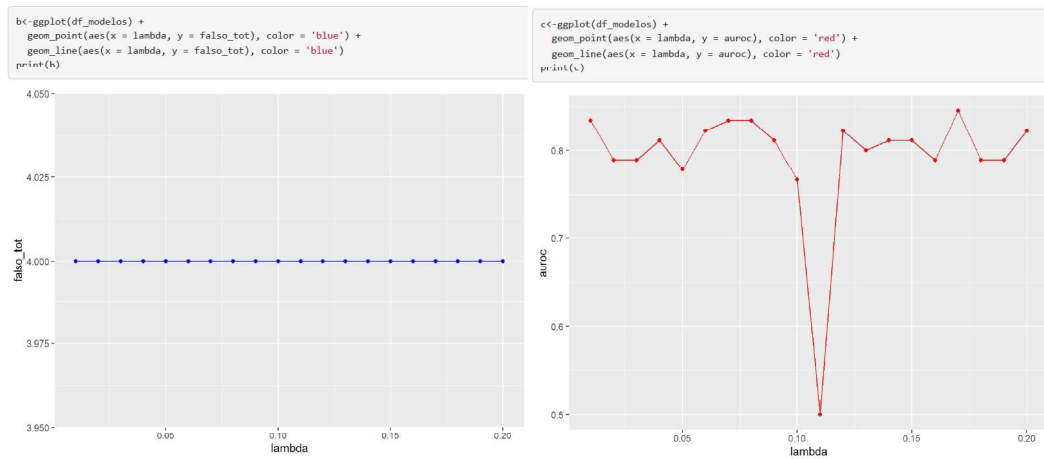


Figura 59: Experimento 5 - grupo C - Máquina de vetores de suporte. O valor utilizado foi 0.17.

Naïve Bayes - Código

```

l_lambda <- list()

for (l in seq(from = 0, to = 1, by = 0.25)) {

  # Naive Bayes death contra tudo
  nb_model <- data_training %>%
    ml_naive_bayes(death ~ ., smoothing = 1)
  # Ver
  # summary(nb_model$model)
  # Predição no test
  nb_pred <- ml_predict(nb_model, data_test)
  # AUROC da predição
  ml_binary_classification_evaluator(nb_pred)
  # Matriz de confusão
  table(pull(nb_pred, label), pull(nb_pred, prediction))

  df_aux <- data.frame(lambda = l,
    falso_negativo = tryCatch(m_conf['0', '1'],
      error = function(e) as.numeric(NA)),
    falso_positivo = tryCatch(m_conf['1', '0'],
      error = function(e) as.numeric(NA)),
    auroc = ml_binary_classification_evaluator(nb_pred))

  df_aux$falso_tot <- df_aux$falso_negativo + df_aux$falso_positivo

  l_lambda[[length(l_lambda)+1]] <- df_aux
}

df_modelos <- do.call(rbind.data.frame, l_lambda)

```

Figura 60: Naïve Bayes - Código utilizado para determinar o valor da suavização de Laplace.

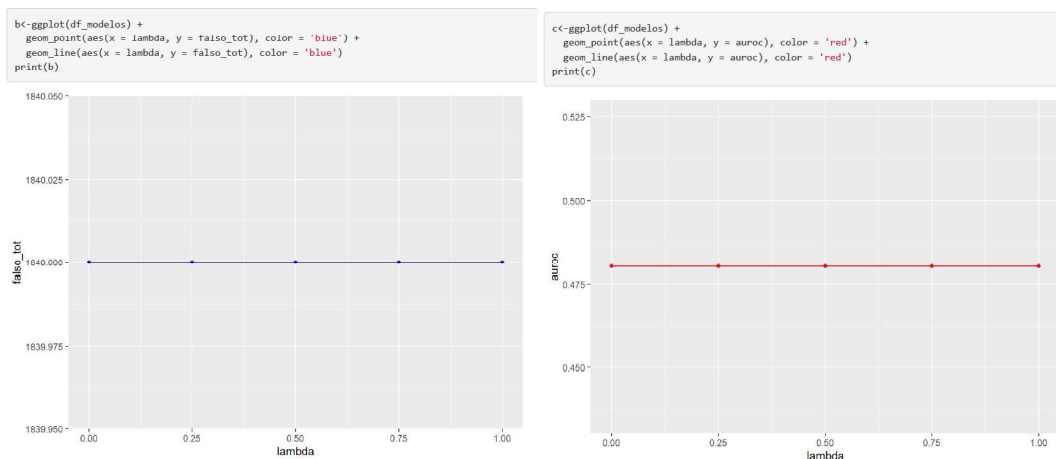


Figura 61: Experimento 1 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

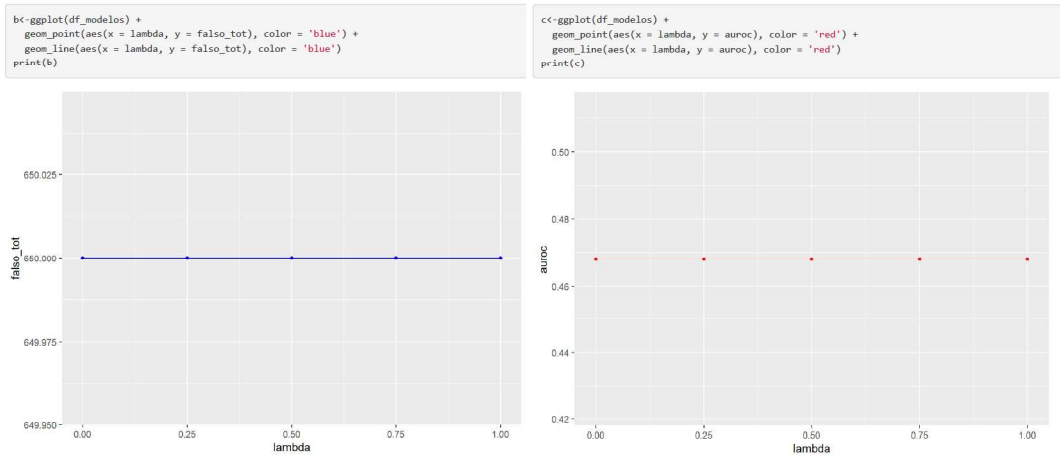


Figura 62: Experimento 1 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

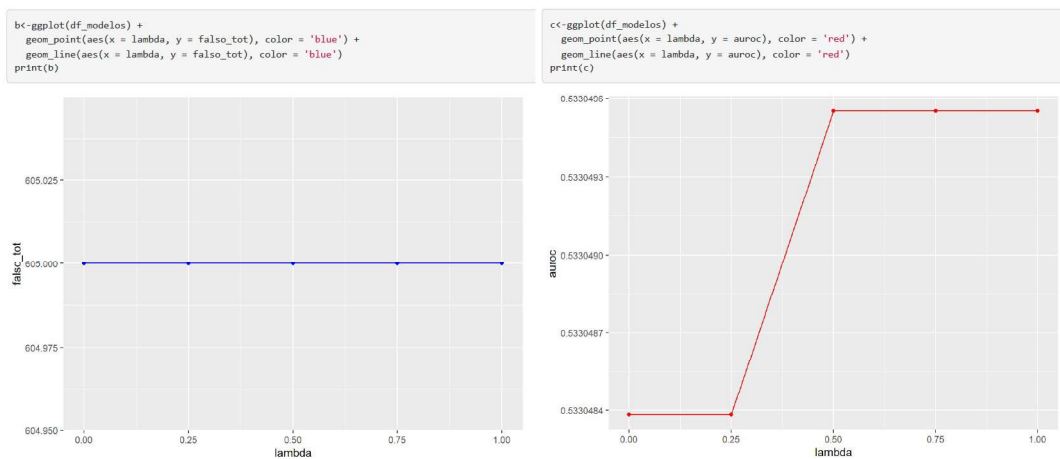


Figura 63: Experimento 1 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

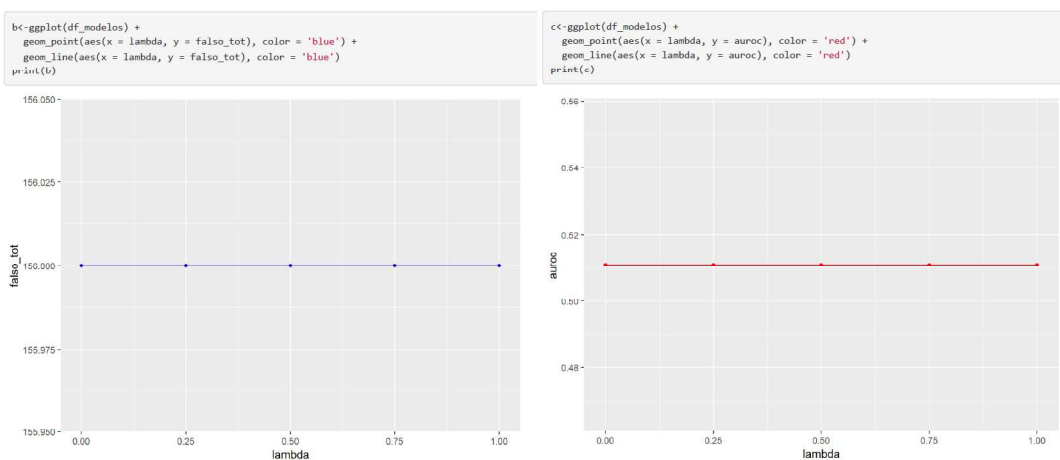


Figura 64: Experimento 1 - grupo D - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

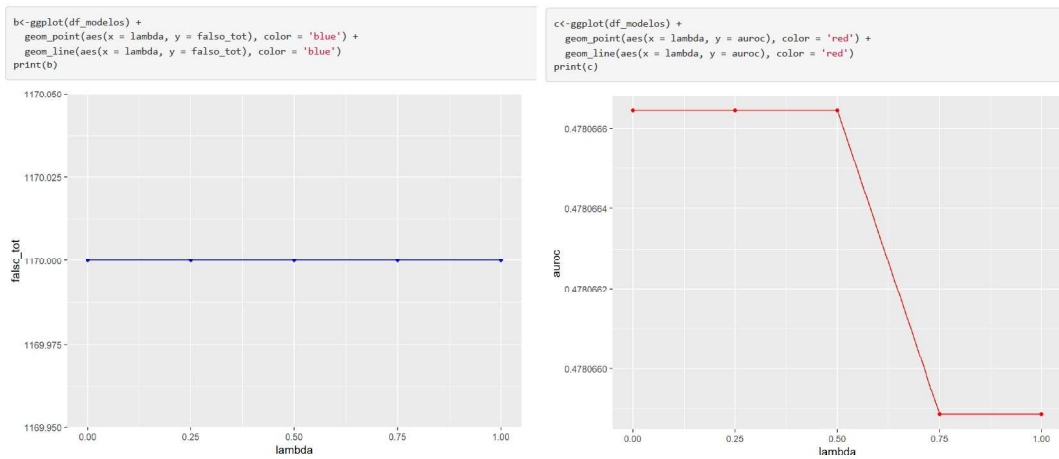


Figura 65: Experimento 1 - grupo E - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

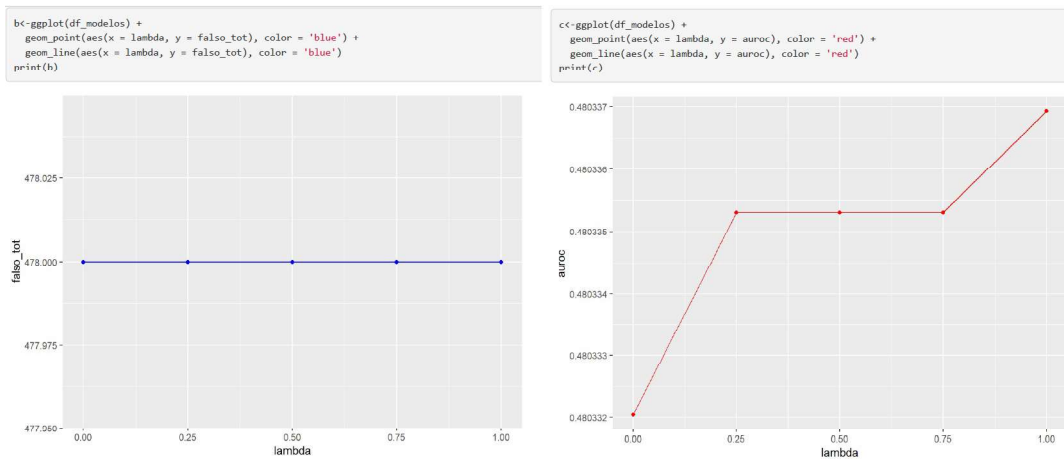


Figura 66: Experimento 1 - grupo F - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 1.

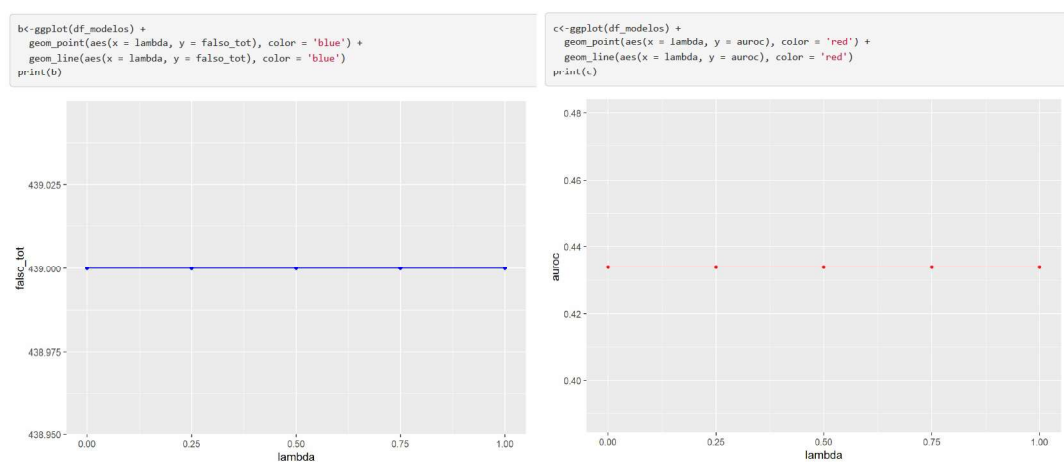


Figura 67: Experimento 2 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

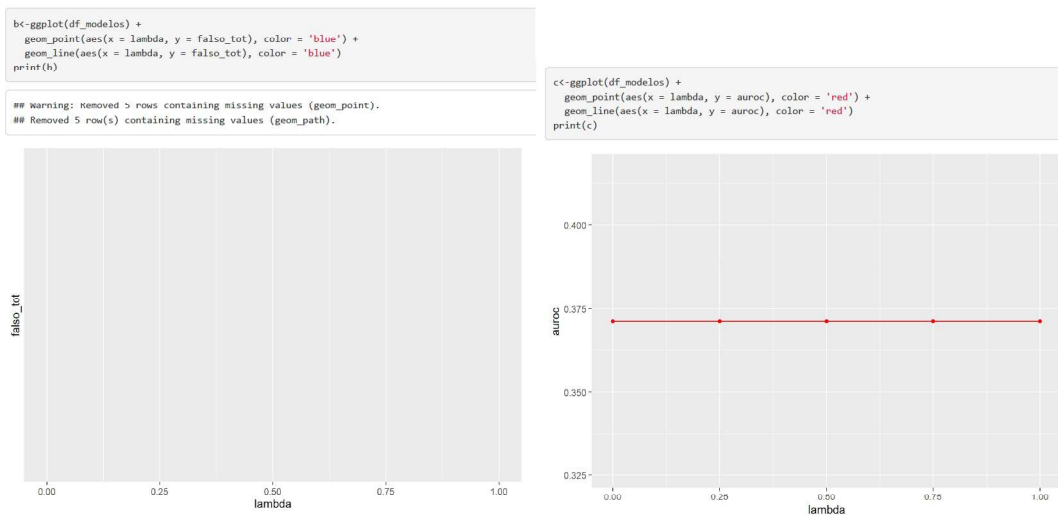


Figura 68: Experimento 2 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

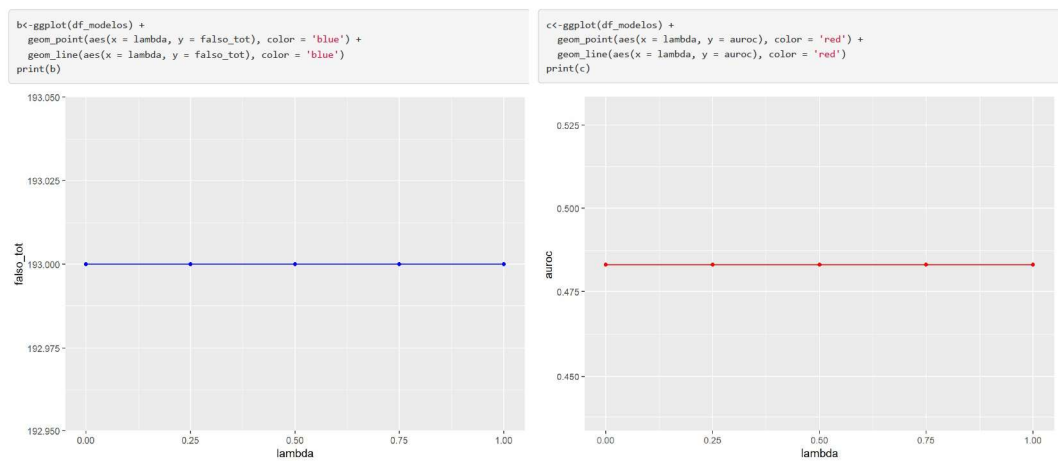


Figura 69: Experimento 2 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

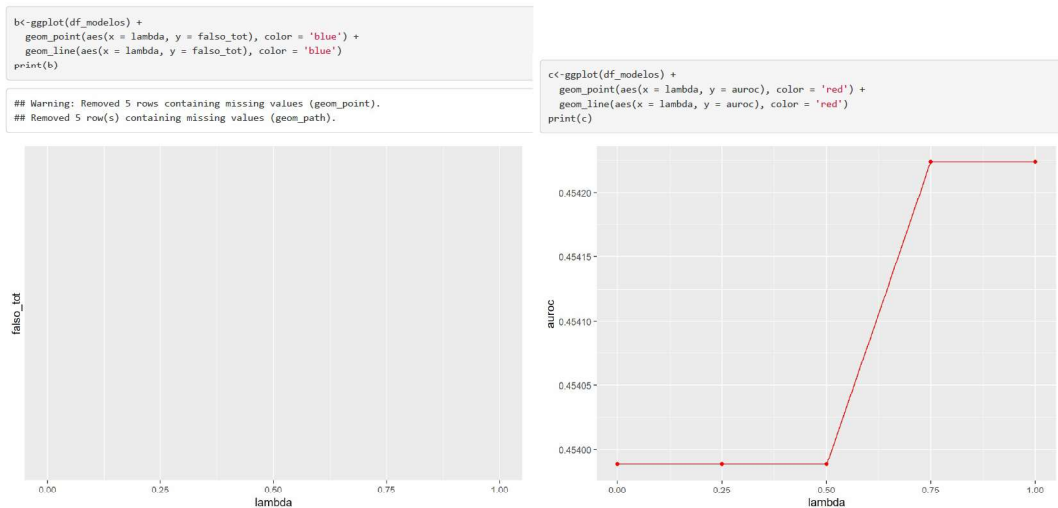


Figura 70: Experimento 2 - grupo D - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.75.

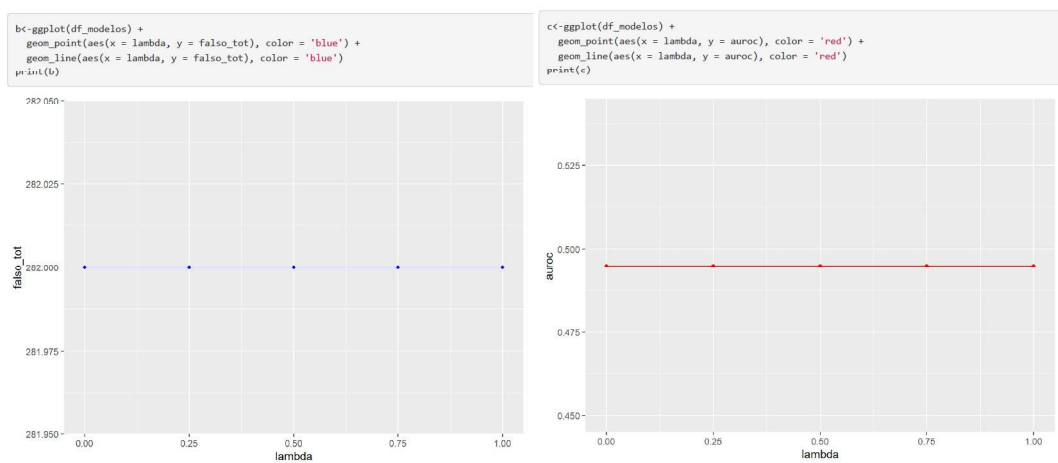


Figura 71: Experimento 2 - grupo E - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

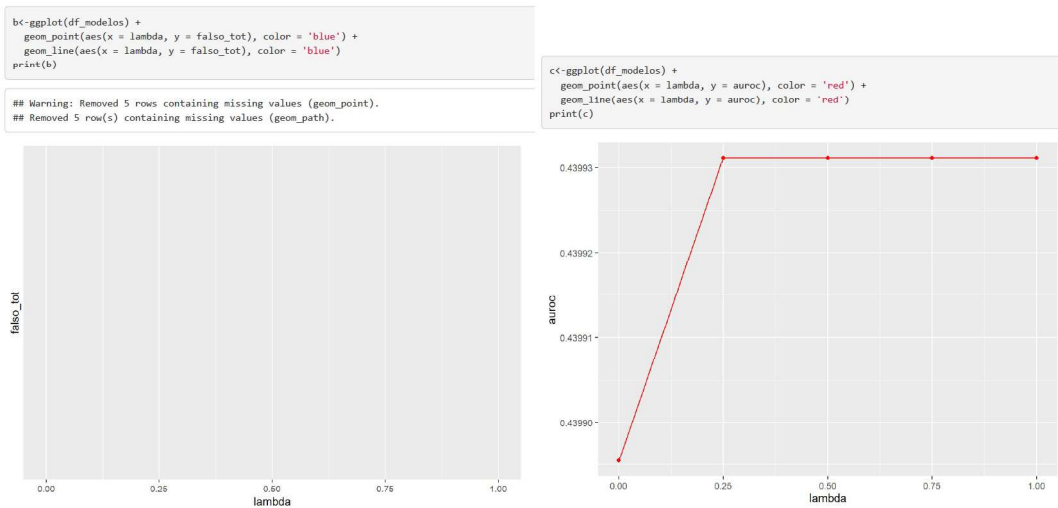


Figura 72: Experimento 2 - grupo F - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

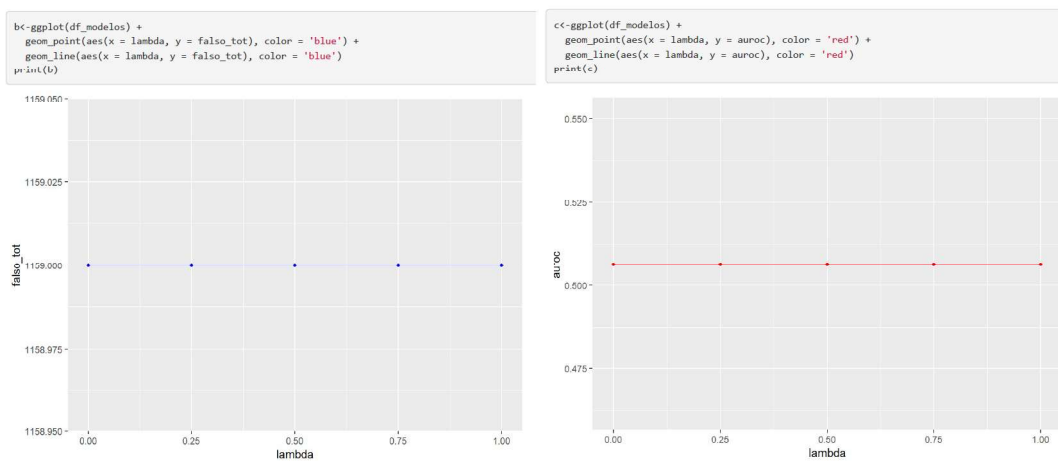


Figura 73: Experimento 3 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

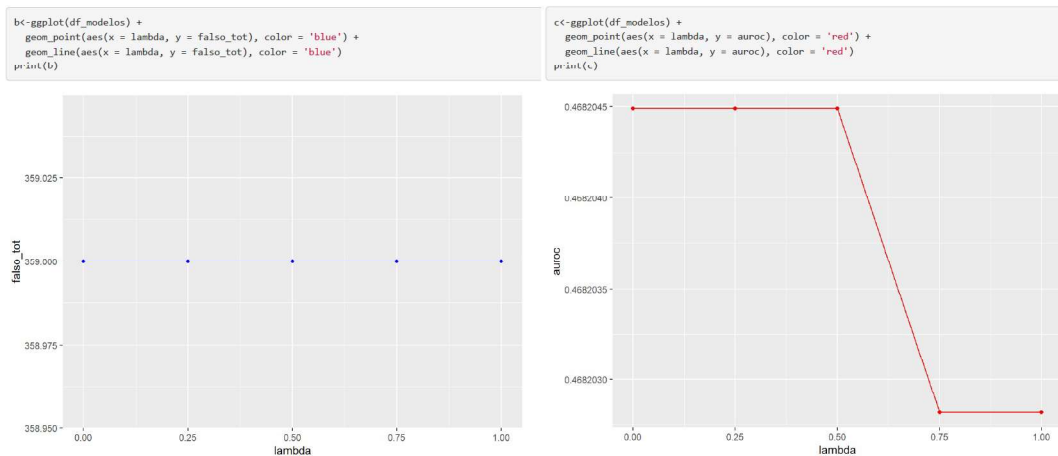


Figura 74: Experimento 3 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

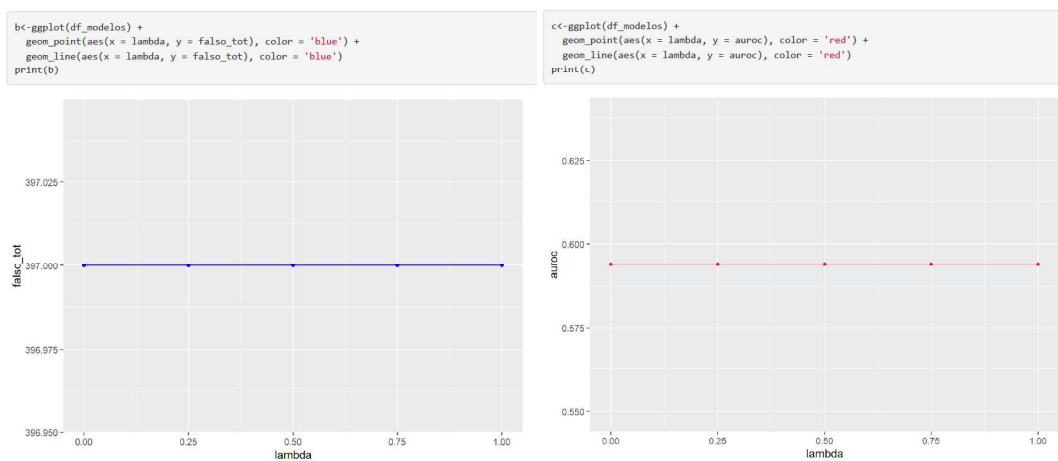


Figura 75: Experimento 3 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

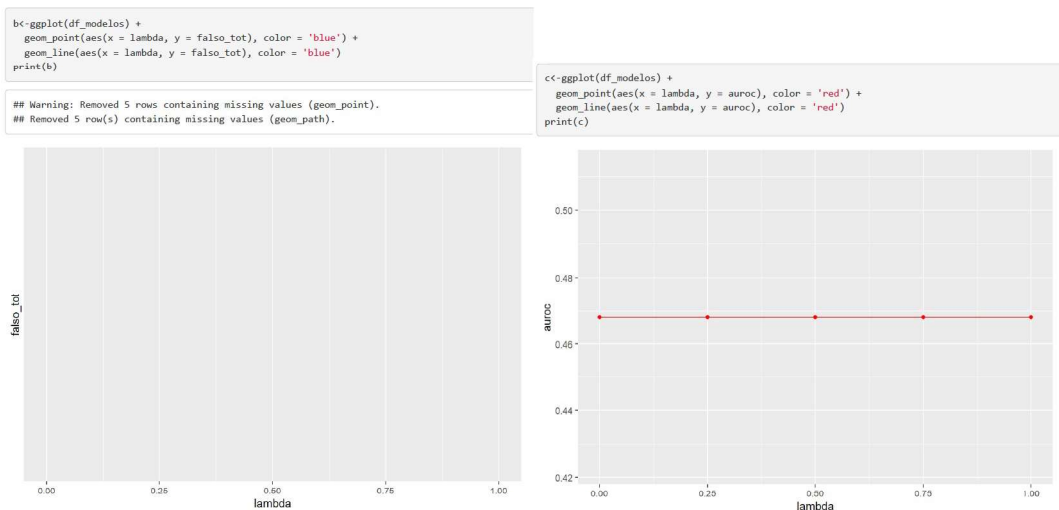


Figura 76: Experimento 3 - grupo D - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

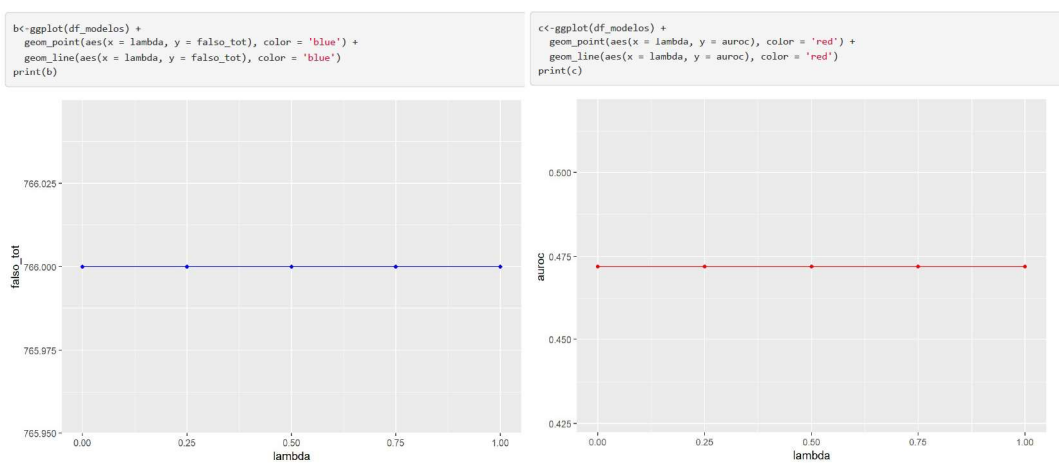


Figura 77: Experimento 3 - grupo E - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

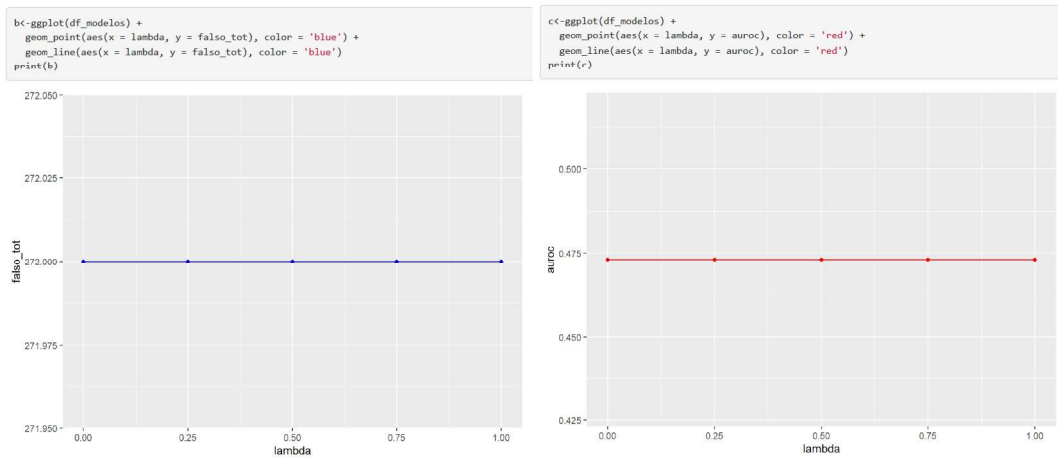


Figura 78: Experimento 3 - grupo F - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

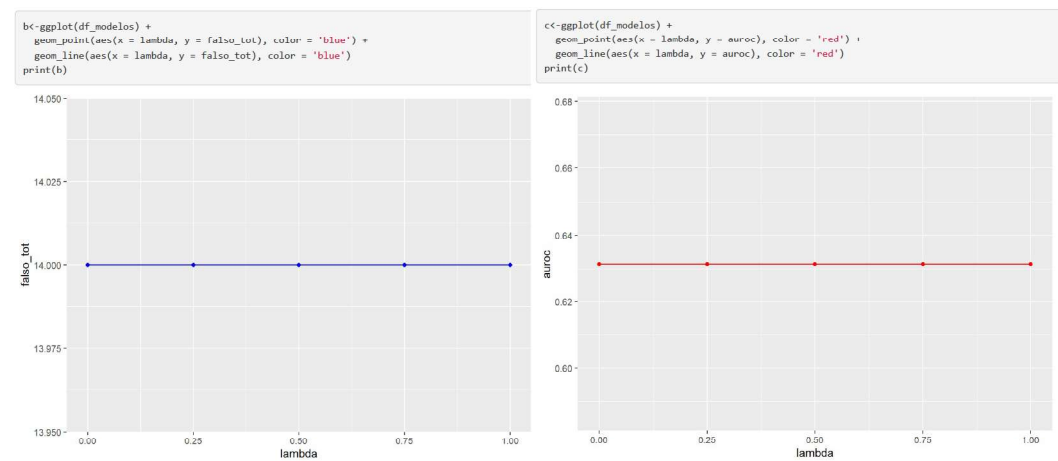


Figura 79: Experimento 4 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

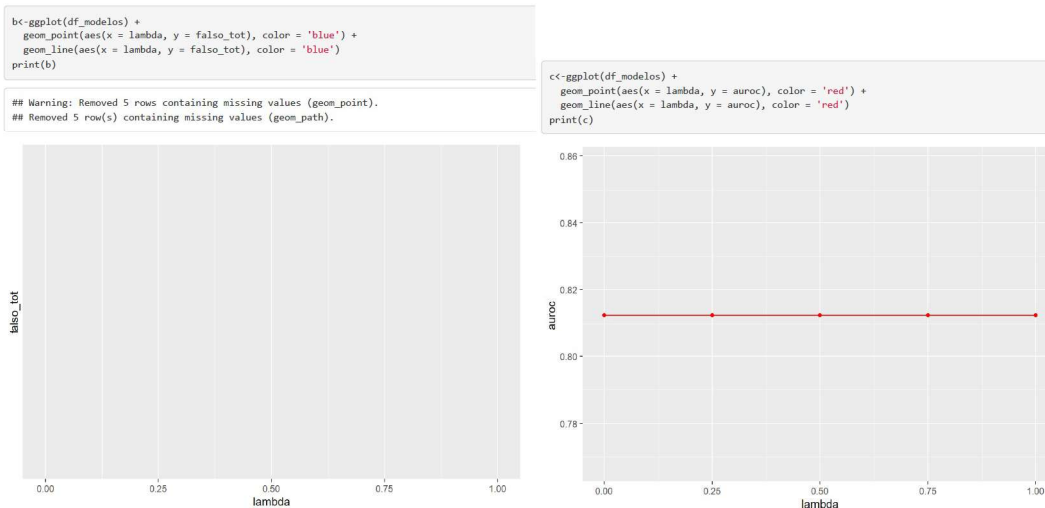


Figura 80: Experimento 4 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

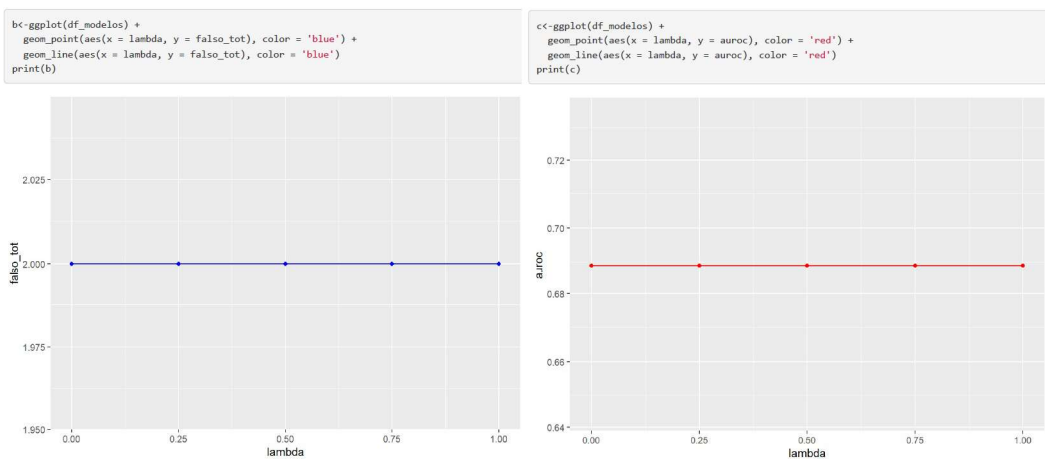


Figura 81: Experimento 4 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

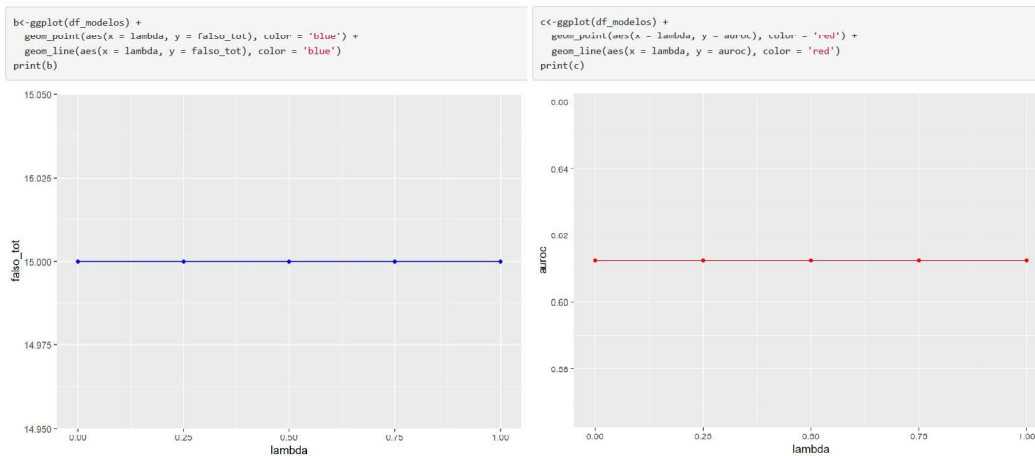


Figura 82: Experimento 5 - grupo A - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

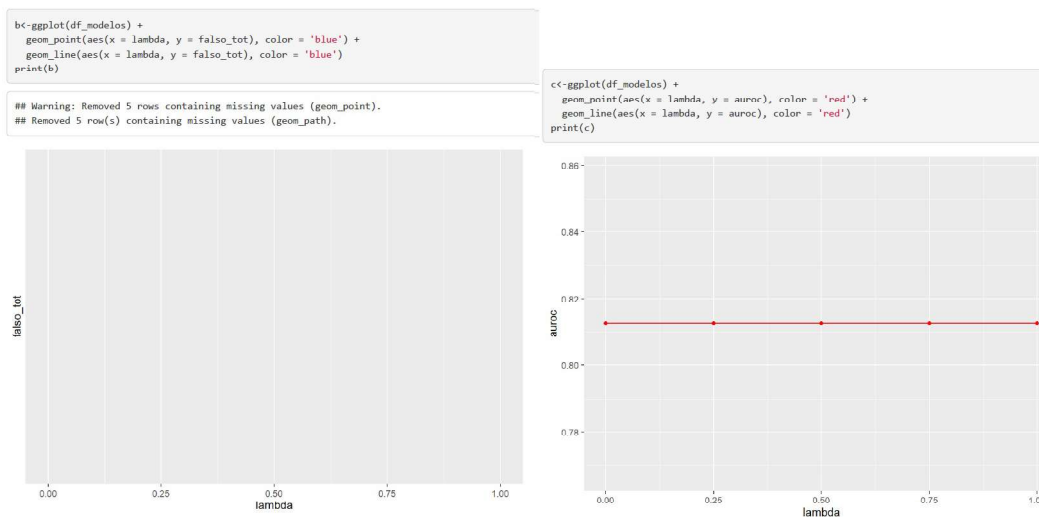


Figura 83: Experimento 5 - grupo B - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

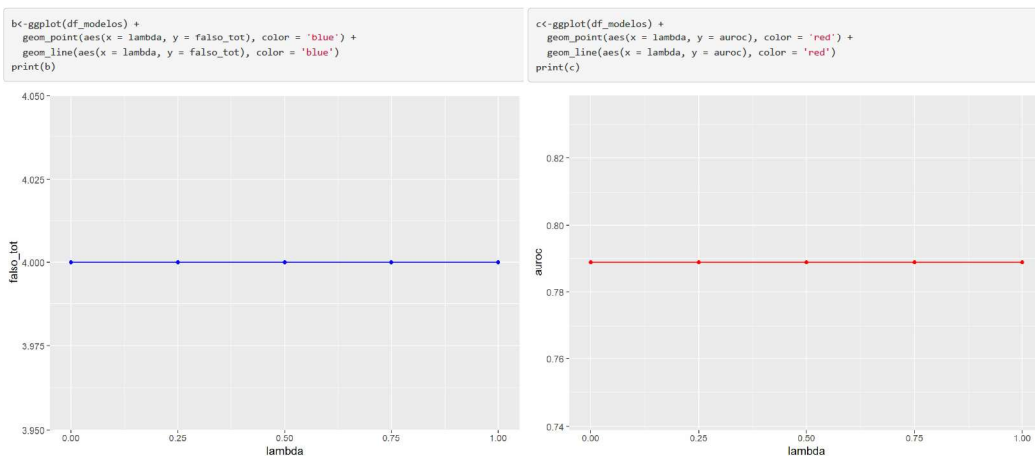


Figura 84: Experimento 5 - grupo C - Naïve Bayes. O valor utilizado foi 0.5.

Floresta aleatória - Código

```

l_trees <- list()

for (l in seq(from = 1, to = 400, by = 50)) {

  # RF death contra tudo
  rf_model <- data_training %>%
    ml_random_forest(death ~ ., type = "classification", num_trees = l)
  # Ver
  # summary(rf_model)
  # Predição no test
  rf_pred <- ml_predict(rf_model, data_test)
  # AURDC da predição
  ml_binary_classification_evaluator(rf_pred)
  # Matriz de confusão
  m_conf <- table(pull(rf_pred, label), pull(rf_pred, prediction))

  df_aux <- data.frame(trees = l,
    falso_negativo = tryCatch(m_conf['0', '1'],
      error = function(e) as.numeric(NA)),
    falso_positivo = tryCatch(m_conf['1', '0'],
      error = function(e) as.numeric(NA)),
    auroc = ml_binary_classification_evaluator(rf_pred))

  df_aux$falso_tot <- df_aux$falso_negativo + df_aux$falso_positivo

  l_trees[[length(l_trees)+1]] <- df_aux
}

df_modelos <- do.call(rbind.data.frame, l_trees)

```

Figura 85: Floresta aleatória - código utilizado para determinar o número de árvores.

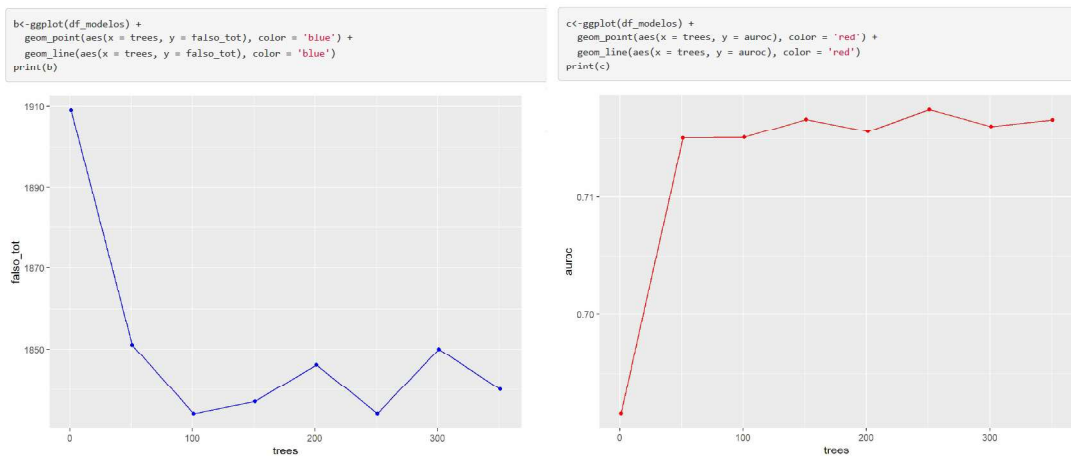


Figura 86: Experimento 1 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 250.

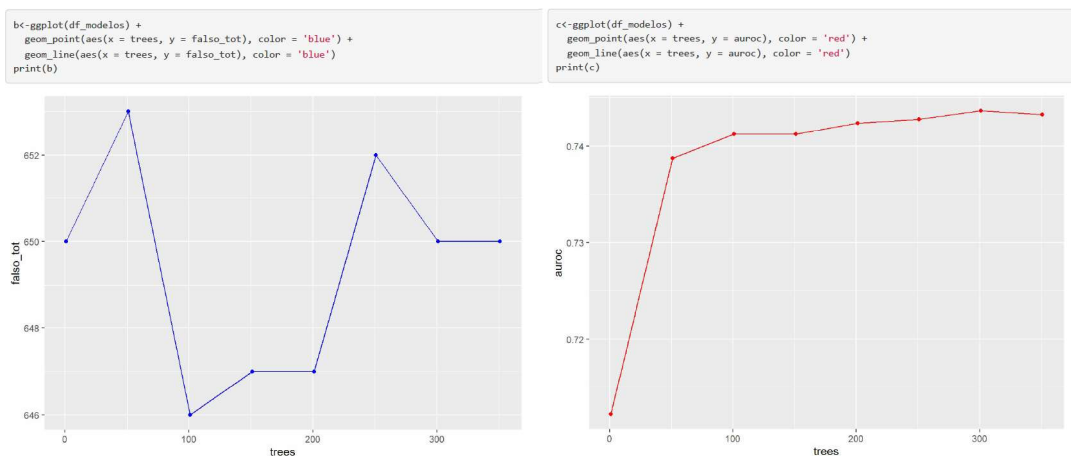


Figura 87: Experimento 1 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 300.

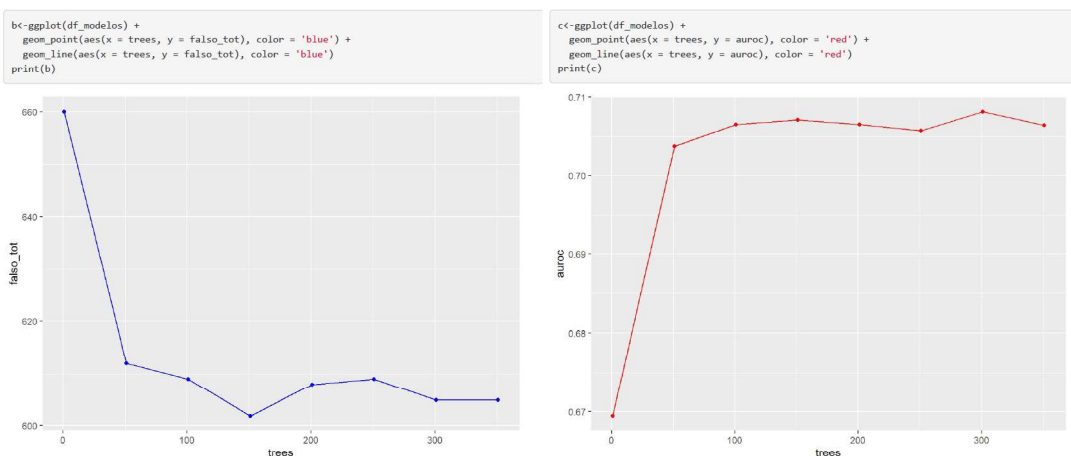


Figura 88: Experimento 1 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.

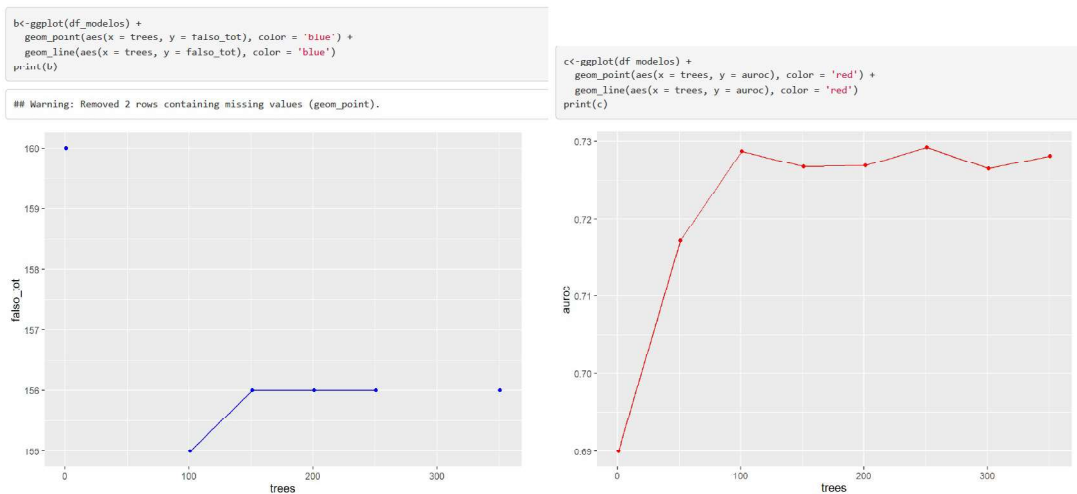


Figura 89: Experimento 1 - grupo D - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.

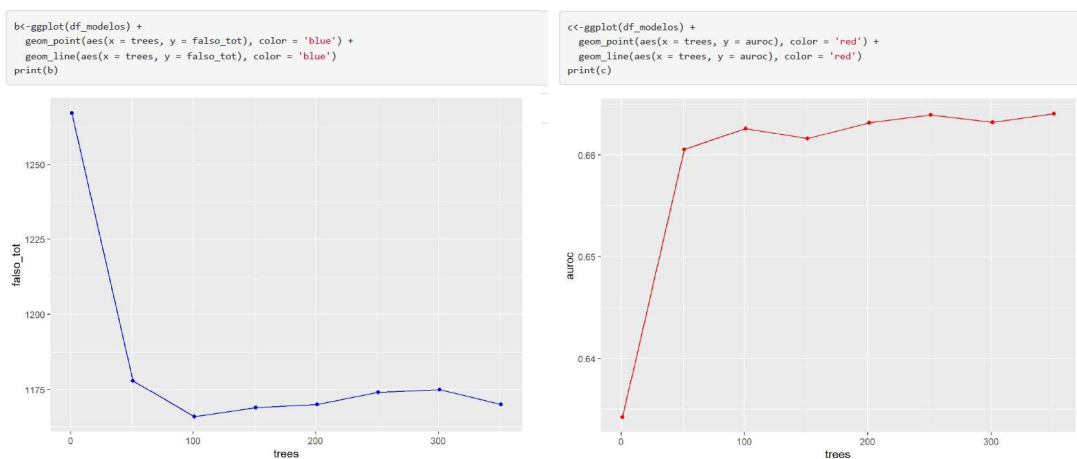


Figura 90: Experimento 1 - grupo E - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 250.

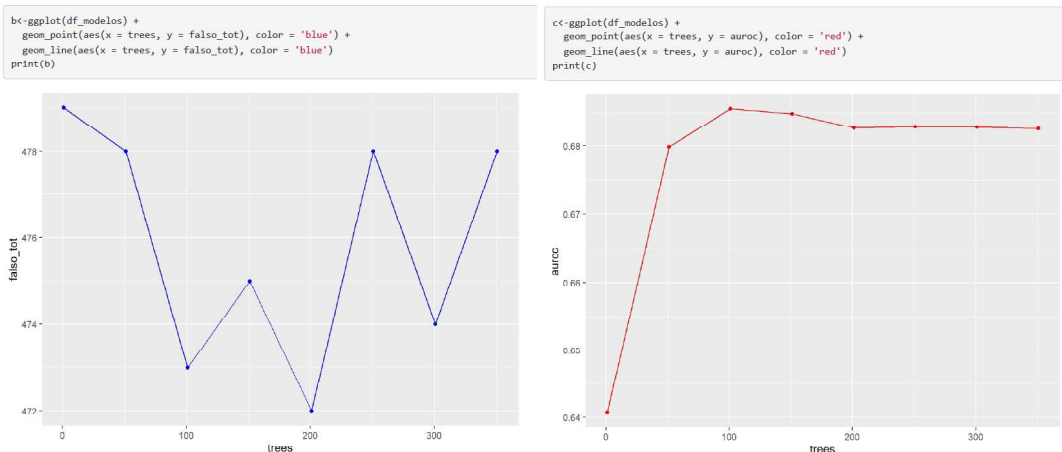


Figura 91: Experimento 1 - grupo F - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.

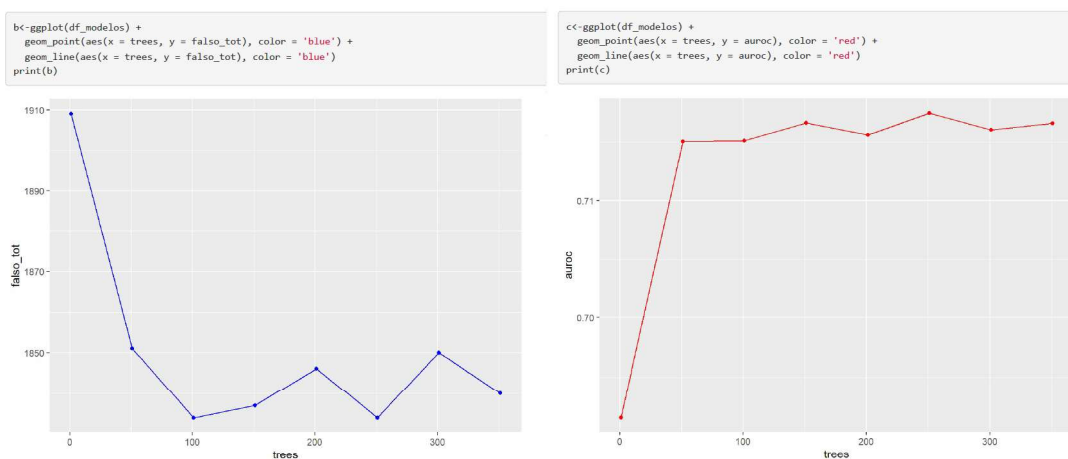


Figura 92: Experimento 2 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.

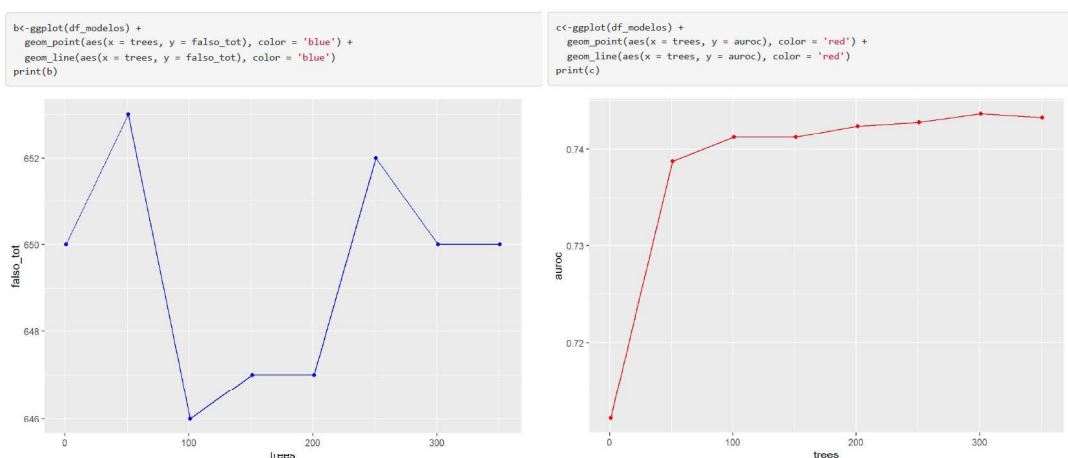


Figura 93: Experimento 2 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 250.

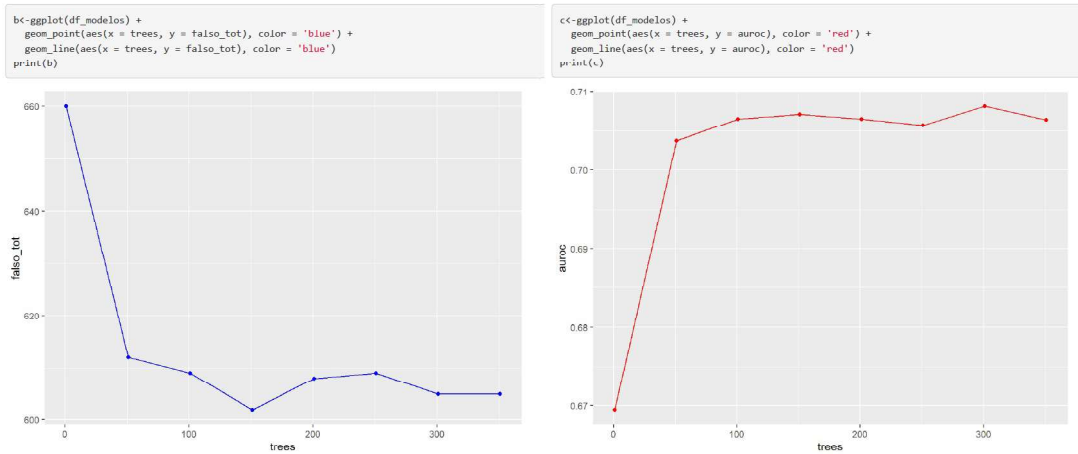


Figura 94: Experimento 2 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 200.

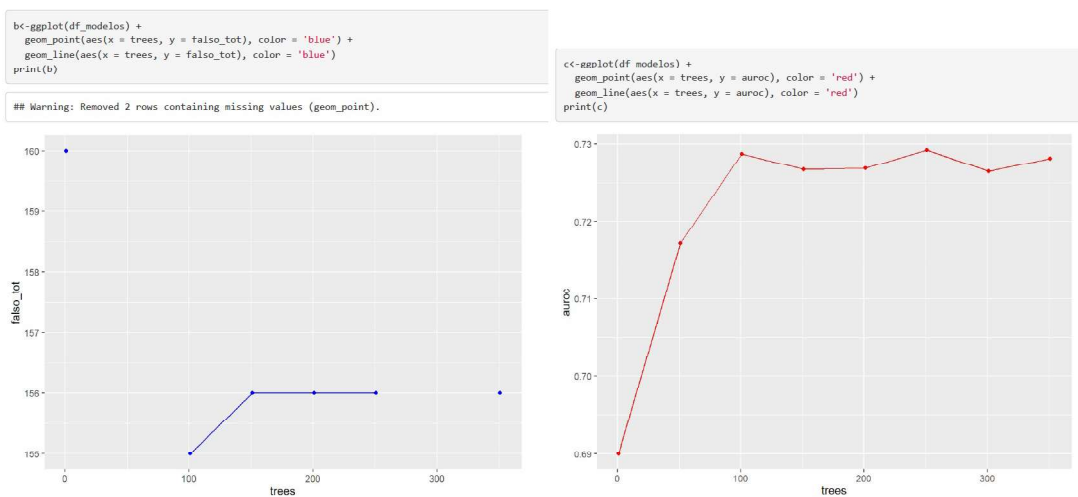


Figura 95: Experimento 2 - grupo D - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.

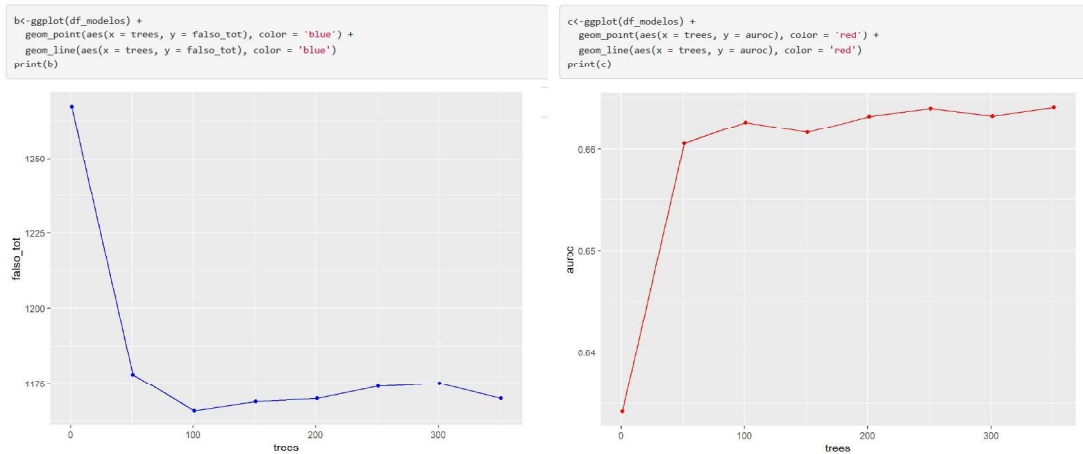


Figura 96: Experimento 2 - grupo E - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 50.

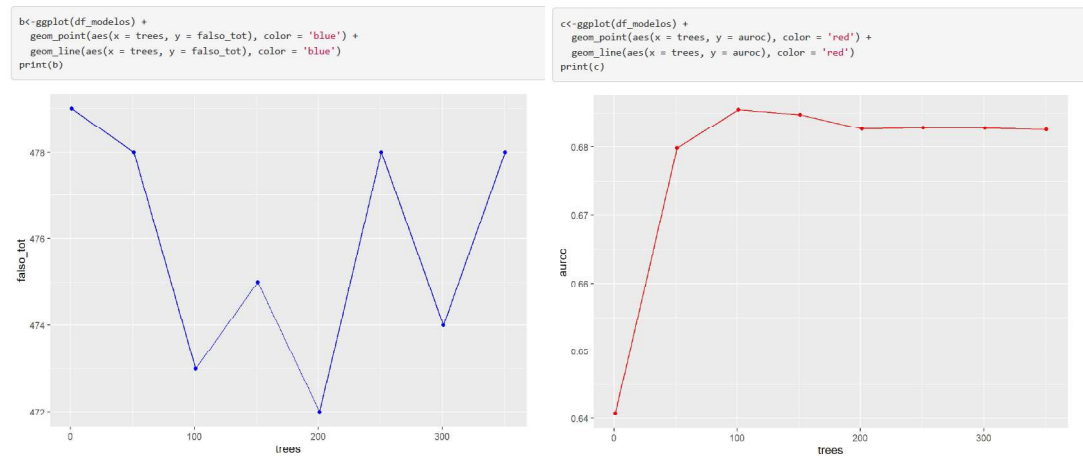


Figura 97: Experimento 2 - grupo F - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 300.

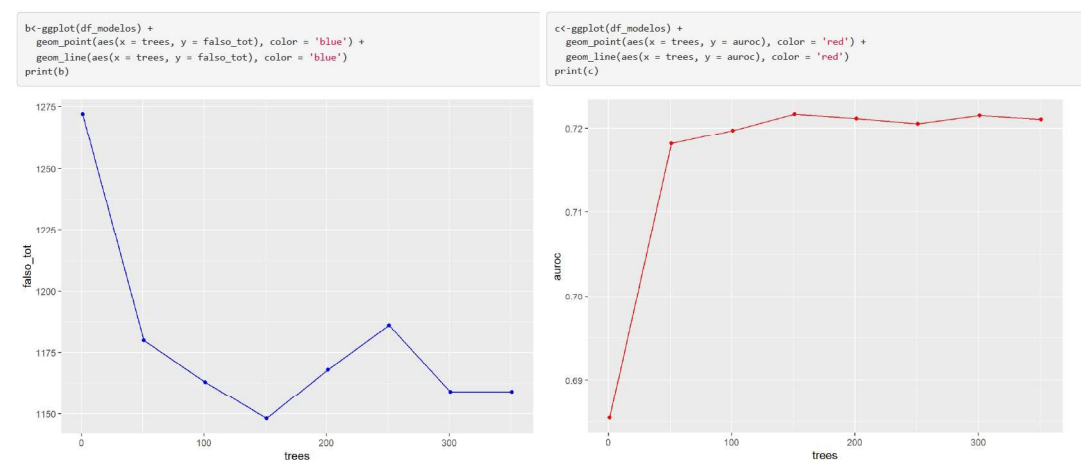


Figura 98: Experimento 3 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.

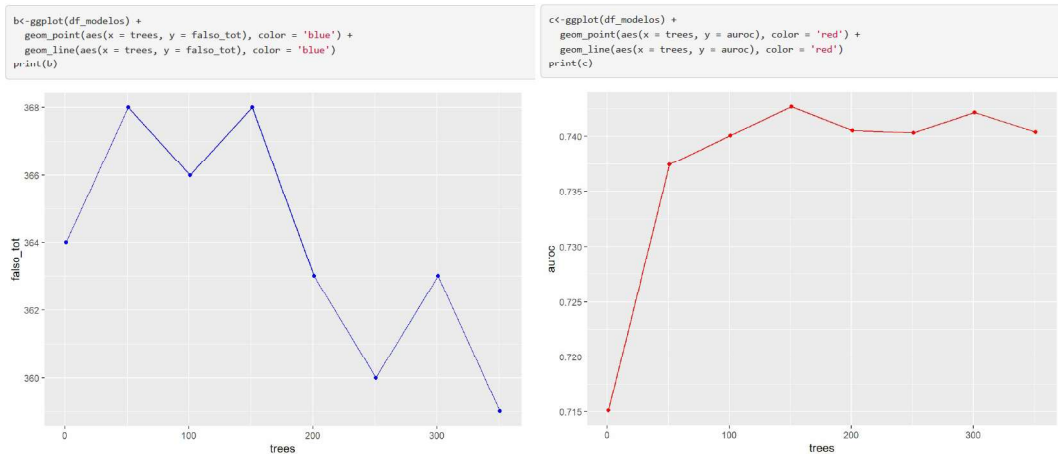


Figura 99: Experimento 3 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.

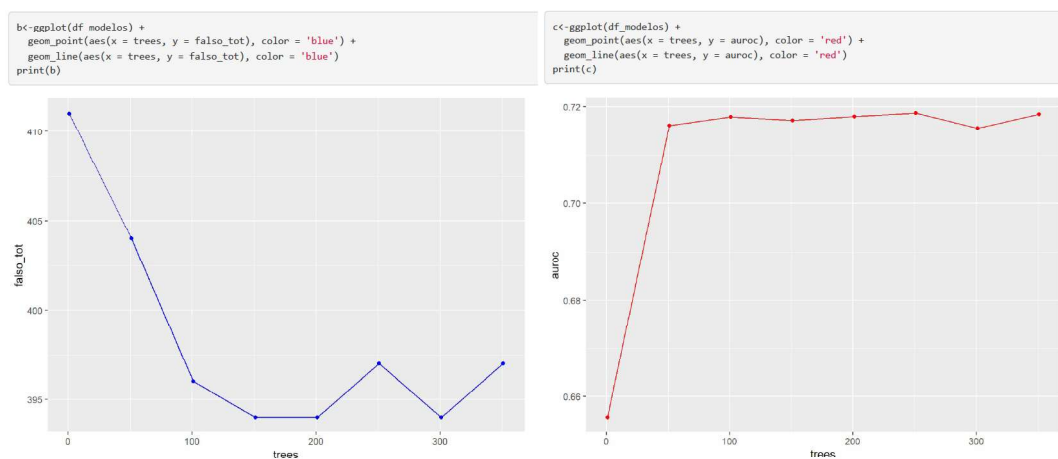


Figura 100: Experimento 3 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.

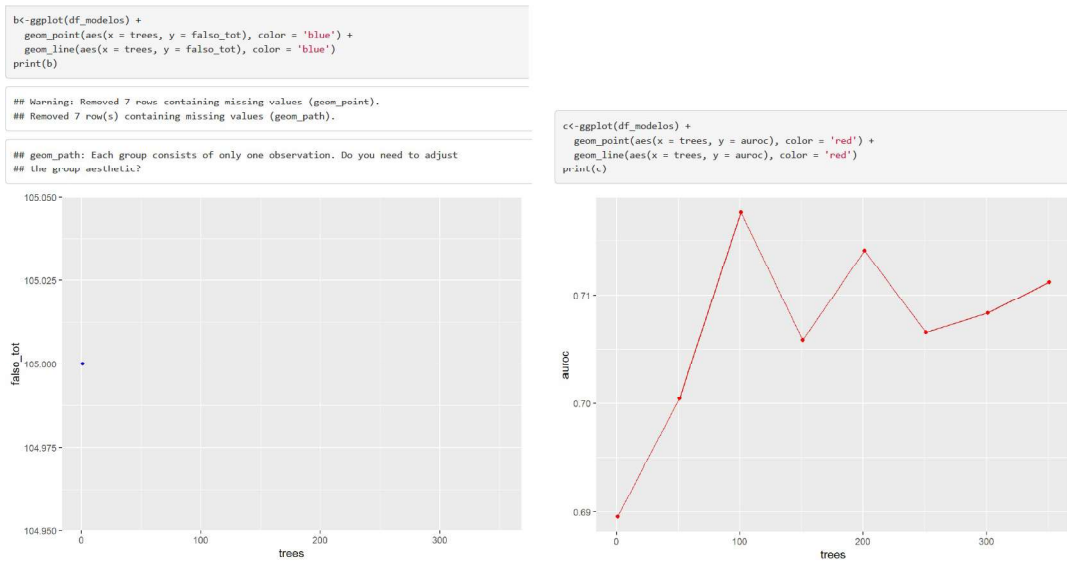


Figura 101: Experimento 3 - grupo D - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 100.

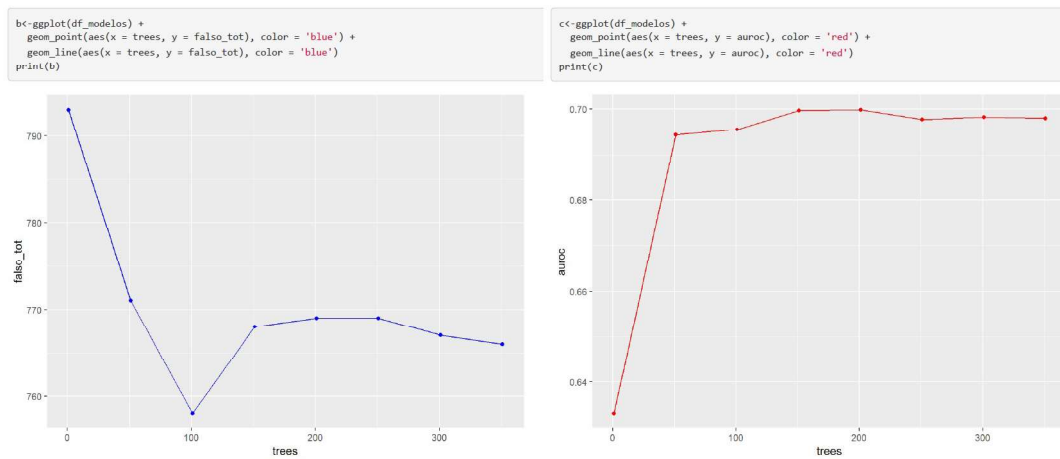


Figura 102: Experimento 3 - grupo E - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.

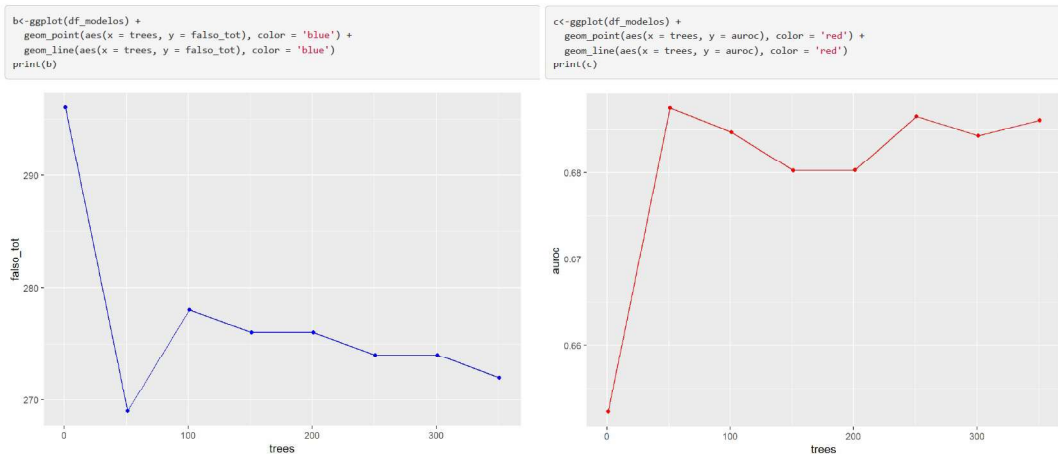


Figura 103: Experimento 3 - grupo F - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 50.

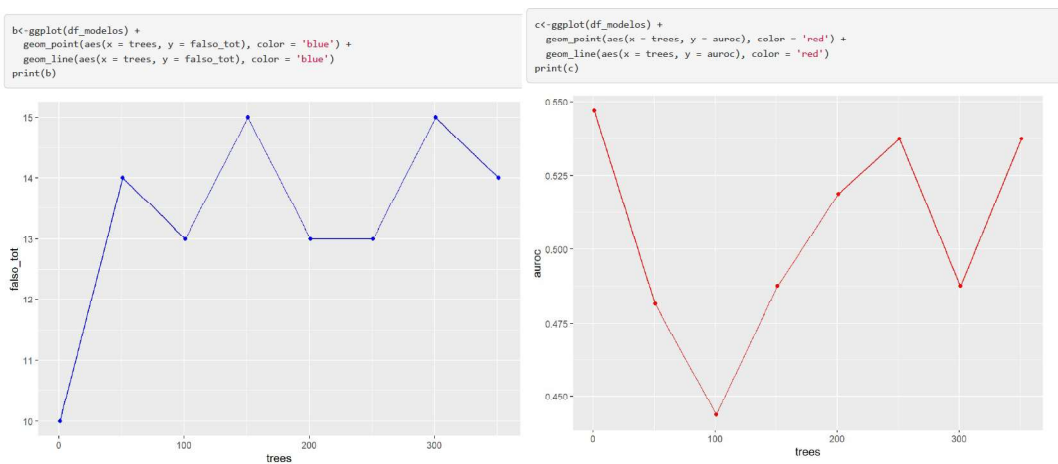


Figura 104: Experimento 4 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 250.

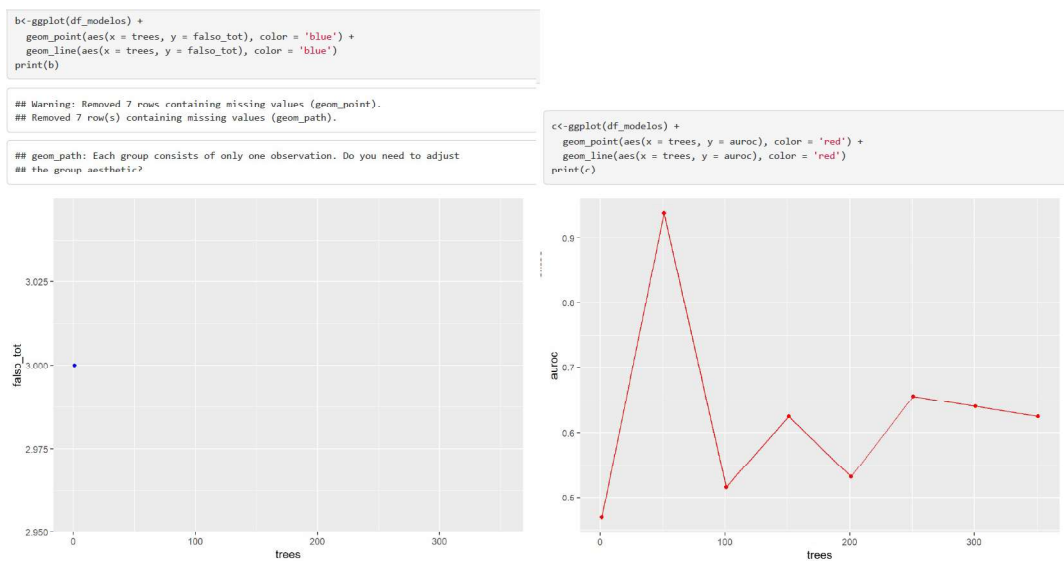


Figura 105: Experimento 4 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 50.

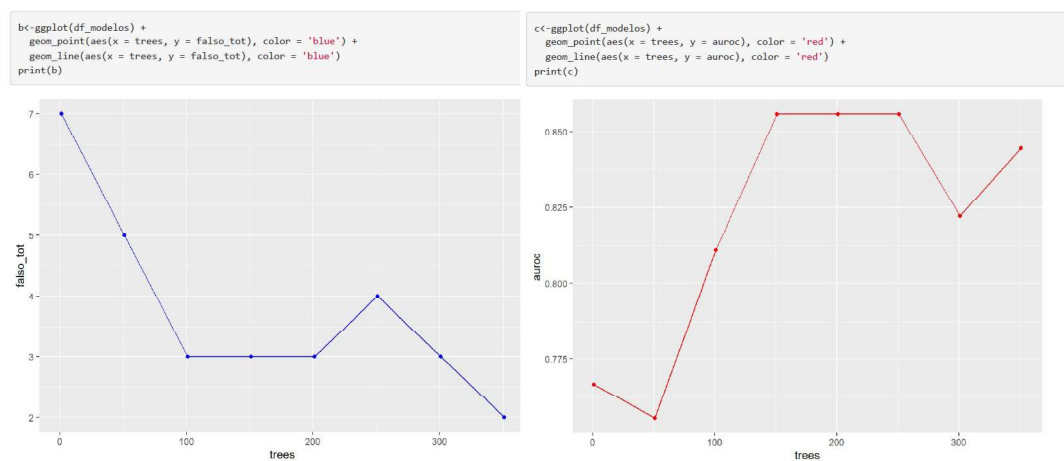


Figura 106: Experimento 4 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.

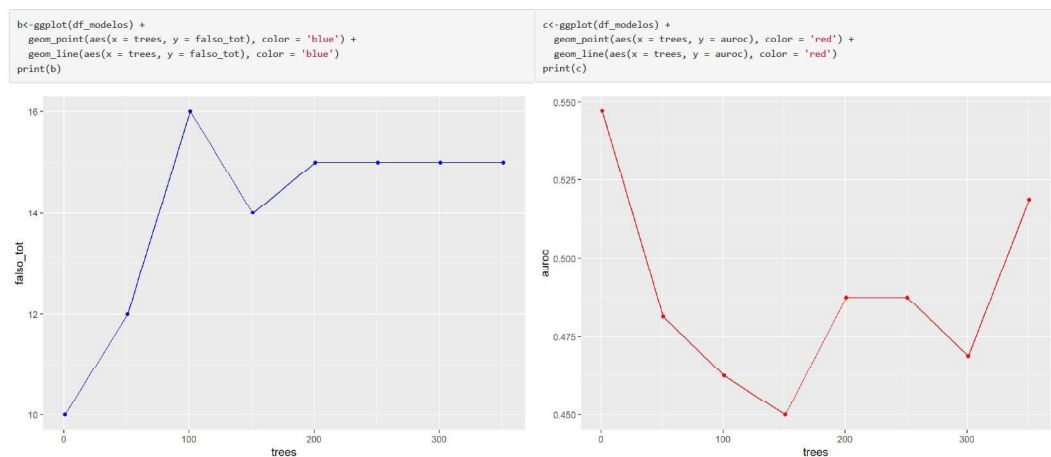


Figura 107: Experimento 5 - grupo A - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 350.

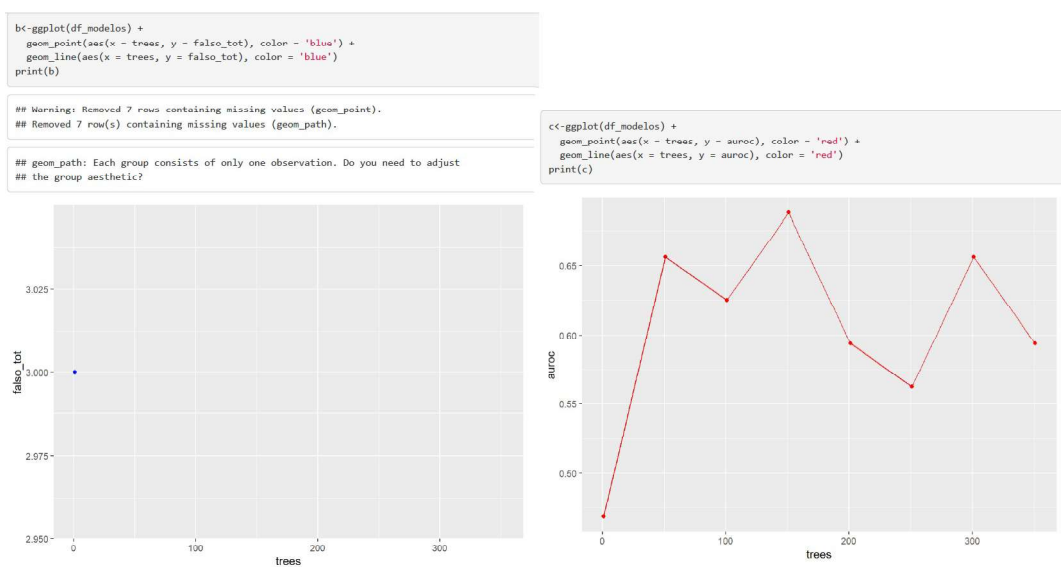


Figura 108: Experimento 5 - grupo B - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.

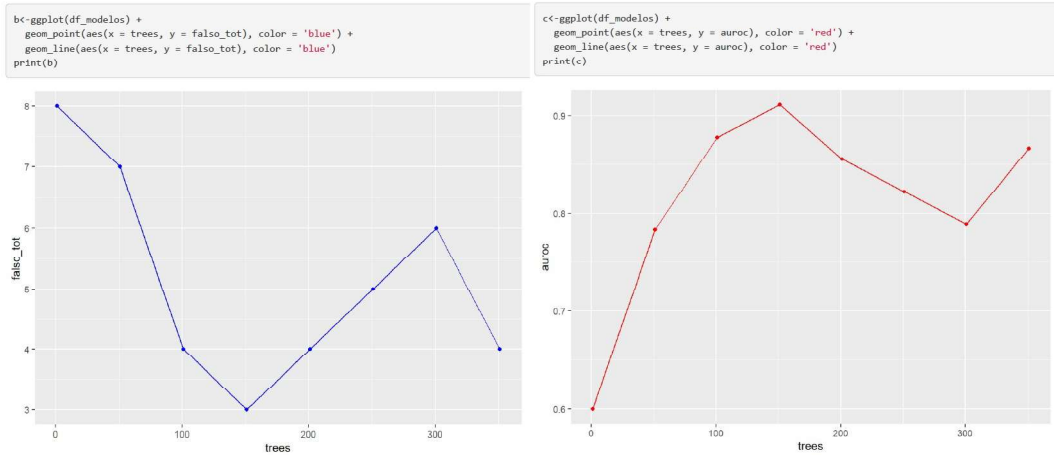


Figura 109: Experimento 5 - grupo C - Floresta aleatória. O valor utilizado foi 150.

Apêndice C - Experimento 1

Tabela 13: Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo A

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.6609676	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	643	1916
		Sobrevivente (Predição)	262	2528
Máquina de vetores de suporte	0.69917	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1363	1196
		Sobrevivente (Predição)	701	2089
Naïve Bayes	0.4802297	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1347	1212
		Sobrevivente (Predição)	1098	1692
Floresta aleatória	0.7170508	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1347	1212
		Sobrevivente (Predição)	623	2167
Aumento de gradiente	0.5869841	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 14: Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo B

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.7323385	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	2483	15
		Sobrevivente (Predição)	626	29
Máquina de vetores de suporte	0.6670167	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	2498	0
		Sobrevivente (Predição)	655	0
Naïve Bayes	0.4679457	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1919	579
		Sobrevivente (Predição)	328	327
Floresta aleatória	0.7441654	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	2498	0
		Sobrevivente (Predição)	650	5
Aumento de gradiente	0.4578664	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 15: Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo C

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.6844831	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1099	142
		Sobrevivente (Predição)	504	186
Máquina de vetores de suporte	0.6713286	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1240	1
		Sobrevivente (Predição)	690	0
Naïve Bayes	0.5330496	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	658	583
		Sobrevivente (Predição)	282	408
Floresta aleatória	0.7059431	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1094	147
		Sobrevivente (Predição)	454	236
Aumento de gradiente	0.5711881	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 16: Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo D

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.7172007	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1178	1
		Sobrevivente (Predição)	157	0
Máquina de vetores de suporte	0.6449112	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1179	0
		Sobrevivente (Predição)	157	0
Naïve Bayes	0.5108453	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	904	275
		Sobrevivente (Predição)	112	45
Floresta aleatória	0.7266873	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1179	0
		Sobrevivente (Predição)	156	1
Aumento de gradiente	0.3428046	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 17: Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo E

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.6395997	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	321	951
		Sobrevivente (Predição)	249	1825
Máquina de vetores de suporte	0.6107763	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1272	0
		Sobrevivente (Predição)	2074	0
Naïve Bayes	0.4780666	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	620	652
		Sobrevivente (Predição)	878	1196
Floresta aleatória	0.662701	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	270	1002
		Sobrevivente (Predição)	170	1904
Aumento de gradiente	0.5966133	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 18: Resultado dos algoritmos do experimento 1 para o grupo F

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.6551319	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1215	17
		Sobrevivente (Predição)	464	34
Máquina de vetores de suporte	0.5978443	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1232	0
		Sobrevivente (Predição)	498	0
Naïve Bayes	0.4803369	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	983	249
		Sobrevivente (Predição)	339	159
Floresta aleatória	0.6860983	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1217	15
		Sobrevivente (Predição)	459	39
Aumento de gradiente	0.5234391	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Apêndice D - Experimento 2

Tabela 19: Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo A

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.7076294	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	312	270
		Sobrevivente (Predição)	173	522
Máquina de vetores de suporte	0.70624	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	285	297
		Sobrevivente (Predição)	152	543
Naïve Bayes	0.4340379	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1	581
		Sobrevivente (Predição)	3	692
Floresta aleatória	0.7094415	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	295	287
		Sobrevivente (Predição)	155	540
Aumento de gradiente	0.6181793	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 20: Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo B

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.720395	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	604	1
		Sobrevivente (Predição)	118	0
Máquina de vetores de suporte	0.6224681	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	605	0
		Sobrevivente (Predição)	118	0
Naïve Bayes	0.3712565	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	3	602
		Sobrevivente (Predição)	2	116
Floresta aleatória	0.707382	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	605	0
		Sobrevivente (Predição)	117	1
Aumento de gradiente	0.43051	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 21: Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo C

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Regressão logística	0.6459911	Não sobrevivente (Predição)	290	32
		Sobrevivente (Predição)	170	49
Máquina de vetores de suporte	0.6458776	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	311	11
		Sobrevivente (Predição)	193	26
Naïve Bayes	0.4833234	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	316	6
		Sobrevivente (Predição)	217	2
Floresta aleatória	0.6756998	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	274	48
		Sobrevivente (Predição)	146	73
Aumento de gradiente	0.5972828	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 22: Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo D

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Regressão logística	0.6818075	Não sobrevivente (Predição)	323	3
		Sobrevivente (Predição)	25	1
Máquina de vetores de suporte	0.6479471	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	326	0
		Sobrevivente (Predição)	26	0
Naïve Bayes	0.4542237	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	317	9
		Sobrevivente (Predição)	25	1
Floresta aleatória	0.6491269	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	326	0
		Sobrevivente (Predição)	26	0
Aumento de gradiente	0.3654076	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 23: Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo E

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.6514592	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	6	287
		Sobrevivente (Predição)	5	485
Máquina de vetores de suporte	0.62185	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	293	0
		Sobrevivente (Predição)	490	0
Naïve Bayes	0.4949084	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	3	290
		Sobrevivente (Predição)	3	487
Floresta aleatória	0.6423487	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	33	260
		Sobrevivente (Predição)	19	471
Aumento de gradiente	0.6117204	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 24: Resultado dos algoritmos do experimento 2 para o grupo F

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.6120782	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	297	0
		Sobrevivente (Predição)	94	0
Máquina de vetores de suporte	0.5502901	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	297	0
		Sobrevivente (Predição)	94	0
Naïve Bayes	0.4399312	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1	296
		Sobrevivente (Predição)	0	94
Floresta aleatória	0.6517659	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	297	0
		Sobrevivente (Predição)	94	0
Aumento de gradiente	0.5206724	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Apêndice E - AUROC individual

Tabela 25: AUROC individual na regressão logística sem regularização

Parâmetros	AUROC
Excesso de base	0.508403
Basófilos	0.5437593
Bicarbonato	0.5213377
Bilirrubina	0.5479101
Batimentos cardíacos	0.5104429
Cálcio (gasometria)	0.5101306
Cálcio não ionizado	0.5123375
CO2(calculado)	0.5175334
CD4	0.5434783
CD8	0.5720824
Cloreto	0.5519292
Creatinina	0.5988897
Eosinófilos	0.4847121
Escala de coma Glasgow (GCS)	0.5105394
Glicemia	0.5259716
Hematócrito	0.5643533
Hemoglobina	0.5864268
Lactato	0.5354528
Linfócitos	0.5800336
Monócitos	0.5090332
Neutrófilos	0.5011306
Pressão parcial de gás carbônico	0.514643
pH	0.5336014
Plaquetas	0.5324885
Pressão parcial de oxigênio	0.5070019
Potássio	0.5362869
Sódio	0.5098286
Leucócitos	0.4948998
<i>Output</i> de urina em 24h	0.5920583

Apêndice F - Experimento 3

Tabela 26: Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo A

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.7051423	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	941	677
		Sobrevivente (Predição)	517	1325
Máquina de vetores de suporte	0.7036082	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	855	763
		Sobrevivente (Predição)	414	1428
Naïve Bayes	0.5064694	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1613	5
		Sobrevivente (Predição)	1834	8
Floresta aleatória	0.7205029	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	982	636
		Sobrevivente (Predição)	526	1316
Aumento de gradiente	0.585963	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 27: Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo B

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.7367874	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1591	13
		Sobrevivente (Predição)	360	13
Máquina de vetores de suporte	0.6423736	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1604	0
		Sobrevivente (Predição)	373	0
Naïve Bayes	0.4682045	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1602	2
		Sobrevivente (Predição)	367	6
Floresta aleatória	0.7430118	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1604	0
		Sobrevivente (Predição)	362	11
Aumento de gradiente	0.4255378	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 28: Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo C

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.6959896	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	732	89
		Sobrevivente (Predição)	330	124
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Máquina de vetores de suporte	0.6822292	Não sobrevivente (Predição)	821	0
		Sobrevivente (Predição)	453	1
Naïve Bayes	0.5938551	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	813	8
		Sobrevivente (Predição)	451	3
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Floresta aleatória	0.7186278	Não sobrevivente (Predição)	731	90
		Sobrevivente (Predição)	305	149
Aumento de gradiente	0.5663782	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 29: Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo D

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.7159551	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	812	0
		Sobrevivente (Predição)	90	0
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Máquina de vetores de suporte	0.5772167	Não sobrevivente (Predição)	812	0
		Sobrevivente (Predição)	90	0
Naïve Bayes	0.467994	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	14	798
		Sobrevivente (Predição)	7	83
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Floresta aleatória	0.6986453	Não sobrevivente (Predição)	812	0
		Sobrevivente (Predição)	90	0
Aumento de gradiente	0.3395576	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 30: Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo E

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.6624849	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	150	709
		Sobrevivente (Predição)	85	1203
Máquina de vetores de suporte	0.6113647	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	859	0
		Sobrevivente (Predição)	1288	0
Naïve Bayes	0.4720352	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	851	8
		Sobrevivente (Predição)	1273	15
Floresta aleatória	0.699554	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	173	686
		Sobrevivente (Predição)	84	1204
Aumento de gradiente	0.5823039	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 31: Resultado dos algoritmos do experimento 3 para o grupo F

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.643667	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	840	6
		Sobrevivente (Predição)	277	7
Máquina de vetores de suporte	0.5653614	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	845	1
		Sobrevivente (Predição)	284	0
Naïve Bayes	0.473063	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	841	5
		Sobrevivente (Predição)	283	1
Floresta aleatória	0.6740544	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	840	6
		Sobrevivente (Predição)	265	19
Aumento de gradiente	0.5100755	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Apêndice G - Experimento 4

Tabela 32: Resultado dos algoritmos do experimento 4 para o grupo A

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.54375	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	8	8
		Sobrevivente (Predição)	7	3
Máquina de vetores de suporte	0.66875	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	10	6
		Sobrevivente (Predição)	6	4
Naïve Bayes	0.63125	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	4	12
		Sobrevivente (Predição)	2	8
Floresta aleatória	0.525	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	9	7
		Sobrevivente (Predição)	6	4
Aumento de gradiente	0.6201737	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 33: Resultado dos algoritmos do experimento 4 para o grupo B

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.9375	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	16	0
		Sobrevivente (Predição)	2	0
Máquina de vetores de suporte	0.90625	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	16	0
		Sobrevivente (Predição)	2	0
Naïve Bayes	0.8125	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	12	4
		Sobrevivente (Predição)	1	1
Floresta aleatória	0.40625	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	16	0
		Sobrevivente (Predição)	2	0
Aumento de gradiente	0.4082483	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 34: Resultado dos algoritmos do experimento 4 para o grupo C

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Regressão logística	0.8555556	Não sobrevivente (Predição)	13	2
		Sobrevivente (Predição)	4	2
Máquina de vetores de suporte	0.8888889	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	14	1
		Sobrevivente (Predição)	4	2
Naïve Bayes	0.6888889	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	1	14
		Sobrevivente (Predição)	0	6
Floresta aleatória	0.8	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	13	2
		Sobrevivente (Predição)	3	3
Aumento de gradiente	0.5773503	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Apêndice H - Experimento 5

Tabela 35: Resultado dos algoritmos do experimento 5 para o grupo A

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.0.59375	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	13	3
		Sobrevivente (Predição)	7	3
Máquina de vetores de suporte	0.6125	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	12	4
		Sobrevivente (Predição)	6	4
Naïve Bayes	0.6125	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	4	12
		Sobrevivente (Predição)	3	7
Floresta aleatória	0.48125	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	10	6
		Sobrevivente (Predição)	8	2
Aumento de gradiente	0.6201737	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 36: Resultado dos algoritmos do experimento 5 para o grupo B

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
Regressão logística	0.9375	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	16	
		Sobrevivente (Predição)	2	0
Máquina de vetores de suporte	0.96875	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	16	0
		Sobrevivente (Predição)	2	0
Naïve Bayes	0.8125	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	15	1
		Sobrevivente (Predição)	2	0
Floresta aleatória	0.609375	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	16	0
		Sobrevivente (Predição)	2	0
Aumento de gradiente	0.4082483	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Tabela 37: Resultado dos algoritmos do experimento 5 para o grupo C

Algoritmo	AUROC	Matriz de confusão		
		Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
Regressão logística	0.8333333	Não sobrevivente (Predição)	13	2
		Sobrevivente (Predição)	4	2
Máquina de vetores de suporte	0.8444444	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	15	0
		Sobrevivente (Predição)	4	2
Naïve Bayes	0.7888889	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	2	14
		Sobrevivente (Predição)	0	6
Floresta aleatória	0.9222222	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)	13	2
		Sobrevivente (Predição)	2	4
Aumento de gradiente	0.6172134	Não sobrevivente (Real)	Sobrevivente (Real)	
		Não sobrevivente (Predição)		
		Sobrevivente (Predição)		

Referências

Barwise A, Thongprayoon C, Gajic O, Jensen J, Herasevich V, Pickering BW. Delayed rapid response team activation is associated with increased hospital mortality, morbidity, and length of stay in a tertiary care institution. *Crit Care Med* 2016;44:54–63. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001346>.

Boonmee P, Ruangsomboon O, Limsuwat C, Chakorn T. Predictors of Mortality in Elderly and Very Elderly Emergency Patients with Sepsis: A Retrospective Study. *West J Emerg Med*. 2020 Oct 6;21(6):210-218. doi: 10.5811/westjem.2020.7.47405. PMID: 33207168; PMCID: PMC7673873.

Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, Jarman SD, 2nd, Kreisel D, Krupnick AS, Srivastava A, Swanson PE, Green JM, Hotchkiss RS. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama*. 2011;306(23):2594–2605.

Bulgarelli L, Deliberato RO, Johnson AEW. Prediction on critically ill patients: The role of “big data”. *Journal of Critical Care* 60 (2020) 64–68.

Burak Kanber, *Hands-on Machine Learning with JavaScript*, 2018

Caballero BKL, Akella R. Dynamically modeling patient’s health state from electronic medical records: A time series approach; In *Proceedings of the 21th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*; ACM; 2015. pp. 69–78.

Calvert JS, Price DA, Chettipally UK et al (2016) A computational approach to early sepsis detection. *Comput Biol Med* 74:69–73. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2016.05.003>

Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(1):23–31

Desautels T, Calvert J, Hoffman J et al (2016) Prediction of sepsis in the intensive care unit with minimal electronic health record data: a machine learning approach. *JMIR Med Inf* 4:e28. <https://doi.org/10.2196/medinform.5909>

Faceli K, Lorena AC, Gama J, Carvalho ACP. *Inteligência Artificial: Uma abordagem de aprendizado de máquina*. Grupo Gen-LTC, 2011.

Ghassemi M, Naumann T, Doshi-Velez F, Brimmer N, Joshi R, Rumshisky A, Szolovits P. Unfolding Physiological State: Mortality Modelling in Intensive Care Units. *KDD*. 2014 Aug 24; 2014():75-84

Goldberger A, Amaral L, Glass L, Hausdorff J, Ivanov PC, Mark R, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* [Online]. 101 (23), pp. e215–e220.

Guillén J, Liu J, Furr M et al (2015) Predictive models for severe sepsis in adult ICU patients. In: 2015 systems and information engineering design symposium, IEEE, pp 182–187. <https://doi.org/10.1109/SIEDS.2015.7116970>

Henry KE, Hager DN, Pronovost PJ, Saria S (2015) A targeted real-time early warning score (TREWScore) for septic shock. *Sci Transl Med* 7:299ra122. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3719>

Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16045. doi:10.1038/nrdp.2016.45.

Huang S, Cai N, Pacheco PP, Narrandes S, Wang Y, Xu W. Applications of Support Vector Machine (SVM) Learning in Cancer Genomics. *Cancer Genomics Proteomics*. 2018;15(1):41-51. doi:10.21873/cgp.20063

Hug CW, Szolovits P. ICU acuity: real-time models versus daily models. *AMIA Annu Symp Proc*. 2009 Nov 14;2009:260-4.

Johnson AEW, Dunkley N, Mayaud L, Tsanas A, Kramer AA, Clifford GD. In Computing in Cardiology (CinC) IEEE 2012; 2012. Patient specific predictions in the intensive care unit using a bayesian ensemble; pp. 249–252.

Johnson AEW, Mark RG. Real-time mortality prediction in the Intensive Care Unit. *AMIA Annu Symp Proc*. 2018 Apr 16;2017:994-1003. PMID: 29854167; PMCID: PMC5977709.

Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L. et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset. *Sci Data* 10, 1 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01899-x>

Kam HJ, Kim HY (2017) Learning representations for the early detection of sepsis with deep neural networks. *Comput Biol Med* 89:248–255. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2017.08.015>

Lehman LW, Saeed M, Long W, Lee J, Mark R. Risk stratification of ICU patients using topic models inferred from unstructured progress notes. *AMIA Annu Symp Proc*. 2012; 2012():505-11.

Levy MM, Evans LE, Rhodes A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Intensive care medicine*, 44(6):925–928.

Liu Q, An L, Qi Z, Zhao Y, Li C. Increased Expression of Programmed Cell Death-1 in Regulatory T Cells of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: An Observational Clinical Study. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017;86(5):408-417.

McDaniel M, Keller JM, White S, Baird A. A Whole-Body Mathematical Model of Sepsis Progression and Treatment Designed in the BioGears Physiology Engine. *Front Physiol*. 2019 Oct 18;10:1321. doi: 10.3389/fphys.2019.01321. PMID: 31681022; PMCID: PMC6813930.

Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1180-1189. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28826588.

Nascimento RFF, Alcântara EH, Kampel M, Stech JL, Novo EMLM, Fonseca LMG. O algoritmo Support Vector Machines (SVM): avaliação da separação ótima de classes em imagens CCD-CBERS-2. *Anais XIV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto*, Natal, Brasil, 25-30 abril 2009, INPE, p. 2079-2086

Nemati S, Holder A, Razmi F et al (2018) An interpretable machine learning model for accurate prediction of sepsis in the ICU. *Crit Care Med* 46:547–553. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002936>

Nielsen A. *Practical time series analysis - prediction with statistics & machine learning*. Sebastopol: y O'Reilly Media, Inc; 2019

Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med* 2017; 377:414-417 DOI: 10.1056/NEJMp1707170

Rhys H. *Machine Learning with R, the tidyverse, and mlr*. Shelter Island: Manning Publications Co.; 2020.

Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7

Scherpf M, Gräßer F, Malberg H, Zaunseder S (2019) Predicting sepsis with a recurrent neural network using the MIMIC III database. *Comput Biol Med* 113:103395. <https://doi.org/10.1016/j.compbio.2019.103395>

Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703058>

Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD, Mataraso SJ, Das R. Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial. *BMJ Open Respir Res* 2017;4:e000234. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000234>.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.

Taniguchi LU, Azevedo LCP, Bozza FA, Cavalcanti AB, Ferreira EM, Carrara FSA, Sousa JL, Salomão R, Machado FR. Disponibilidade de recursos para tratamento da sepse no Brasil: uma amostra aleatória de instituições brasileiras.

Rev. bras. ter. intensiva . 2019 31(2): 193-201.

Topiwala R, Patel K, Twigg J, Rhule J, Meisenberg B. Retrospective observational study of the clinical performance characteristics of a machine learning approach to early Sepsis identification. *Crit Care Med* 2019;1:e0046. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000046>.

van der Poll T, van de Veerdonk F, Scicluna B, Netea M. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(7):407-420.

Wang RZ, Sun CH, Schroeder PH et al (2018) Predictive models of sepsis in adult ICU patients. In: 2018 IEEE international conference on healthcare informatics (ICHI), IEEE, pp 390–391. <https://doi.org/10.1109/ICHI.2018.00068>

World Health Organization (WHO). Medical equipment (density per million population). https://www.who.int/gho/health_technologies/medical_devices/medical_equipment/en/; 2014

Zampieri FG, Soares M, Borges LP, Salluh JIF, Ranzani OT. Epimed Monitor ICU Database®: um registro nacional baseado na nuvem, para pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva do Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170062>.