

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Uso de *machine learning* para prever susceptibilidade a antibióticos
através de dados de pacientes hospitalizados

BRENDA PETRÓ SILVEIRA

PORTO ALEGRE, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Uso de *machine learning* para prever suscetibilidade a antibióticos através de dados de pacientes hospitalizados

Dissertação apresentada por **Brenda Petró
Silveira** para obtenção do GRAU DE
MESTRE em Assistência Farmacêutica

Orientador Prof. Dr. Diogo Pilger
Co-Orientadora Prof. Dra. Carine Raquel Blatt

Porto Alegre, 2023

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e aprovada no dia 17 de março de 2023 pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Sóstenes Mistro – Universidade Federal da Bahia – UFBA

Prof^a. Dra. Patrícia Fisch – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS

Prof. Dr. Cícero Armídio Gomes Dias – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA

CIP - Catalogação na Publicação

Petro Silveira, Brenda
Uso de machine learning para prever
susceptibilidade a antibióticos através de dados de
pacientes hospitalizados / Brenda Petro Silveira. --
2023.
65 f.
Orientador: Diogo Pilger.
Coorientador: Carine Raquel Blatt.
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.
1. Aprendizado de Máquina. 2. Aprendizado de
Máquina Supervisionado. 3. Inteligência Artificial. 4.
Farmacorresistência Bacteriana. 5. Testes de
Sensibilidade Microbiana. I. Pilger, Diogo, orient.
II. Blatt, Carine Raquel, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

A concepção deste trabalho só foi possível, pois pude contar com a ajuda de pessoas muito especiais. Esse apoio ocorreu dentro e fora do âmbito acadêmico, em forma de afeto, apoio emocional e também de maneira profissional e crítica, para que esta pesquisa fosse concluída com êxito e trouxesse bons resultados.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Diogo Pilger por ter aceitado o convite de me guiar no mestrado. Além disso, sou grata pela confiança que sempre depositou em mim, e por acreditar que eu era capaz de trabalhar com um assunto tão novo e desafiador. Também agradeço à Profa. Dra. Carine Raquel Blatt, que aceitou ser minha co-orientadora e sempre deu contribuições muito importantes para a elaboração do estudo.

Gostaria de agradecer à equipe da noHarm, em especial à diretora e fundadora Ana Helena Ulbrich, a qual foi essencial para que esse projeto ganhasse forma. Agradeço por toda a ajuda, a qualquer hora, e pelos ricos ensinamentos. Através dela, pude conhecer a Dra. Thiela Freitas e o Dr. Renato Cassol, os quais me acolheram no Hospital Nossa Senhora da Conceição e contribuíram para que a pesquisa tivesse fundamentação na prática clínica.

Com amor, meus queridos pais, Terezinha e João, incentivaram meu ingresso na pós-graduação e deram todo apoio para que eu me dedicasse do início ao fim. Sinto-me extremamente privilegiada por ter essas duas pessoas como meus alicerces e sou grata por todo investimento que fizeram em mim durante esses anos, sempre primando pelo meu bem-estar e pela melhor educação.

Também com amor, meu namorado Rafael acompanhou todo o desenvolvimento do trabalho de perto. Inclusive, já se tornou especialista no assunto de tanto me ouvir falar a respeito. Agradeço a ele pela paciência, pelo incentivo e por me fazer tão feliz, mesmo nas adversidades. Todo esse afeto foi o combustível para me fazer seguir adiante!

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, de alguma forma, me apoiaram nesse processo e a Deus pela vida e por me guiar em tudo que me proponho a fazer.

RESUMO

A farmacorresistência bacteriana representa uma ameaça à saúde global, por isso necessita de ações para reduzir seus impactos na mortalidade e na economia. As técnicas de aprendizado de máquina, um campo da Inteligência Artificial, demonstraram um bom potencial na previsão de resistência antimicrobiana, orientando assim a seleção da terapia empírica, muitas vezes crucial para o paciente hospitalizado. Dessa forma, objetivou-se aplicar algoritmos de aprendizado de máquina supervisionado para prever o resultado do teste de sensibilidade microbiana em pacientes hospitalizados. Para tanto, analisou-se retrospectivamente as informações do Prontuário Eletrônico e do Laboratório de Microbiologia de pacientes com cultura bacteriana positiva, de todas as idades, internados no Hospital Nossa Senhora da Conceição no período de abril a junho de 2022. Os dados foram utilizados para treinar 3 algoritmos de aprendizado supervisionado (*Gradient Boosting*, *Logistic Regression* e *Random Forest*) na predição da suscetibilidade de bactérias a doze antimicrobianos. Um teste de permutação e a análise SHAP (*Shapley Additive Explanations*) foi realizada para avaliar as variáveis que são mais importantes para a predição e como elas contribuem para o desfecho. Essas análises foram conduzidas para o meropeném, trimetoprima/sulfametoxazol e vancomicina. Obteve-se uma AUC máxima de 0,986 para o algoritmo *Random Forest*, ao prever a suscetibilidade das bactérias à vancomicina, embora os outros 2 modelos tenham apresentado bons resultados (0,585-0,986). Para meropeném e vancomicina, o Gram foi a característica mais importante, enquanto o espécime clínico foi o mais relevante para trimetoprima/sulfametoxazol, no teste de permutação. Nas análises SHAP, Gram também contribuiu mais para não suscetibilidade ao meropeném e vancomicina, além disso, dias desde a admissão no hospital até a coleta do espécime clínico contribuem mais para não suscetibilidade ao trimetoprim/sulfametoxazol. Mesmo com um pequeno conjunto de dados, os achados deste estudo corroboram com outras pesquisas demonstrando que o aprendizado de máquina, juntamente com informações demográficas e laboratoriais, podem prever a resistência antimicrobiana, ajudando assim a melhorar a seleção da terapia empírica.

Palavras-chave: Farmacorresistência Bacteriana, Testes de Sensibilidade Microbiana, Aprendizado de Máquina, Aprendizado de Máquina Supervisionado, Inteligência Artificial

ABSTRACT

Antimicrobial resistance represents a threat to global health. Therefore, actions are needed to reduce its impacts on mortality and economy worldwide. In this context, machine learning, which is a field of Artificial Intelligence, have shown good potential in predicting antimicrobial resistance, thus guiding the selection of empirical therapy. So, the objective was to apply supervised machine learning algorithms to predict the result of microbial sensitivity tests. For this purpose, information from the Electronic Medical Record and the Microbiology Laboratory of patients with positive bacterial culture, of all ages, admitted to Hospital Nossa Senhora da Conceição from April to June 2022 were retrospectively analyzed. The attributes were used to train 3 supervised algorithms (Gradient Boosting, Logistic Regression and Random Forest) to predict the result of the antibiogram test of twelve antibiotics. A permutation test as well as SHAP (Shapley Additive Explanations) analysis was performed to assess the characteristics that are most important for the prediction and how they contribute to the outcome. These analyzes were performed with meropenem, trimethoprim/sulfamethoxazole and vancomycin only. A maximum AUC of 0.986 was obtained for the Random Forest algorithm, when predicting the susceptibility of bacteria to vancomycin, although all 3 models showed good results (0,585-0,986). For meropenem and vancomycin, the Gram test was the most important feature, while sample was the most relevant for trimethoprim/sulfamethoxazole in the permutation test. In SHAP analyses, Gram also contributes more to non-susceptibility to meropenem and vancomycin, but the SHAP test revealed that more days from hospital admission to sample collection contribute more to non-susceptibility to trimethoprim/sulfamethoxazole. Even with a small dataset, the findings of this study corroborate other research demonstrating that machine learning, along with demographic and laboratory information, can predict antimicrobial resistance, thus helping to improve empirical therapy selection.

Key-words: Drug Resistance, Bacterial; Microbial Sensitivity Tests, Machine Learning, Supervised Machine Learning, Artificial Intelligence

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APACHE II – *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*

AUC – *Area Under the ROC Curve*

BrCAST – *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

CA – *Classification accuracy*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

COVID-19 – *Corona Virus Disease 2019* ou doença do coronavírus de 2019

EMR – *Electronic Medical Record*

ESBL – *Extended-spectrum beta-lactamase* ou β -lactamases de espectro estendido

F1 – machine learning score, que consiste na média harmônica da precisão e recall

GLASS – *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*

ICU – *Intensive Care Unit*

IPCSL – Infecções Primárias de Corrente Sanguínea Laboratorial Confirmadas

IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

ITU – Infecções do Trato Urinário

MDR – *Multidrug-resistant*

OMS – Organização Mundial da Saúde

RM – Resistência Microbiana

ROC – *Receiver Operating Characteristic Curve*

SAPS 3 – *Simplified Acute Physiology Score 3*

SHAP – *Shapley Additive Explanations*

SUS – Sistema Único de Saúde

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	15
ARTIGO CIENTÍFICO.....	17
3. DISCUSSÃO	33
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
5. REFERÊNCIAS.....	43
ANEXOS.....	49
Material suplementar do Artigo Científico.....	49
Parecer do Comitê de Ética da UFRGS.....	55
Parecer do Comitê de Ética do Grupo Hospitalar Conceição	60

1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana representa um problema de saúde pública a nível global, que limita as opções terapêuticas para tratar infecções e gera impactos, tais como o prolongamento do tempo de internação em hospitais, o aumento da mortalidade e dos custos envolvidos com o tratamento. (Allegranzi *et al.*, 2011; Tillotson e Zinner, 2017) No ano de 2019, dados apontaram que 1,27 milhões de pessoas morreram, em todo mundo, em decorrência da resistência aos antibióticos. Além disso, os custos envolvidos são altos, a exemplo dos Estados Unidos, onde os gastos com infecções causadas por germes multirresistentes frequentemente encontrados em serviços de saúde representam mais de US\$ 4,6 bilhões por ano. Na América Latina e Caribe, as mortes associadas à resistência ficaram em torno de 300 mil em 2019. (Murray *et al.*, 2022)

Em se tratando do Brasil, os dados são limitados, porém a situação também é alarmante, principalmente pela condição de país em desenvolvimento, com dimensões continentais, dificultando a distribuição dos recursos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), sem medidas sustentáveis para conter o problema, estima-se que 10 milhões de mortes possam ocorrer a cada ano até 2050 em decorrência da resistência aos antimicrobianos, além dos sérios prejuízos econômicos em escala mundial. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 2021; World Health Organization, 2019)

As taxas de infecções por germes resistentes variam de acordo com os países, regiões e também podem diferir entre hospitais, uma vez que dependem dos aspectos epidemiológicos, econômicos, sanitários e do padrão de uso de antibióticos em cada local. (Pereira *et al.*, 2021; World Health Organization, 2020) No ambiente hospitalar, a maior preocupação gira em torno dos microrganismos multirresistentes (do inglês, *multidrug-resistant* ou MDR), ou seja, resistentes a três ou mais classes de antimicrobianos. Segundo a OMS, as bactérias mais preocupantes são *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos, e *Enterobacteriaceae* produtoras de β -Lactamases de Espectro Estendido (do inglês, *Extended-Spectrum Beta-lactamase* ou ESBL). (World Health Organization, 2017) Diante desse cenário preocupante da resistência antimicrobiana, em 22 de outubro de 2015, a OMS lançou o Sistema Global de Vigilância de Resistência e Uso de Antimicrobianos (GLASS), o primeiro esforço colaborativo mundial para padronizar a

vigilância da resistência aos antimicrobianos. O Brasil começou a participar apenas em 2017 e, em 2018, iniciou o seu próprio sistema de vigilância (BR-GLASS). (World Health Organization, 2015a) Um estudo piloto foi realizado a partir dos dados de hospitais participantes do BR-GLASS, referentes ao ano de 2018, no estado do Paraná, no Sul do Brasil. Dos resultados de 200.874 testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, 49.276 (24,5%) foram resistentes. Destaca-se as taxas de 65,3% de resistência para a bactéria *Acinetobacter baumannii* e 59,0% para *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL. (Pillonetto *et al.*, 2021)

Ainda em relação a resistência bacteriana, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) coleta e interpreta informações sistemáticas de todos os hospitais com leitos de UTI quanto às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana (RM). O boletim mais recente é referente ao ano de 2021, quando *Klebsiella pneumoniae* foi a bactéria mais isolada em Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCSL) e *Serratia* spp. em Infecções do Trato Urinário (ITU), com percentuais de resistência de 61,0% e 76,3%, respectivamente, considerando UTI adulto. Para bactérias Gram-positivas, o cenário foi de 59,9% de casos de resistência para *Staphylococcus coagulase negativa* em IPCSL e de 92,3% para *Enterococcus faecium* em ITU. Ademais, os dados chamam a atenção quanto às altas taxas de resistência de *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e carbapenêmicos, chegando a 71,1% e 67,3%, respectivamente, em IPCSL. Como também a resistência de *E. faecium* à vancomicina que chega à 92,3% em ITU (Anvisa, 2021)

É importante ressaltar que a resistência aos antimicrobianos é um processo evolutivo normal para os microrganismos, que é acelerado pela pressão seletiva exercida pelo uso generalizado e indevido de antimicrobianos. A associação entre o uso de antimicrobianos e a resistência já é bem documentada. (World Health Organization, 2016) Apesar da redução no consumo de antimicrobianos ocasionado pela lei promulgada no Brasil em 2010, proibindo as farmácias de fornecerem antibióticos sem prescrição médica, em hospitais esta classe de medicamentos segue sendo uma das mais utilizadas, representando de 20 a 50% dos gastos com medicamentos. (Moura *et al.*, 2022) Além disso, pesquisas recentes demonstram que a pandemia da COVID-19 propiciou um cenário de aumento no consumo de antimicrobianos e, como consequência, uma elevação nas taxas de resistência

microbiana. (Polly *et al.*, 2022) De encontro a isso, nota-se poucos avanços voltados ao desenvolvimento de novos antibióticos. Sendo assim, uma forma de conter o problema da resistência seria atuar na etapa de seleção das terapias já existentes, as quais muitas vezes são iniciadas de maneira empírica.

A terapia empírica é importante para o início rápido do tratamento de infecções, quando há indícios clínicos porém o agente causal ainda é desconhecido. (Rhee *et al.*, 2020) No entanto, para que a antibioticoterapia empírica tenha êxito e reduza o risco de mortalidade, é primordial que o espectro de ação do fármaco escolhido seja adequado para eliminar o patógeno em questão. Também é fundamental que esta escolha seja baseada em protocolos institucionais bem estabelecidos, levando em consideração a epidemiologia local, o perfil do paciente e da infecção. Após o resultado dos exames de cultura e do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, o que pode levar até 72h ou mais, é importante que a abordagem seja revisada. Do mesmo modo, o exame bacterioscópico e a coloração de Gram, já podem fornecer indícios para a modificação do tratamento de forma mais rápida. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 2021; Carrara *et al.*, 2018) Se pertinente, é necessário que, a partir do observado nestas análises, ocorra o descalonamento da terapia, isto é, que se reduza o espectro do tratamento empírico conforme a suscetibilidade do patógeno, bem como quando não houver evidência de infecção bacteriana, deve-se suspender o antibiótico. Apesar das divergências na literatura, o descalonamento dos antimicrobianos é recomendado como conduta adequada, mostrando diminuição nos custos e redução de resistência bacteriana. (Mathieu *et al.*, 2019; Viecele e Rello, 2022)

De encontro a isso, a seleção inadequada do tratamento, que pode ser pelo emprego desnecessário de antibióticos de amplo espectro ou pelo uso de medicamentos sem ação contra o agente infeccioso, pode trazer sérios prejuízos. A curto prazo, aumenta-se o tempo de permanência dos pacientes em hospitais, bem como o risco de morte. Enquanto a longo prazo, os problemas podem ser ainda mais impactantes, uma vez que o uso frequente de antimicrobianos de largo espectro está associado à seleção e aumento da resistência antimicrobiana, como também a alterações na microbiota aumentando a suscetibilidade a infecções por *Clostridioides difficile*. (Stewart, Anwar e Vedantam, 2020)

Dessa forma, demonstrada a importância do início imediato e apropriado da terapia empírica e dos problemas oriundos da sua seleção imprópria, fica evidente a

necessidade de buscar métodos que auxiliem nesta escolha. Nesse sentido, a identificação da resistência antimicrobiana antes do resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos surge como um campo a ser explorado. Para isto, o aprendizado de máquinas, atrelado ao grande volume de informações médicas disponíveis em prontuários eletrônicos, mostra-se como uma importante ferramenta de suporte à decisão clínica. (Obermeyer e Emanuel, 2016; Rajkomar, Dean e Kohane, 2019)

O aprendizado de máquinas ou *machine learning* é um campo da Inteligência Artificial, que utiliza um enfoque matemático através do qual computadores aprendem as regras por trás de um determinado fenômeno, por meio de exemplos fornecidos. (Erickson *et al.*, 2017; Nelson *et al.*, 2020) Existem diferentes categorias dentro do aprendizado de máquinas, sendo o aprendizado supervisionado e o não supervisionado os mais empregados. No aprendizado supervisionado, tanto os dados de entrada utilizados para treinar o algoritmo, chamados de *inputs* ou *features*, como a variável a ser predita já são conhecidos. Emprega-se o termo *label*, se a variável a ser predita é categórica ou *target*, se for contínua. Assim, as *labels* ou *targets*, que representam a resposta correta, guiam o algoritmo a buscar relação entre as informações fornecidas (*features*) e o desfecho (*label* ou *target*), de maneira que o padrão encontrado é aplicado para fazer predições a partir de um novo conjunto de dados. O aprendizado supervisionado pode solucionar problemas de regressão, no qual a variável de desfecho é contínua e/ou de classificação, quando a variável a ser predita é categórica. Os algoritmos mais aplicados nesta categoria são: regressão linear e logística, árvores de decisão e redes neurais artificiais. Já no aprendizado não supervisionado, os dados imputados não estão classificados com o resultado correto. Dessa forma, o objetivo neste caso não é fazer predições, mas sim identificar regularidades entre os dados a fim de agrupá-los em função das similaridades que apresentam entre si. Nesta categoria, são utilizadas técnicas de *clustering*, visando organizar um conjunto de dados grande em diferentes subgrupos ou redução da dimensionalidade dos dados, quando cada observação possui muitas medidas. (Adlung *et al.*, 2021; Azlinah, Bee e Yap, 2022)

Nos últimos anos, vem crescendo o número de estudos empregando algoritmos de *machine learning* para realizar predições em saúde. Devido à capacidade de lidar com conjuntos de dados extensos e complexos, muito presentes na área da saúde, o

aprendizado de máquinas se mostra promissor nesta área. (Handelman *et al.*, 2018) As aplicações são diversas, como no diagnóstico de doenças cardiovasculares, câncer e doenças infecciosas, bem como na interpretação de exames de imagem (Mei, Desrosiers e Frasnelli, 2021; Peiffer-Smadja *et al.*, 2020) Do mesmo modo, existem trabalhos nos quais algoritmos de aprendizado supervisionado são utilizados para prever resistência antimicrobiana. Feretzakis *et al.* usaram dados disponíveis no Prontuário Eletrônico de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), como sexo, idade, tipo de amostra, resultado do Gram, 44 antibióticos e resultado dos testes de suscetibilidade para treinar os algoritmos. O modelo com a melhor performance foi capaz de prever resistência com 72.6% de acurácia. Outros estudos também empregaram informações como uso prévio de antibióticos, comorbidades, motivo da internação, escores de mortalidade como *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) e *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) como *inputs*, desse modo os algoritmos foram capazes de classificar corretamente mais de 80% dos casos resistentes. (Lewin-Epstein *et al.*, 2021; Martínez-Agüero *et al.*, 2019) Alguns modelos preditivos desenvolvidos também são comparados à prescrição médica, a fim de obter o percentual de escolhas de terapia inadequadas. Yelin *et al.* treinaram um algoritmo que selecionava o antibiótico incorreto em 5% das vezes, em comparação com 9% das vezes pelos prescritores.

Curiosamente, as pesquisas que abordam estas técnicas ocorrem a nível internacional e os principais desenvolvedores são médicos e especialistas na área de *machine learning*, o que ressalta o pouco envolvimento da equipe multidisciplinar na aplicação deste conhecimento. Mais especificamente no âmbito da farmácia, o aprendizado de máquinas têm sido utilizado na detecção de eventos adversos e erros de prescrição. (Corny *et al.*, 2020; Santos, dos *et al.*, 2019) Recentemente, uma revisão integrativa (no prelo) (Rocha, Petró-Silveira e Pilger, 2022) revelou um número reduzido de estudos onde o farmacêutico aparece como protagonista na aplicação de técnicas de aprendizado de máquinas. Os achados demonstram que ainda há muito a se desenvolver nesta área. Devido ao vasto conhecimento sobre o uso dos medicamentos, o farmacêutico pode exercer um importante papel colaborador no desenvolvimento, avaliação e implementação de Inteligência Artificial para auxiliar em questões importantes, tais como o da resistência aos antibióticos. (Nelson *et al.*, 2020)

Com a atual conjuntura da resistência antimicrobiana, torna-se essencial buscar alternativas para reduzir o consumo abusivo e inapropriado dos antibióticos. Desse modo, atuar sobre a escolha da terapia empírica de maneira a torná-la mais adequada é uma das formas de tentar conter o problema da resistência. (Lewin-Epstein *et al.*, 2021) Ao mesmo tempo, existe um grande potencial envolvido no uso de técnicas de *machine learning* para prever resistência bacteriana e uma necessidade de difundir o conhecimento nesta área entre a equipe multidisciplinar, principalmente profissionais farmacêuticos. Por isso, com a realização deste trabalho, pretende-se testar algoritmos de aprendizado supervisionado na predição do resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, utilizando dados disponíveis no prontuário eletrônico de pacientes hospitalizados.

2. OBJETIVOS

O propósito da realização do presente estudo é testar modelos de *machine learning* na predição do resultado do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, empregando dados disponíveis no prontuário eletrônico de pacientes hospitalizados como *inputs*.

Os objetivos específicos são:

- a. Comparar a performance dos diferentes modelos de algoritmos de aprendizado supervisionado na predição do resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos;
- b. Verificar como cada variável contribui na predição do desfecho (não suscetibilidade das bactérias aos antimicrobianos) para o meropeném, vancomicina e sulfametoxazol/trimetropima.

O manuscrito a seguir foi elaborado segundo as normas da revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

3. DISCUSSÃO

Com a problemática da resistência antimicrobiana, muitas instituições vem investindo em ações para tentar conter a situação. A nível mundial, a OMS lançou em 2015 um Plano de Ação Global sobre a Resistência Antimicrobiana, com o objetivo de difundir o conhecimento sobre a resistência microbiana, bem como sobre a vigilância e controle desta questão. Além disso, visa otimizar o uso de antimicrobianos e melhorar os investimentos em novas terapias. (World Health Organization, 2015b) Localmente, as instituições de saúde têm trabalhado em programas de gerenciamento de uso de antimicrobianos, ou *Stewardship*, a fim de promover o seu uso racional e reduzir a incidência de cepas resistentes. Estudos já demonstram o papel do farmacêutico nesses programas, uma vez que o profissional pode atuar na elaboração de protocolos para o uso de antibióticos, na educação dos profissionais de saúde, na avaliação das prescrições e no monitoramento do uso. Porém, o número reduzido de farmacêuticos especializados na área da infectologia, atrelado a restrições econômicas por parte das instituições acabam por dificultar que este profissional participe ativamente de programas de *Stewardship*. (Garau e Bassetti, 2018)

Outra abordagem que vem adquirindo relevância no meio científico é a utilização do aprendizado de máquinas, ou *machine learning*, para predição de resistência aos antibióticos. Nesse sentido, pesquisas a nível internacional têm trabalhado no desenvolvimento de modelos que empregam algoritmos de aprendizado supervisionado para antecipar o resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, a fim de guiar a terapia empírica de forma mais rápida. (Feretzakis *et al.*, 2020; Moran *et al.*, 2020; Oonsivilai *et al.*, 2018) A maioria dos profissionais envolvidos na concepção de técnicas nesta área são especialistas em computação, médicos e, por vezes, analistas clínicos. Mais uma vez, ressaltando a necessidade de integração do farmacêutico clínico como parte essencial em medidas que visam garantir o uso apropriado de antimicrobianos.

Por isso, neste trabalho, aplicou-se os algoritmos de aprendizado supervisionado *Gradient Boosting*, *Logistic Regression* e *Random Forest* a um banco de dados de 600 observações, contendo informações demográficas, sobre a internação e referentes aos exames bacteriológicos de pacientes internados no Hospital Nossa Senhora da Conceição, no período de abril a junho de 2022. Os

algoritmos foram treinados e testados quanto à capacidade de prever corretamente o resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Para este fim, a seguinte pergunta foi feita: “a bactéria é sensível ao antibiótico em questão?”. Como resposta, os resultados de teste “sensível” e “intermediário” foram classificados como “sim”, enquanto os “resistentes” como “não”. Ademais, para todos os antimicrobianos, considerou-se a amostra de 600 observações, independente deste ter sido testado no teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Deste modo, alguns casos ficaram sem resposta no banco de dados. Por exemplo, para a bactéria *Acinetobacter baumannii* o antimicrobiano vancomicina não é testado, uma vez que este medicamento é indicado para tratar infecções por bactérias Gram-positivas. Neste caso, o resultado para a suscetibilidade do microrganismo à vancomicina foi descrito como “não” (não sensível).

Até o momento, este é o primeiro trabalho a lançar mão dessa conduta. Em outros estudos da mesma área, os pesquisadores consideram nas análises apenas os casos em que o antibiótico foi testado, de forma que cada medicamento tinha um tamanho de amostra diferente. (Lewin-Epstein *et al.*, 2021) No entanto, a intenção é que os algoritmos consigam também reconhecer antibióticos inapropriados e não apenas casos de resistência adquirida, para que este conhecimento possa ser usado futuramente em um sistema de suporte à decisão clínica, gerando alertas para terapias empíricas inadequadas.

Na amostra coletada, a mediana de idade para os pacientes envolvidos foi de 67 anos, sendo em sua maioria homens (51,8 %), o que se aproxima de pesquisas semelhantes. (Feretakis *et al.*, 2020; Lewin-Epstein *et al.*, 2021) A maioria dos indivíduos não teve internações prévias no mesmo hospital (67,0 %), nem admissões à UTI 72h antes da coleta do espécime clínico, tanto durante a internação atual, quanto em internações prévias. Porém, estudos demonstram que pacientes na UTI estão mais suscetíveis a infecções bacterianas resistentes, devido à criticidade do estado de saúde e necessidade de procedimentos invasivos. (Plantinga *et al.*, 2015) Do mesmo modo, indivíduos com internações prévias em hospitais, podem permanecer colonizados por bactérias por até 1 ano, tornando-os mais predispostos a novas infecções. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 2021) O serviço onde a maior parte dos casos estava, ao menos 72h antes da coleta do espécime clínico para o teste de sensibilidade aos

antimicrobianos, foi a emergência (26,0 %). Este setor é a porta de entrada para os pacientes, para que os mesmos sejam posteriormente destinados aos cuidados específicos. No entanto, por falta de leitos e estrutura nas instituições, muitas vezes os indivíduos acabam ficando internados no setor de emergência por períodos prolongados. Isso pode explicar a incidência de infecções bacterianas neste serviço, além do fato de muitos pacientes já estarem colonizados por bactérias antes da admissão. (Oliveira *et al.*, 2014)

Já quanto às informações microbiológicas, a maioria dos isolados foram Gram-negativos (68.8 %) e os espécimes clínicos mais prevalentes foram urina e sangue (ambas com 25,5 %). Nos dados suplementares do artigo, apresentou-se também um gráfico com as frequências das bactérias isoladas, das quais a mais comumente encontrada foi *Klebsiella pneumoniae spp pneumoniae*, o que está em concordância com os parâmetros nacionais. (Pillonetto *et al.*, 2021)

Quando tais variáveis foram utilizadas para o treinamento dos algoritmos de *machine learning*, os resultados obtidos foram comparáveis a outros estudos semelhantes e, por vezes, até superiores. (Feretzakis *et al.*, 2020; Lewin-Epstein *et al.*, 2021; Moran *et al.*, 2020) O algoritmo *Random Forest* foi capaz de prever a suscetibilidade das bactérias à vancomicina com um valor de Área sob a Curva Característica de Operação do Receptor ou, do inglês, *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve* (AUC-ROC) de 0,986. Em se tratando de antimicrobianos que foram avaliados por outros estudos da área, Moran *et al.* utilizaram dados demográficos, microbiológicos e prescrições de pacientes com uroculturas e hemoculturas positivas para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, para treinar o algoritmo *XGBoost* na predição de resistência à amoxicilina/clavulanato e piperacilina/tazobactam. Os melhores valores de AUC obtidos no estudo foram de 0,710 para amoxicilina/clavulanato e 0,700 para piperacilina/tazobactam. Estes resultados se sobressaíram quando comparados às decisões médicas, bem como a uma ferramenta de pontuação desenvolvida pelos autores. Em nosso estudo, foi possível obter valores de AUC de 0,811 e 0,840 para amoxicilina/clavulanato e piperacilina/tazobactam, respectivamente, empregando o algoritmo *XGBoost*. No entanto, a amostra utilizada pelos pesquisadores foi maior e os parâmetros e software utilizados não foram os mesmos. Além disso, no presente estudo também não se comparou as

predições realizadas pelos algoritmos com os medicamentos que foram de fato prescritos pelos médicos.

Outro trabalho semelhante, coletou dados de pacientes hospitalizados, como: espécies bacterianas isoladas dos indivíduos e seus perfis de resistência aos antibióticos testados, dados demográficos, comorbidades, registros de internação e uso prévio de antibióticos dentro do hospital. Tais informações foram utilizadas para treinar um conjunto de algoritmos de aprendizado supervisionado, para prever resistência bacteriana aos antimicrobianos ceftazidima, gentamicina, imipeném, ofloxacino e sulfametoxazol/trimetoprima. Os valores de AUC obtidos variaram entre 0,730 e 0,790, quando a espécie da bactéria não foi incluída no treinamento dos algoritmos e de 0,800 a 0,880 quando a espécie da bactéria foi utilizada. (Lewin-Epstein *et al.*, 2021) Para o antimicrobiano sulfametoxazol/trimetoprima, nosso melhor resultado foi uma AUC de 0.652. Porém, é importante ressaltar que não utilizamos a espécie bacteriana para treinamento dos algoritmos, pois na seleção da terapia empírica esta informação é desconhecida e o objetivo de utilizar essa abordagem é justamente antecipar o resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

O trabalho que mais se assemelha aos parâmetros utilizados no presente estudo é o de Feretzakis *et al.* no qual se empregou dados como sexo, idade, tipo de amostra, coloração de Gram, 44 antimicrobianos e os resultados de suscetibilidade aos antibióticos, para treinar algoritmos de *machine learning* na predição de resistência bacteriana. Entretanto, os autores descreveram apenas um valor de AUC para cada modelo testado, assim não ficou claro se foi apresentada uma média de todos os valores de AUC encontrados na predição de resistência a cada antibiótico. Isso também acaba por dificultar a comparação com nossos resultados.

Além de comparar e avaliar as performances dos algoritmos na predição do resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, analisou-se a importância das variáveis, bem como a contribuição de cada uma na predição do desfecho. Para isso, foram empregados dois métodos: permutação e a análise SHAP (do inglês, *SHapley Additive exPlanations*). O primeiro avalia o decréscimo na performance do algoritmo em prever o desfecho, quando um único valor da variável é embaralhado. Já o segundo método verifica a contribuição de cada

variável para a predição do resultado. Dessa forma, as duas técnicas podem demonstrar diferentes resultados, no entanto ambas são úteis para entender e ajudar a melhorar a performance dos algoritmos, através da escolha das variáveis que mais impactam na predição. Essas ferramentas foram aplicadas a três antibióticos frequentemente testados no hospital: meropeném, sulfametoxazol/trimetoprima e vancomicina. Para o antimicrobiano meropeném as 5 variáveis mais importantes, segundo o método de permutação, foram: Gram, espécime clínico coletado, dias entre a admissão do paciente até a coleta, o serviço que o paciente estava 72h antes da coleta do espécime clínico e sexo. Sob a perspectiva da análise SHAP, a variável Gram, quando positiva, mostrou contribuir para o resultado “não sensível” ao antimicrobiano, enquanto casos Gram-negativos desfavoreceram este desfecho. Também foi possível observar que mais dias entre a admissão do paciente até a coleta do espécime clínico colaboraram para o desfecho “não sensível” ao meropeném.

Outras variáveis que cooperaram para este resultado foram: muitos dias em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) durante a internação, sexo masculino, o fato de ter admissões prévias no mesmo hospital em um período de 1 ano e amostra sangue. Quanto a variável idade, não fica claro se idade avançada contribui mais para um resultado “sensível” ou “não sensível” ao meropeném. Por outro lado, quando analisamos a importância das variáveis na predição de suscetibilidade das bactérias à vancomicina, a variável Gram foi de fato mais relevante. Porém, na análise SHAP, é possível verificar que amostras Gram-negativas, bem como muitos dias entre admissão e coleta do espécime clínico, idade avançada, sexo masculino, serviço de urologia, amostra urina e muitos dias de UTI durante a internação contribuíram para um desfecho “não sensível” à vancomicina. A relevância da variável Gram para ambos os antibióticos pode ser explicada pelo fato de que, no caso da vancomicina, bactérias Gram-negativas não são suscetíveis e, apesar de o antimicrobiano meropeném possuir amplo-espectro, este é mais testado para bactérias Gram-negativas. Além disso, estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) são resistentes ao meropeném.

Já o cenário para o antimicrobiano sulfametoxazol/trimetoprima foi diferente, uma vez que a variável Gram não apareceu entre as 5 mais importantes, o que

pode ser explicado pelo fato deste medicamento ser testado tanto para microrganismos Gram-negativos quanto para Gram-positivos. Neste caso, o espécime clínico analisado, idade, admissões prévias ao hospital, dias da admissão até a coleta da amostra e o serviço foram as características mais relevantes no teste de permutação. Enquanto na análise SHAP, verificou-se que muitos dias entre a admissão do paciente até a cultura, idade avançada, admissões prévias no mesmo hospital, sexo feminino e amostra urina colaboraram para a predição do desfecho “não sensível” ao antimicrobiano.

Como consta na literatura, pacientes internados por longos períodos em hospitais são mais suscetíveis a infecções por bactérias resistentes, pois geralmente são indivíduos com comorbidades e que necessitam de muitas intervenções profissionais. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 2017; O’Driscoll e Crank, 2015) Nesse sentido, a análise SHAP demonstrou que mais dias entre a admissão do paciente até a coleta do espécime clínico favoreceram o desfecho de não sensibilidade da bactéria aos antimicrobianos. Além disso, as Unidades de Terapia Intensiva são focos de emergência de microrganismos multirresistentes, considerando que nesse ambiente os pacientes estão em condições críticas de saúde, o que demanda procedimentos invasivos, contato frequente com profissionais de saúde e uso de diversos antimicrobianos. (Braga *et al.*, 2018; Plantinga *et al.*, 2015) No teste SHAP, muitos dias de internação em UTI contribuíram para a predição de casos “não sensíveis” aos antimicrobianos. Da mesma forma, admissões prévias ao hospital também favoreceram o desfecho de não sensibilidade aos antibióticos. Pacientes com internações recorrentes possuem condições de saúde mais complexas e, devido a múltiplas passagens por serviços de saúde, podem estar colonizados por bactérias multirresistentes, aumentando o risco de infecção em novas admissões. Outras variáveis que se mostraram importantes para a predição do desfecho foram idade, sexo e espécime clínico. Estudos avaliaram a relação entre idade avançada e resistência bacteriana, bem como a associação entre sexo e o desenvolvimento de infecções resistentes, a exemplo de Infecções do Trato Urinário (ITU). (Arslan *et al.*, 2005; Ikram *et al.*, 2015) Porém, é importante enfatizar que os resultados dos testes demonstram o comportamento dos modelos empregados na predição

do resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, o que não necessariamente reflete a realidade.

Assim como outros estudos na área, esta pesquisa apresenta algumas limitações. A primeira é que, em comparação com outros trabalhos, o conjunto de dados empregado para treinar os algoritmos de *machine learning* foi menor. No entanto, a capacidade preditiva dos algoritmos para alguns antimicrobianos foi inclusive superior aos resultados encontrados por outros autores. (Feretzakis *et al.*, 2020; Lewin-Epstein *et al.*, 2021; Moran *et al.*, 2020) Outra questão importante é o fato de que, na coleta dos resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos, considerou-se os antibióticos “não testados” como “não sensíveis”. Todavia para a polimixina B não utilizamos essa abordagem, pois o antibiótico não estava disponível no mercado durante um período da coleta de dados. Dessa forma, considerar os casos “não testados” como não suscetíveis à polimixina B poderia ser um viés. Por conta disso, o número de observações para esse antibiótico foi menor, o que influenciou no desempenho dos algoritmos quando comparado a outros antimicrobianos.

Também como limitação podemos citar o fato deste estudo não contemplar algumas variáveis que se demonstraram importantes na predição de resistência antimicrobiana em outras pesquisas, como uso prévio de antimicrobianos e resistência prévia a antimicrobianos. (Lewin-Epstein *et al.*, 2021; Moran *et al.*, 2020; Yelin *et al.*, 2019) Entretanto, na concepção do projeto se avaliou variáveis de fácil obtenção, para que outros hospitais pudessem dispor dessas informações. Por fim, esse estudo foi realizado considerando dados de pacientes internados em um hospital do Sul do Brasil, durante um período restrito, dessa forma os resultados obtidos aqui podem não se aplicar a outras instituições. Contudo, para o emprego dos modelos propostos em outras instituições, é necessário que os algoritmos sejam treinados com um conjunto de dados do respectivo local.

O conhecimento gerado a partir dessa pesquisa pode contribuir para o desenvolvimento de ferramentas que alertem o risco de resistência aos antimicrobianos prescritos para pacientes internados em hospitais. Já existem sistemas baseados em inteligência artificial para suporte à farmácia clínica, os quais priorizam prescrições e pacientes que necessitam de avaliação farmacêutica, além de alertar para doses incomuns de medicamentos, interações

e incompatibilidades. (Santos, dos *et al.*, 2019) Nesse aspecto, um alerta de possível resistência a um antimicrobiano prescrito, antes da liberação do resultado do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, poderia auxiliar o farmacêutico a fazer intervenções de forma a melhorar a terapia empírica e diminuir o uso desnecessário de antibióticos. Além do benefício em prol de um problema de saúde a nível global, como a resistência antimicrobiana, o uso de técnicas de *machine learning* neste trabalho demonstra o farmacêutico como protagonista no desenvolvimento e implementação dos modelos. É fundamental a participação de um profissional da área da saúde em pesquisas como essa, para que os resultados sejam analisados de uma perspectiva de factibilidade clínica.

Em suma, com esta pesquisa, demonstrou-se o grande potencial no uso de técnicas de *machine learning* para a predição do resultado do teste de sensibilidade das bactérias aos antibióticos. Este conhecimento pode auxiliar no desenvolvimento de ferramentas para melhorar o uso empírico de antimicrobianos, de forma a combater a resistência bacteriana. Evidentemente, os modelos apresentados necessitam de aprimoramento e de um conjunto de dados maior para melhor avaliação. Entretanto, este estudo pode abrir caminhos para novas pesquisas nessa área no Brasil, e servir de base para que outros profissionais da saúde se aprofundem no tema.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os achados do presente estudo, conclui-se que técnicas de aprendizado de máquina podem ser usadas para a predição do resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos com alta performance. Possuir este conhecimento previamente a liberação do resultado dos testes de suscetibilidade pode permitir intervenções que visem a escolha da terapia empírica adequada.

O resultado do Gram foi uma variável importante para a predição de não sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos. Porém é importante realizar essa avaliação com outros antibióticos.

Os algoritmos precisam ser testados em conjuntos de dados maiores e provenientes de outras instituições, a fim de possuir validade externa. Também é importante validar os resultados através da comparação com os antimicrobianos prescritos na prática.

Por fim, é necessário ampliar o conhecimento acerca de *machine learning* no meio farmacêutico, de modo que este trabalho pode contribuir para tal feito.

5. REFERÊNCIAS

ADLUNG, L. *et al.* **Machine learning in clinical decision making** MedCell Press, , 11 jun. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Caderno 4 - Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde.** Brasília, Brasil: [s.n.]. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br>.

ALLEGIANZI, B *et al.* Articles Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 377, p. 228–269, 2011.

ARSLAN, H. *et al.* Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 914–918, nov. 2005.

AZLINAH, M. W. B.; BEE, M.; YAP, W. Supervised and Unsupervised Learning for Data Science Unsupervised and Semi-Supervised Learning **Series Editor: M. Emre Celebi.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.springer.com/series/15892>>.

BOECKEL, T. P. VAN *et al.* Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 742–750, 2014.

Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 28: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana (RM) do ano de 2021. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJoiZDIwZjYyMzUtMmYxZS00MTRjLTk0NW MtZWE2ZDUzOGRjOTVjliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>>. Acesso em: 17 jan. 2023.

BONO, R. *et al.* Non-normal distributions commonly used in health, education, and social sciences: A systematic review **Frontiers in Psychology** Frontiers Media S.A. 14 set. 2017.

BRAGA, I. A. *et al.* Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. **Journal of Hospital Infection**, v. 99, n. 3, p. 318–324, 1 jul. 2018.

CARRARA, E. *et al.* Determinants of inappropriate empirical antibiotic treatment: systematic review and meta-analysis **International Journal of Antimicrobial Agents** Elsevier B.V. 1 abr. 2018.

CORNY, J. *et al.* A machine learning-based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error. **Journal of the American**

Medical Informatics Association, v. 27, n. 11, p. 1688–1694, 1 nov. 2020.

CROWTHER, G.; WILCOX, M. H. Antibiotic therapy and clostridium difficile infection – primum non nocere – first do no harm. **Infection and Drug Resistance**, v. 8, p. 333–337, 15 set. 2015.

DUALLEH, N. *et al.* Colonization with multiresistant bacteria in acute hospital care: The association of prior antibiotic consumption as a risk factor. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3675–3681, 1 dez. 2020.

ERICKSON, B. J. *et al.* Machine learning for medical imaging. **Radiographics**, v. 37, n. 2, p. 505–515, 1 mar. 2017.

FERETZAKIS, G. *et al.* Using machine learning techniques to aid empirical antibiotic therapy decisions in the intensive care unit of a general hospital in Greece. **Antibiotics**, v. 9, n. 2, 1 fev. 2020.

FERETZAKIS, G. *et al.* Machine learning for antibiotic resistance prediction: A prototype using off-the-shelf techniques and entry-level data to guide empiric antimicrobial therapy. **Healthcare Informatics Research**, v. 27, n. 3, p. 214–221, 1 jul. 2021.

GARAU, J.; BASSETTI, M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes **International Journal of Clinical Pharmacy** Springer Netherlands 1 out. 2018.

HANDELMAN, G. S. *et al.* eDoctor: machine learning and the future of medicine **Journal of Internal Medicine** Blackwell Publishing Ltd 1 dez. 2018.

HOWARD, J. Algorithms and the future of work. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 65, n. 12, p. 943–952, 1 dez. 2022.

IKRAM, R. *et al.* An outbreak of multi-drug resistant Escherichia coli urinary tract infection in an elderly population: A case-control study of risk factors. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, 12 dez. 2015.

LEWIN-EPSTEIN, O. *et al.* Predicting Antibiotic Resistance in Hospitalized Patients by Applying Machine Learning to Electronic Medical Records. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 11, p. E848–E855, 1 jun. 2021.

MACFADDEN, D. R. *et al.* Decision-support models for empiric antibiotic selection in Gram-negative bloodstream infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 1, p. 108.e1-108.e7, 1 jan. 2019.

MARTÍNEZ-AGÜERO, S. *et al.* Machine learning techniques to identify antimicrobial resistance in the intensive care unit. **Entropy**, v. 21, n. 6, 1 jun. 2019.

MATHIEU, C. *et al.* Efficacy and safety of antimicrobial de-escalation as a clinical strategy **Expert Review of Anti-Infective Therapy** Taylor and Francis Ltd. 1 fev. 2019.

MEI, J.; DESROSIERS, C.; FRASNELLI, J. Machine Learning for the Diagnosis of

Parkinson's Disease: A Review of Literature **Frontiers in Aging Neuroscience**
Frontiers Media S.A. 6 maio 2021.

MORAN, E. *et al.* Towards personalized guidelines: using machine-learning algorithms to guide antimicrobial selection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 9, p. 2677–2680, 1 set. 2020.

MOURA, M. L. *et al.* Effect on Antimicrobial Resistance of a Policy Restricting Over-the-Counter Antimicrobial Sales in a Large Metropolitan Area, São Paulo, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 1, p. 180–187, 1 jan. 2022.

MURRAY, C. J. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 12 fev. 2022.

NELSON, R. E. *et al.* National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, p. S17–S26, 15 jan. 2021.

NELSON, S. D. *et al.* Demystifying artificial intelligence in pharmacy. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 77, n. 19, p. 1556–1570, 18 set. 2020.

OBERMEYER, Z.; EMANUEL, E. J. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 13, p. 1216–1219, 29 set. 2016.

O'DRISCOLL, T.; CRANK, C. W. Vancomycin-resistant enterococcal infections: Epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. **Infection and Drug Resistance**, v. 8, p. 217–230, 24 jul. 2015.

OGUNLEYE, A.; WANG, Q. G. XGBoost Model for Chronic Kidney Disease Diagnosis. **IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics**, v. 17, n. 6, p. 2131–2140, 1 nov. 2020.

OLIVEIRA, A. C. *et al.* Infecções hospitalares em unidade de emergência e numa unidade de cuidados intensivos: semelhanças e diferenças. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 16, n. 1, 31 mar. 2014.

OONSIVILAI, M. *et al.* Using machine learning to guide targeted and locally-tailored empiric antibiotic prescribing in a children's hospital in Cambodia. **Wellcome Open Research**, v. 3, 2018.

PEIFFER-SMADJA, N. *et al.* Machine learning for clinical decision support in infectious diseases: a narrative review of current applications **Clinical Microbiology and Infection** Elsevier B.V. 1 maio 2020.

PEREIRA, L. B. *et al.* Antibiotic use in brazilian hospitals in the 21st century: A systematic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021.

PILLONETTO, M. *et al.* The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. **Frontiers in Public Health**, v. 8, 14 jan. 2021.

PLANTINGA, N. L. *et al.* Fighting antibiotic resistance in the intensive care unit using antibiotics **Future Microbiology** Future Medicine Ltd. 1 mar. 2015.

POLLY, M. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 50, n. 1, p. 32–38, 1 jan. 2022.

RAJKOMAR, A.; DEAN, J.; KOHANE, I. Machine Learning in Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 14, p. 1347–1358, 4 abr. 2019.

RHEE, C. *et al.* Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. **JAMA network open**, v. 3, n. 4, p. e202899, 1 abr. 2020.

ROCHA, M.; PETRÓ-SILVEIRA, B.; PILGER, D. Aprendizado de máquina nos serviços farmacêuticos: uma revisão integrativa. **Clinical Biomedical Research (no prelo)**, 2022.

SANO, M. *et al.* Risk factors for antibiotic resistance in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 28, n. 6, p. 745–752, 1 jun. 2022.

SANTOS, H. D. P. DOS *et al.* DDC-Outlier: Preventing Medication Errors Using Unsupervised Learning. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 23, n. 2, p. 874–881, 1 mar. 2019.

SCHOBBER, P.; VETTER, T. R. **Statistical Minute Logistic Regression in Medical Research**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.anesthesia-analgesia.org365>.

STEWART, D.; ANWAR, F.; VEDANTAM, G. Anti-virulence strategies for *Clostridioides difficile* infection: advances and roadblocks **Gut Microbes** Bellwether Publishing, Ltd. 9 nov. 2020.

TILLOTSON, G. S.; ZINNER, S. H. Burden of antimicrobial resistance in an era of decreasing susceptibility **Expert Review of Anti-Infective Therapy** Taylor and Francis Ltd. 3 jul. 2017.

URZEDO, J. E. *et al.* The rising problem of hospital antimicrobial resistance and the challenges of antibiotic prescription in Brazil **Journal of Chemotherapy** Taylor and Francis Ltd. 2020.

VIECELI, T.; RELLO, J. Optimization of antimicrobial prescription in the hospital **European Journal of Internal Medicine** Elsevier B.V. 1 dez. 2022.

WANG, R.; LI, K. Y.; SU, Y. X. Prediction of ameloblastoma recurrence using random forest—a machine learning algorithm. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 51, n. 7, p. 886–891, 1 jul. 2022.

WEBB, B. J.; JONES, B.; DEAN, N. C. Empiric antibiotic selection and risk prediction of drug-resistant pathogens in community-onset pneumonia **Current Opinion in Infectious Diseases** Lippincott Williams and Wilkins. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)**. Disponível em: <<https://www.who.int/initiatives/glass>>. Acesso em: 19 jan. 2023a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. Geneva, Switzerland: [s.n.]. Disponível em: <[https://www.who.int/data/gho/data/themes/antimicrobial-resistance-\(amr\)](https://www.who.int/data/gho/data/themes/antimicrobial-resistance-(amr))>. Acesso em: 14 dez. 2022b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>>. Acesso em: 22 dez. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>>. Acesso em: 19 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **No time to wait: securing the future from drug-resistant infections**. Geneva, Switzerland: [s.n.]. Disponível em: <Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections>>. Acesso em: 21 nov. 2022.

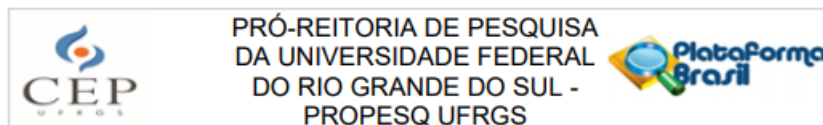
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240005587>>. Acesso em: 22 dez. 2022.

YELIN, I. *et al.* Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections. **Nature Medicine**, v. 25, n. 7, p. 1143–1152, 1 jul. 2019.

ZHANG, X. *et al.* Resting-state whole-brain functional connectivity networks for MCI classification using L2-regularized logistic regression. **IEEE Transactions on Nanobioscience**, v. 14, n. 2, p. 237–247, 1 mar. 2015.

ANEXOS

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Uso de machine learning para prever resistência a antibióticos empregando dados do Prontuário Eletrônico de pacientes internados em um hospital do Sul do Brasil

Pesquisador: Diogo Pilger

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61397622.5.0000.5347

Instituição Proponente: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.686.837

Apresentação do Projeto:

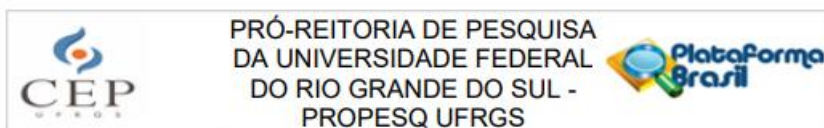
Trata-se do projeto de pesquisa que tem como pesquisador responsável Diogo Pilger, intitulado "Uso de machine learning para prever resistência a antibióticos empregando dados do Prontuário Eletrônico de pacientes internados em um hospital do Sul do Brasil" a ser executado de 08/22 a 07/23.

Como hipótese, os pesquisadores informam que "O aprendizado de máquina pode usar as informações demográficas e histórico clínico dos pacientes para predição de resistência antimicrobiana, e assim pode contribuir para a seleção do tratamento empírico mais adequado com antibióticos."

Foi apresentada uma fundamentação teórica preliminar, considerando aspectos relativos a resistência antimicrobiana, testes de suscetibilidade e inteligência artificial.

Como metodologia informou se tratar de estudo "transversal".

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3787 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 5.686.837

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado projeto de pesquisa e folha de rosto assinada.

Também foram apresentados:

1. Solicitação de dispensa de TCLE
2. Carta de Anuência assinada por responsável da(s) instituição(ões) coparticipante(s)
3. Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)
4. Instrumentos de coleta de dados/informações

Os pesquisadores apresentaram a seguinte justificativa para dispensa de TCLE: "A dispensa do uso de TCLE se justifica: i) por se tratar de um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sem utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) pois os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos."

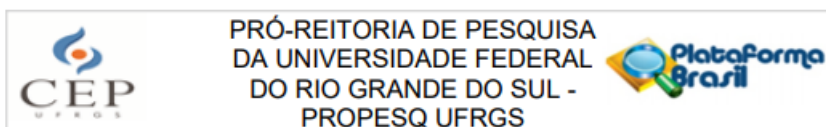
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 510, de 2016, na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda ao protocolo de pesquisa proposto.

É obrigação do pesquisador desenvolver o projeto de pesquisa em completa conformidade com a proposta apresentada e aprovada por esse CEP. Quaisquer mudanças no projeto aprovado devem ser comunicadas na forma de Emenda ao protocolo por meio da PB.

Após a aprovação do protocolo de pesquisa, os pesquisadores devem enviar relatórios parciais de atividade (no mínimo um a cada 12 meses) e relatório final de atividade (ao término da pesquisa).

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3787 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 5.686.837

Objetivo da Pesquisa:

Como objetivos gerais, os pesquisadores informam que "O propósito da realização do presente trabalho é testar algoritmos de machine learning na predição de resistência antimicrobiana, empregando dados disponíveis no PEP para treinar os algoritmos".

Como objetivos específicos são apresentados:

- a. Comparar a performance de diferentes algoritmos de aprendizado supervisionado na predição de resistência antimicrobiana;
- b. Definir a influência de cada variável na predição da resistência aos antibióticos;
- c. Descrever o perfil dos pacientes avaliados pelo estudo;
- d. Descrever os microrganismos e antimicrobianos mais envolvidos na resistência antimicrobiana.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como riscos, os pesquisadores informam que "Nesta pesquisa não será realizada intervenção direta aos pacientes, desta forma não há riscos de danos a esses indivíduos. Do mesmo modo, não serão coletados dados sensíveis que possam identificar os pacientes e oferecer risco de qualquer exposição, seguindo as premissas da Lei Geral de Proteção de dados de 08/2018 nº 13.709 (22).

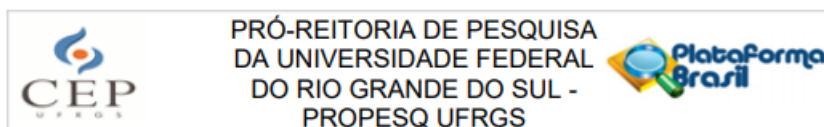
Como benefícios, os pesquisadores relatam que "A realização deste projeto possui como principal contribuição a inovação em utilizar de técnicas baseadas no aprendizado de máquinas, para prever resistência aos antimicrobianos. Na prática, possuir essa informação antes da liberação do resultado do antibiograma possibilitaria a seleção adequada e mais rápida da terapia empírica, apoiando a decisão clínica. O conhecimento local e regional desta resistência é fundamental para propor medidas de ação. Além disso, este trabalho contribui na ampliação do conhecimento acerca do emprego de machine learning na área da saúde. No âmbito farmacêutico, este saber pode auxiliar na construção de ferramentas e servir como base para intervenções voltadas ao uso racional de antimicrobianos."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda com a seguinte justificativa: Foi adicionado o documento do parecer favorável da COMISSÃO DE CONSULTORIA CIENTÍFICA DO GHC, descrito como "pendência emitida pelo CEP". O projeto original não foi alterado em nenhum ponto.

O referido documento está anexado e com parecer favorável para execução do projeto.

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3787 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 5.686.837

Os pesquisadores devem informar e justificar ao CEP a eventual necessidade de interrupção ou interrupção total ou parcial da pesquisa.

O pesquisador responsável deve manter os arquivos de fichas, termos, dados e amostras sob sua guarda por pelo menos 5 anos após o término da pesquisa (resolução CNS no. 466/2012).

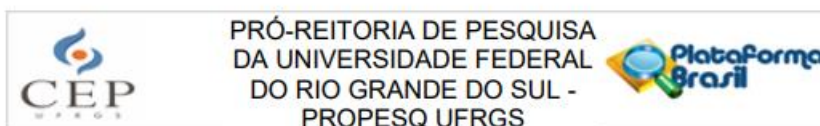
Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2022459_E1.pdf	28/09/2022 10:12:13		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	parecer_comissao_cientifica_GHC.pdf	28/09/2022 10:07:49	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_parecer_5603231.pdf	19/09/2022 09:28:12	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_alterado.pdf	31/08/2022 15:39:54	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	31/08/2022 15:38:58	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	TCUD_Renato.pdf	27/08/2022 12:40:06	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	curriculo_renato.pdf	27/08/2022 12:37:48	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_assinada.pdf	09/08/2022 16:43:37	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	09/08/2022 13:53:29	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_ausencia_TCLE_assinado.pdf	09/08/2022 12:33:59	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	Instrumento_Coleta_Dados.xlsx	09/08/2022 12:15:10	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	Termo_anuencia_gestor_10dez2021.pdf	09/08/2022 11:36:15	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	Declaracao_compromisso_relatorios_10dez21_assinado.pdf	09/08/2022 11:35:47	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3787 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 5.686.837

Outros	curriculos_lattes.pdf	09/08/2022 11:34:24	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura.pdf	09/08/2022 11:26:41	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_pesquisadores.pdf	09/08/2022 11:26:22	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

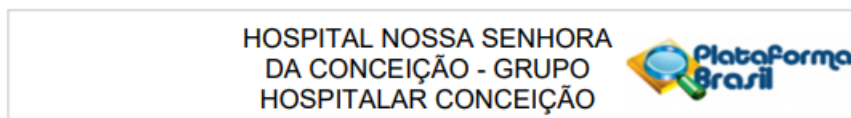
Não

PORTO ALEGRE, 06 de Outubro de 2022

Assinado por:
Patricia Daniela Melchioris Angst
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3787 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de machine learning para prever resistência a antibióticos empregando dados do Prontuário Eletrônico de pacientes internados em um hospital do Sul do Brasil

Pesquisador: Diogo Pilger

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61397622.5.3001.5530

Instituição Proponente: HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.835.235

Apresentação do Projeto:

Introdução: A resistência antimicrobiana representa um problema de saúde a nível global, que gera impactos econômicos e limita as opções terapêuticas disponíveis para tratar infecções. De acordo com a OMS, sem medidas sustentadas para conter a situação, estima-se que 2,4 milhões de pessoas possam morrer em países de alta renda entre 2015 e 2050, por ausência de tratamento eficaz (1, 2). O uso inadequado e abusivo dos antibióticos é um dos principais fatores que contribuem para o aumento e disseminação da resistência bacteriana. Assim, uma das formas de frear a emergência de cepas resistentes seria reduzir o consumo excessivo, principalmente no que tange o uso empírico inapropriado desses medicamentos (3). A terapia empírica é iniciada quando o perfil de resistência do agente infeccioso não é conhecido (4). O início imediato e apropriado desta terapia reduz o risco de mortalidade e melhora do desfecho clínico do paciente (5). Porém, existem erros importantes na seleção do antibiótico que podem prejudicar o sucesso do tratamento. Um destes erros é a seleção de um medicamento com espectro de ação insuficiente para eliminar o patógeno em questão. Como consequência imediata, o tratamento com antibióticos ineficientes aumenta o risco de morte e prolonga o tempo de internação. Por outro lado, a utilização desnecessária de um antibiótico de amplo espectro gera efeitos negativos que aparecem a longo prazo, como o aumento da resistência antimicrobiana e infecções por *Clostridium difficile* (6, 7). Além disso, estima-se que os testes de sensibilidade aos

Endereço: Av. Francisco Trein, 596 - Prédio do Ambulatório - 3º andar	
Bairro: CRISTO REDENTOR	CEP: 91.350-200
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2714	E-mail: cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 5.835.235

antimicrobianos que direcionam o tratamento levam entre 24 e 48h para produzir resultados. Porém, na prática esse tempo pode ser ainda maior (8). Assim, visto a importância do início imediato da terapia empírica adequada e os prejuízos que a seleção incorreta pode acarretar, torna-se crucial investir em técnicas que auxiliem na escolha do antibiótico para tratar as infecções. A identificação da resistência antimicrobiana antes do resultado do antibiograma poderia auxiliar os profissionais da saúde na tomada de decisões de forma mais rápida e ajudaria a antecipar ações como o isolamento do paciente. Nesse contexto, estudos já demonstram a aplicação de inteligência artificial (IA) na predição de resistência antimicrobiana, para apoiar a escolha da terapia empírica apropriada (9). O termo inteligência artificial foi utilizado pela primeira vez na década de 1950, e descreve a teoria e o desenvolvimento de sistemas de computador para desempenhar tarefas que originalmente exigem cognição humana. Dentro deste conceito existem diferentes abordagens técnicas, a exemplo do aprendizado de máquinas ou machine learning. No machine learning, utiliza-se um enfoque matemático onde o computador aprende as regras por trás de um determinado fenômeno, através de diversos exemplos deste feito, e depois é capaz de aplicar os padrões observados e tomar decisões sobre um conjunto de dados novo e desconhecido (10). Existem diferentes categorias dentro do aprendizado de máquinas, sendo o aprendizado supervisionado e o não supervisionado os mais empregados. O aprendizado supervisionado é a categoria na qual os dados utilizados para treinar o algoritmo, chamados de inputs ou features, já estão classificados com o desfecho de interesse (label). Assim, o algoritmo busca a relação entre as informações fornecidas e o desfecho e utiliza o padrão encontrado para fazer predições a partir de um novo conjunto de dados. Já no aprendizado não supervisionado, os dados imputados não são classificados de maneira a guiar o algoritmo a encontrar relações entre as variáveis. Dessa forma, o objetivo neste caso não é fazer predições, mas sim identificar regularidades entre os dados a fim de agrupá-los em função das similaridades que apresentam entre si (11). Na área da saúde, o aprendizado de máquinas possui diversas aplicações, desde o diagnóstico de doenças até o suporte à decisão clínica (12). Mais especificamente no âmbito farmacêutico, o emprego destas técnicas está voltado à validação de prescrições médicas e identificação de reações adversas a medicamentos (13). Também há trabalhos demonstrando o uso de machine learning na predição de resistência antimicrobiana, empregando informações extraídas do Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP), como dados demográficos e resultados de exames laboratoriais (14, 15, 16). Feretzakis e colaboradores (14) utilizaram dados como sexo, idade, tipo de amostra, resultado do Gram, 44 antibióticos e resultado dos testes de suscetibilidade para treinar algoritmos a fim de prever resistência antimicrobiana. No entanto, os estudos que abordam estas técnicas ocorrem a

Endereço: Av. Francisco Trein, 596 - Prédio do Ambulatório - 3º andar
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2714 **E-mail:** cep-gho@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 5.835.235

nível internacional e os principais desenvolvedores são médicos, mostrando pouco envolvimento da equipe multidisciplinar na aplicação deste conhecimento. Tendo em vista que a resistência bacteriana é um problema global, é essencial buscar alternativas para reduzir o consumo abusivo e inapropriado dos antibióticos (1). Desse modo, atuar sobre a escolha da terapia empírica de maneira a torná-la mais adequada é uma das formas de tentar conter o problema da resistência (9). Ao mesmo tempo, existe um grande potencial envolvido no uso de técnicas de machine learning para prever resistência antimicrobiana e uma necessidade de difundir o conhecimento nesta área entre a equipe multidisciplinar, principalmente profissionais farmacêuticos. Por isso, com a realização deste trabalho, pretende-se testar algoritmos de aprendizado supervisionado na predição de resistência a antibióticos, utilizando dados disponíveis no PEP.

Hipótese: O aprendizado de máquina pode usar as informações demográficas e histórico clínico dos pacientes para predição de resistência antimicrobiana, e assim pode contribuir para a seleção do tratamento empírico mais adequado com antibióticos.

Metodologia Proposta: O projeto seguirá o delineamento transversal, no qual serão utilizados dados de pacientes internados no Hospital Conceição, maior unidade do Grupo Hospitalar Conceição. O hospital está localizado no Sul do Brasil e oferece 784 leitos, realizando atendimento de pacientes através do Sistema Único de Saúde (SUS). Serão extraídas do PEP as seguintes variáveis (features) para treinar os algoritmos de machine learning para prever resistência antimicrobiana (10, 15): 1- Sexo: feminino ou masculino (binário); 2- Idade (variável contínua); 3- Tipo de amostra coletada: sangue, urina, escarro, lavado traqueobrônquico, cateteres, tecidos (variável categórica); 4- Resultado do Gram: Gram positivo ou negativo (binário); 5- Setor de internação do paciente (variável categórica); 6- Passagem pela UTI: sim ou não (binário); 7- Tempo de internação: tempo, em dias, que o paciente ficou internado na instituição (variável discreta); 8- Resultado do antibiograma: sensível ou resistente (binário). Em se tratando de um modelo de aprendizado supervisionado, o conjunto de dados estará rotulado com o resultado do antibiograma na fase de treinamento. Serão consideradas as culturas enviadas pelo Laboratório de Análises Clínicas diariamente para o Controle de Infecção Hospitalar. As informações serão tabuladas no programa Microsoft Excel 2010.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O propósito da realização do presente trabalho é testar algoritmos de machine

Endereço: Av. Francisco Trein, 596 - Prédio do Ambulatório - 3º andar
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2714 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 5.835.235

learning na predição de resistência antimicrobiana, empregando dados disponíveis no PEP para treinar os algoritmos.

Objetivo Secundário: Os demais objetivos pretendidos com este estudo são: 1. Comparar a performance de diferentes algoritmos de aprendizado supervisionado na predição de resistência antimicrobiana; 2. Definir a influência de cada variável na predição da resistência aos antibióticos; 3. Descrever o perfil dos pacientes avaliados pelo estudo; 4. Descrever os microrganismos e antimicrobianos mais envolvidos na resistência antimicrobiana.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Nesta pesquisa não será realizada intervenção direta aos pacientes, desta forma não há riscos de danos físicos a esses indivíduos. No entanto, existem os riscos inerentes à pesquisa envolvendo coleta de dados, como a quebra de sigilo e divulgação de dados confidenciais. A fim de minimizar esses riscos, não serão coletadas informações sensíveis que possam identificar ou expor os pacientes. Do mesmo modo, os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados apenas para a realização do estudo, durante o período estipulado em cronograma, respeitando as premissas da Lei Geral de Proteção de dados de 08/2018 nº 13.709 (22).

Benefícios: A realização deste projeto possui como principal contribuição a inovação em utilizar de técnicas baseadas no aprendizado de máquinas, para prever resistência aos antimicrobianos. Na prática, possuir essa informação antes da liberação do resultado do antibiograma possibilitaria a seleção adequada e mais rápida da terapia empírica, apoiando a decisão clínica. O conhecimento local e regional desta resistência é fundamental para propor medidas de ação. Além disso, este trabalho contribui na ampliação do conhecimento acerca do emprego de machine learning na área da saúde. No âmbito farmacêutico, este saber pode auxiliar na construção de ferramentas e servir como base para intervenções voltadas ao uso racional de antimicrobianos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, cujo objetivo é aplicar algoritmos de aprendizado de máquina para prever resistência a antibióticos. Serão utilizados dados de prontuários de 600 pacientes internados no GHC que apresentaram cultura bacteriana positiva, sem restrição de idade. As variáveis utilizadas para treinamento e teste dos algoritmos serão: idade, sexo, tipo de amostra, setor de internação, passagem pela UTI, tempo de internação, resultado do Gram e

Endereço: Av. Francisco Trein, 596 - Prédio do Ambulatório - 3º andar
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2714 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 5.835.235

resultado do antibiograma.

Solicitada dispensa de TCLE.

Os documentos obrigatórios foram anexados, porém o cronograma está desatualizado. O estudo só poderá iniciar após a aprovação deste CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram encaminhados e estão adequados.

Recomendações:

O cronograma do estudo está desatualizado, uma vez que o estudo não pode ser iniciado antes da aprovação por este CEP. Solicitamos que o um cronograma atualizado seja encaminhado para que possa ser anexado aos documentos do projeto na Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa. O pesquisador assume o compromisso de seguir, a Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, e, as normativas éticas complementares vigentes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2022453.pdf	28/10/2022 10:19:16		Aceito
Outros	parecer_comissao_ghc.pdf	28/10/2022 10:18:32	Diogo Pilger	Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_parecer_5603231.pdf	19/09/2022 09:28:12	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_alterado.pdf	31/08/2022 15:39:54	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	TCUD_Renato.pdf	27/08/2022 12:40:06	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	curriculo_renato.pdf	27/08/2022 12:37:48	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Justificativa_ausencia_TCLE_assinado.pdf	09/08/2022 12:33:59	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito

Endereço: Av. Francisco Trein, 596 - Prédio do Ambulatório - 3º andar
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2714 **E-mail:** cep-gho@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 5.835.235

Ausência	Justificativa_ausencia_TCLE_assinado.pdf	09/08/2022 12:33:59	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	Instrumento_Coleta_Dados.xlsx	09/08/2022 12:15:10	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	Termo_anuencia_gestor_10dez2021.pdf	09/08/2022 11:36:15	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	Declaracao_compromisso_relatorios_10dez21_assinado.pdf	09/08/2022 11:35:47	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito
Outros	curriculos_lattes.pdf	09/08/2022 11:34:24	BRENDA PETRO SILVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 22 de Dezembro de 2022

Assinado por:
TALITA GIACOMET DE CARVALHO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Francisco Trein, 596 - Prédio do Ambulatório - 3º andar
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2714 **E-mail:** cep-gho@ghc.com.br