

Aplicação de Técnicas de Inteligência Artificial em Transplantes Renais: Classificadores Automáticos para Nefrotoxicidade e Rejeição Celular Aguda

Application of Artificial Intelligence Techniques in Kidney Transplantation: Automatic Classification of Nephrotoxicity and Acute Cellular Rejection

Rafael Fabio Maciel¹, Anderson Diniz Hummel², Frederico Molina Cohrs¹, Felipe Mancini², Alex Esteves Jaccoud Falcão², Fabio de Oliveira Teixeira², Thiago Martini da Costa², Fernando Sequeira de Sousa², Domingos Alves³, Rafael Miranda⁴, Ivan Torres Pisa⁵

Descritores:

Transplantes de Órgãos, Inteligência Artificial, Transplante de Rim, Informática em Saúde.

Descriptors:

Organ Transplants, Artificial Intelligence, Kidney Transplantation, Health Informatics

RESUMO

Introdução: Complicações associadas ao transplante de rim e imunossupressão podem ser prevenidas ou tratadas efetivamente quando são diagnosticadas em fases iniciais com o monitoramento pós-transplante. **Objetivo:** O objetivo deste estudo exploratório é comparar classificadores automáticos de padrões utilizando diferentes técnicas de inteligência artificial para prever eventos de nefrotoxicidade e rejeição celular aguda (RCA) em pacientes com até um ano do transplante renal. **Métodos:** Foram realizados testes estatísticos de incidência e regressão logística nas variáveis em relação à nefrotoxicidade e RCA. Foram utilizados diferentes classificadores (redes neurais, support vector machines (SVM), árvores de decisão, inferência bayesiana, e vizinhos mais próximos) com o objetivo de prever RCA e nefrotoxicidade. Os classificadores foram avaliados segundo o valor de sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC (AUC). **Resultados:** A incidência de RCA foi de 31,0% e de nefrotoxicidade de 26,9%. A técnica que apresentou o melhor valor de sensibilidade foi a SVM (algoritmo LIBSVM) com sensibilidade 0,87 (taxa de acerto 79,86%; especificidade 0,70; AUC 0,79). A técnica que apresentou o melhor valor de AUC para prever nefrotoxicidade ou RCA foi a de inferência bayesiana (algoritmo NaiveBayes) com AUC 0,80 (taxa de acerto 75,92%). **Conclusão:** Os resultados são animadores, com taxas de tentativa e erro condizentes com a determinação de rejeição celular aguda e nefrotoxicidade.

ABSTRACT

Background: Complications associated with kidney transplantation and immunosuppression can be prevented or treated effectively if diagnosed in early stages with monitoring post-transplant. **Objective:** The objective of this exploratory study is compare automatic classifiers using different techniques of artificial intelligence to predict events of nephrotoxicity and acute cellular rejection (ACR), with up to one year of renal transplantation. **Methods:** The incidence and the statistical test logistic regression have been calculated in variables regarding nephrotoxicity and ACR. We used different classifiers (neural networks, support vector machines (SVM), decision trees, Bayesian inference, and closest neighbors) in order to provide ACR and nephrotoxicity. The classifiers were evaluated according to the value of sensitivity, specificity and area under ROC curve (AUC). **Results:** The prevalence of acute cellular rejection was 31.0% and 26.9% of nephrotoxicity. The technique had the highest sensitivity value prediction for the submission to the transplanted kidney biopsy was SVM (LIBSVM algorithm) with sensitivity rates of 0.87 (accuracy rate 79.86; specificity 0.70; AUC 0.79). The technique had the highest AUC for predicting nephrotoxicity and ACR was bayesian inference (NaiveBayes), with AUC rates of 0.8 (accuracy rate 75.92). **Conclusion:** The results are encouraging, with rates of accuracy and error consistent with the determination of acute cellular rejection and nephrotoxicity.

Autor correspondente: **Ivan Torres Pisa**¹ Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo R. Botucatu, 862 - Vila Clementino - São (SP), Brasil.

Paulo - SP - Brasil
CEP 04023-062

e-mail: buscasaude@unifesp.br

² Programa de Pós-graduação em Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

³ Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP, Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴ Departamento de Letras e Ciências Humanas da Universidade Federal Rural de Pernambuco - Recife (PE), Brasil.

⁵ Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Existe uma probabilidade específica para a ocorrência de complicações de acordo com o período pós-transplante e o primeiro ano é o mais crítico. Nos três primeiros meses a preocupação é com a rejeição e com a perda do enxerto. A partir do quarto mês até o primeiro aniversário são as infecções e nefrotoxicidade, além de episódios de rejeição celular aguda (RCA) ou recorrente^(1,2).

O monitoramento clínico e laboratorial no acompanhamento do paciente transplantado de rim é uma ferramenta importante na prevenção e no manejo das complicações associadas ao transplante e a terapia imunossupressora. Complicações associadas ao transplante de rim e imunossupressão podem ser prevenidas ou tratadas efetivamente quando são diagnosticadas em fases iniciais⁽³⁾. Os efeitos adversos dos medicamentos trazem impactos negativos na sobrevida dos transplantados obrigando o monitoramento constante de sua administração e efeitos adversos causados^(4,5).

Tradicionalmente, são utilizados métodos estatísticos na predição de eventos. No entanto, estes métodos estatísticos não são tão eficientes em problemas de alta complexidade. Recentemente, a atenção se voltou para uma variedade de técnicas de inteligência artificial e descoberta de padrões⁽⁶⁾, como as redes neurais artificiais (RNAs)⁽⁷⁻⁸⁾. No transplante renal podemos destacar os trabalhos relacionados à predição do funcionamento do enxerto renal⁽⁹⁾, no diagnóstico de episódios de RCA⁽¹⁰⁻¹¹⁾, predição de rejeição crônica⁽¹²⁾, na dosagem de imunossupressores⁽¹³⁾, e na predição da sobrevida do paciente⁽¹⁴⁾.

Há grande potencial da aplicação das técnicas de inteligência artificial e descoberta de padrões para a predição da ocorrência de nefrotoxicidade e RCA. Do ponto de vista clínico essa aplicação seria útil para os serviços de transplante, auxiliando na indicação de biópsia renal mais cedo que a expressão clínica de nefrotoxicidade e/ou RCA.

O objetivo deste estudo é comparar classificadores automáticos de padrões, utilizando diferentes técnicas de inteligência artificial para prever eventos de nefrotoxicidade e RCA em pacientes com até um ano

do transplante renal.

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada em três etapas: coleta de dados, análise estatística dos dados e desenvolvimento dos classificadores. Do ponto de vista metodológico a etapa do desenvolvimento dos classificadores foi dividida em duas fases: triagem (Fase 1) e nefrotoxicidade e RCA (Fase 2).

A Fase 1 tem como objetivo a triagem dos casos suspeitos de nefrotoxicidade e RCA. A Fase 2 é específica para prever se o paciente apresenta nefrotoxicidade ou RCA. A Figura 1 apresenta esta divisão em fases do processo de classificação.

O estudo foi conduzido na Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, aprovado na Comissão de Ética em Pesquisa, processos no. 1677/08 e no. 2554/09, a partir de dados de pacientes transplantados do Centro de Transplante da Casa de Saúde Santa Efigênia, Caruaru PE. Os resultados desta investigação não influenciaram a conduta clínica realizada.

Coleta de Dados

No protocolo definido foram aferidos os diagnósticos de nefrotoxicidade e RCA em 145 pacientes em acompanhamento durante o primeiro ano de transplantados.

Como critérios de inclusão foram considerados pacientes transplantados no Centro de Transplantes da Casa de Saúde Santa Efigênia e que durante o seu acompanhamento pós-transplante apresentavam quadro de suspeita de nefrotoxicidade e RCA e fizeram biópsia. Foram excluídos pacientes que não fazem uso de tacrolimo, inibidor de calcineurina utilizado na rotina do serviço.

Tendo em vista os critérios de inclusão exclusão explicitados acima, foram utilizados os dados de 70 pacientes para este estudo. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) autorizando o uso dos dados dos seus prontuários, sem identificação.

Os dados coletados incluem as seguintes variáveis: tempo da consulta pós-transplante, dosagem de tacrolimo, indução, função inicial, tipo de doador, citomegalovirus

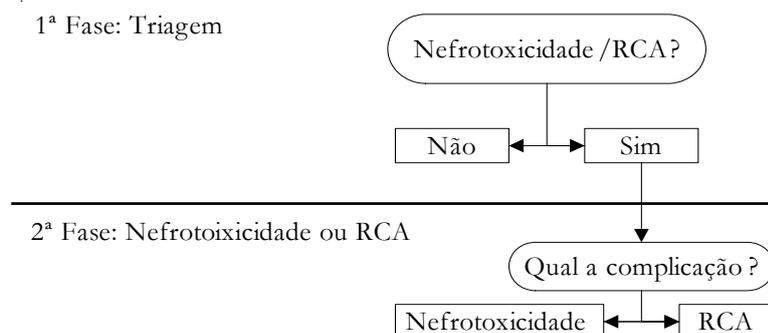


Figura 1 - Metodologia de classificação: fases da classificação para definir se o paciente apresenta nefrotoxicidade ou RCA.

(CMV) no receptor, diurese, aumento de temperatura, edema, tremores, dosagem da uréia, dosagem de creatinina, glicemia, contagem de leucócitos, contagem de linfócitos, contagem de plaquetas, tensão arterial média (TA média) e histocompatibilidade por antígenos leucocitários humanos (HLA).

Análise Estatística dos Dados

Os dados foram analisados no SPSS, 15.1. Inicialmente utilizou-se, para, as variáveis contínuas o teste de Kolmogorov-Smirnov13 para verificação da normalidade da distribuição. Como as variáveis apresentaram distribuição normal foram adotados procedimentos paramétricos. Na descrição das proporções, a distribuição binomial foi aproximada à distribuição normal, pelo intervalo de confiança de 95%. Com o objetivo de observar o comportamento das variáveis e confrontar com a construção dos classificadores foram realizados testes estatísticos de prevalência e regressão linear nas variáveis em relação à nefrotoxicidade e RCA. Nos testes inferenciais, as proporções foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando as respostas apresentadas foram inferiores a cinco casos. Foram realizadas duas regressões logísticas binárias, sendo os desfechos: RCA e nefrotoxicidade. Inicialmente, para cada um dos desfechos foram calculadas as regressões brutas para cada uma das variáveis independentes e os seus respectivos intervalos de confiança. Posteriormente realizou-se a regressão ajustada para todas as variáveis independentes, com os respectivos intervalos de confiança. Foi adotado um nível de significância de 5%.

Desenvolvimento dos Classificadores

A classificação pode ser entendida como processo de discriminação entre classes ou categorias, em geral essa tarefa é realizada pelo especialista e serve para tentar entender dados existentes e prever como eles

vão se comportar⁽¹⁵⁾. Existem diversas técnicas de inteligência artificial para geração de classificadores, as que são utilizadas neste trabalho são: redes neurais artificiais (RNAs)⁽¹⁵⁾, support vector machines (SVM)⁽¹⁶⁾, árvores de decisão⁽¹⁷⁾, inferência bayesiana⁽¹⁸⁾ e vizinhos mais próximos⁽¹⁹⁾.

Foram gerados classificadores para as fases 1 e 2. O classificador da Fase 1 tem como objetivo a triagem dos casos suspeitos de nefrotoxicidade e RCA, sem especificar a complicação. O classificador da Fase 2 é específico para predizer se o paciente apresenta nefrotoxicidade ou RCA.

Foi utilizado o software livre Waikato Environment for Knowledge Analysis (Weka)⁽¹⁸⁾ para treinar os classificadores automáticos e como método de treinamento e teste utilizou-se uma validação cruzada com 10 subgrupos (10 *fold cross validation*)⁽²⁰⁾. Foram utilizadas as seguintes implementações para cada um dos algoritmos:

- Arvore de Decisão: J48;
- Inferência Bayesiana: Bayesnet, NaivesBayes;
- Vizinhos mais próximos: IBK, KStar;
- RNAs: MLP;
- SVM: LIBSVM.

Para avaliar e comparar os algoritmos quanto à acurácia na classificação utilizou-se como métrica para seleção do algoritmo a taxa de acerto, a sensibilidade, a especificidade e a área sob a curva ROC (AUC)⁽²¹⁻²²⁾.

RESULTADOS

A incidência de RCA foi de 31,0% e de nefrotoxicidade de 26,9%. Destacamos as variáveis estatisticamente significativas na Tabela 1 relacionadas à RCA.

Níveis séricos elevados de tacrolimo conferiram baixo risco para RCA (OR 0,02 p=0,01), enquanto os valores de dosagem de tacrolimo baixa obtiveram um risco quatro vezes maior para RCA (OR 3,98 p=0,00).

Tabela 1 - Odds Ration bruto e ajustado para todas as variáveis independentes, considerando o desfecho de Rejeição Celular Aguda

Variável	OR bruto	IC95%	Valor p*	OR Ajustado	IC95%	Valor p**
Dosagem de TAC* normal	0,87	0,27 – 2,98	0,87	0,39	0,50 – 3,91	0,37
Dosagem de TAC* alto	0,15	0,03 – 0,75	0,02	0,02	0,01 – 0,49	0,01
Dosagem de TAC* baixo	3,69	1,26 – 10,74	0,01	3,98	1,88 – 9,21	0,00
Inducao	1,04	0,36 – 2,79	0,97	1,14	0,22 – 2,64	0,19
Tipo de doador vivo	1,06	0,34– 3,28	0,91	0,78	0,08– 2,48	0,83
Queda da Diurese	10,61	2,5 – 45,00	0,00	3,40	2,51 – 4,53	0,02
CMV no receptor	1,41	0,46 – 4,28	0,53	3,91	1,22 – 4,99	0,04
Temperatura Aumentada	3,71	0,57 – 23,9	0,16	0,18	0,03 – 1,12	0,42
Edema	6,92	1,22 – 39,03	0,02	0,25	0,03 – 2,12	0,54
Tremores	0,98	0,27 – 3,63	0,98	1,81	0,27 – 1,53	0,58
Uréia Aumentada	4,17	1,03 – 13,10	0,01	3,21	0,14 – 6,93	0,45
Creatinina Aumentada	5,08	1,50 – 17,23	-	4,20	0,30 – 5,86	0,28
Leucócitos Aumentados	2,39	0,81 – 7,06	0,11	2,40	0,44 – 8,17	0,33
Linfócitos Aumentados	0,43	0,15 – 1,22	0,11	0,33	0,08 – 2,12	0,24
Plaquetas Diminuídas	0,73	0,07 – 7,43	0,80	0,88	0,10 – 9,13	0,88
Tensão Arterial Média	5,30	1,76 – 16,14	0,00	8,76	1,08 – 7,23	0,04

Tabela 2 - Odds Ration bruto e ajustado para todas as variáveis independentes, considerando o desfecho de Nefrotoxicidade.

Variável	OR bruto	IC95%	Valor p*	OR Ajustado	IC95%	Valor p**
TACnor +	2,45	0,77 – 7,80	0,13	2,06	0,75 – 4,15	0,80
TACalto +	4,14	1,13 – 12,68	0,01	7,31	2,67 – 13,31	0,01
TACbaixo +	0,08	0,01 – 0,38	0,00	0,15	0,02 – 0,44	0,00
Inducao +	0,79	0,26 – 2,34	0,67	0,15	0,22 – 2,64	0,19
Tipodoad vivo	1,66	0,47– 5,81	0,42	1,49	1,12– 3,78	0,04
CMVrecep positivo	1,05	0,34 – 3,28	0,92	0,88	0,82 – 2,75	0,20
Diureseq +	0,20	0,02 – 1,72	0,14	0,05	0,02 – 3,63	0,18
Tempaume +	1,92	0,29 – 12,41	0,49	1,90	0,33 – 11,12	0,33
Edema +	6,91	1,22 – 3,90	0,02	5,27	1,10 – 2,98	0,04
Tremores +	10,79	2,77 – 4,21	0,01	12,11	2,88 – 5,67	0,02
Ureiaaum +	2,16	0,71 – 6,57	0,17	1,12	0,43 – 5,54	0,45
Creataum +	3,75	1,09 – 12,85	0,03	4,33	1,66 – 11,21	0,01
Leucame +	1,25	0,40 – 3,93	0,70	0,76	0,32 – 2,12	0,43
Linfoaum +	4,37	1,27 – 14,97	0,01	6,91	1,88 – 16,12	0,00
Plaqtldim +	0,01	0,00 – 3,66	0,80	0,01	0,00 – 2,12	0,61
Tamedia +	1,13	0,36 – 3,55	0,82	0,04	0,01 – 1,88	0,47

TACnor= dosagem de tacrolimo normal, TACalto= dosagem de tacrolimo alta, TACbaixo= dosagem de tacrolimo baixa, Tipodoadvivo= tipo de doador vivo, Diureseq= queda da diurese, CMVrecep= CMV receptor, Tempaume= temperatura aumentada, Ureiaaum= uréia aumentada, Creataum= creatinina aumentada, Leucame= leucócitos aumentados, Linfoaum= linfócitos aumentados, Plaqtldim= plaquetas diminuídas e Tamedia= temperatura média.

Tabela 3 – Modelos selecionados na Fase 1: os modelos com maior valor de AUC para cada uma das técnicas utilizadas neste trabalho. São apresentados os valores de taxa de acerto (TA), sensibilidade (SEN), especificidade (ESP) e área sob a curva ROC (AUC).

Técnica	Algoritmo	TA (%)	SEN	ESP	AUC
Arvore de Decisão	J48	67,57	0,72	0,62	0,75
Inferência bayesiana	Bayesnet	71,86	0,71	0,73	0,78
Inferência bayesiana	NaivesBayes	80,43	0,73	0,91	0,81
RNA	MLP	77,43	0,80	0,75	0,81
SVM	LIBSVM	79,86	0,87	0,70	0,79
Vizinhos mais próximos	IBK	67,29	0,55	0,84	0,73
Vizinhos mais próximos	Kstar	54,86	0,52	0,58	0,59

Tabela 4 – Modelos selecionados na Fase 2: os modelos com maior valor de AUC para cada uma das técnicas utilizadas neste trabalho. São apresentados os valores de taxa de acerto (TA), sensibilidade (SEN), especificidade (ESP) e área sob a curva ROC (AUC).

Técnica	Algoritmo	TA (%)	SEN	ESP	AUC
Arvore de Decisão	J48	66,00	0,73	0,60	0,71
Inferência bayesiana	Bayesnet	70,67	0,76	0,66	0,77
Inferência bayesiana	NaivesBayes	75,92	0,81	0,72	0,80
RNA	MLP	68,00	0,70	0,67	0,78
SVM	LIBSVM	64,67	0,68	0,62	0,65
Vizinhos mais próximos	IBK	68,25	0,77	0,60	0,75
Vizinhos mais próximos	Kstar	55,25	0,54	0,57	0,52

Em relação à queda de diurese, sorologia para citomegalovirus do receptor e tensão arterial média os valores foram estatisticamente significativos em relação ao risco de RCA (OR 3,40 p=0,02; OR 3,91 p=0,04; OR 8,76 p=0,04, respectivamente).

A Tabela 2 apresenta resultados sobre a regressão de nefrotoxicidade.

Ressaltamos que os valores de dosagem de tacrolimo alta apresentaram elevado risco para nefrotoxicidade (OR 7,31 p=0,01), enquanto os valores de dosagem de tacrolimo baixa resultaram em baixo risco para nefrotoxicidade (OR 0,15 p=0,00). Tipo de doador, edema, tremores, aumento da creatinina e

aumento dos linfócitos sanguíneos apresentaram elevados riscos para nefrotoxicidade, estatisticamente significativos (OR 1,49 p=0,04; OR 5,27 p=0,04; OR 2,88 p=0,02; OR 1,66 p=0,01 e OR 1,88 p=0,00, respectivamente).

Utilizando o *software Weka* foram construídos classificadores para as duas fases de classificação, utilizando as técnicas: RNAs, SVM, árvore de decisão, inferência bayesiana e vizinhos mais próximos.

Como critério de avaliação dos modelos foi utilizado o maior valor de AUC. A Tabela 3 apresenta a avaliação dos modelos da Fase 1 e a Tabela 4 apresenta a avaliação dos modelos selecionados na Fase 2.

Após essa filtragem foi escolhido o melhor modelo de predição das complicações utilizando o valor de sensibilidade e o melhor modelo de predição para nefrotoxicidade-RCA utilizando o maior valor de AUC.

A técnica que apresentou o melhor valor de sensibilidade para prever a existência das complicações, nefrotoxicidade e RCA, foi a SVM, utilizando o algoritmo LIBSVM, que apresentou taxas de sensibilidade 0,87 (taxa de acerto 79,86%; especificidade 0,70; AUC 0,79). A técnica que apresentou o melhor valor de AUC para prever nefrotoxicidade ou RCA foi a de inferência bayesiana, utilizando o algoritmo NaiveBayes, que apresentou AUC 0,80 (taxa de acerto 75,92%).

DISCUSSÃO

Em relação a análise estatística foi possível detectar que a incidência de nefrotoxicidade é próxima à de RCA, ratificando o objetivo do trabalho em busca de um classificador. A análise de regressão logística colabora como esperado na prática clínica.

O nível sanguíneo alto do inibidor de calcineurina aumenta o risco de 7,31 vezes de o paciente desenvolver nefrotoxicidade ($p=0,01$) e da mesma forma, quando baixo, aumenta o risco de 3,98 vezes de vir a desenvolver um quadro de RCA ($p=0,00$). Porém, com os níveis normais existe o risco de 2,06 vezes ($p=0,80$) de desenvolver nefrotoxicidade. Este resultado não apresenta significância estatística devido ao conjunto pequeno de dados, entretanto, possui significância clínica, caracterizando um fator relevante de disfunção do enxerto e da nefropatia crônica tardia. Identificar estes limites clínicos, entre rejeição e nefrotoxicidade, nem sempre é possível antes de se instalar a disfunção do enxerto.

A abordagem metodológica inicial (de prever se um paciente possui nefrotoxicidade, RCA ou se não há ocorrência de nenhuma das duas complicações), não apresentou resultados satisfatórios. Acredita-se que este resultado esteja relacionado ao fato de que as manifestações clínicas das duas complicações são, na maioria das vezes, similares e os atributos utilizados para a predição não possibilitam uma distinção tão precisa em termos numéricos.

A segunda abordagem metodológica utilizada (verificar se o paciente possui ou não possui uma das duas complicações, e depois prever qual das duas complicações) mostrou-se eficiente. Os resultados do classificador para a indicação da biópsia, apresentados na Tabela 4, mostram um resultado satisfatório porque a taxa de erro da predição em não enviar o paciente

para a biópsia, e ele ainda apresentar a complicação, é baixa, sendo 13 em cada 100 pacientes doentes. Em contrapartida, a taxa de acerto na predição de nefrotoxicidade e RCA é considerada boa (AUC 0,80).

É interessante destacar que as técnicas de indução de árvore de decisão e de aprendizagem bayesiano utilizaram os mesmos atributos que possuem alta significância estatística para inferir o classificador.

A principal limitação deste trabalho está no fato de que foi utilizada uma amostra com poucos casos clínicos e cujos pacientes são oriundos de um único centro de transplante. Todavia esses fatores não invalidam os resultados obtidos tendo em vista a qualidade dos dados utilizados neste trabalho, pois os foram coletados de forma sistematizada e não foram encontrados incoerências clínicas nas diferentes variáveis analisadas.

Este trabalho buscou propor um classificador que possa identificar a ocorrência de Nefrotoxicidade ou RCA antes da expressão clínica de disfunção do enxerto, facilitando o encaminhamento para exames, por exemplo, biópsia do enxerto renal.

Este trabalho está inserido em um contexto de pesquisa no qual objetiva-se desenvolver, avaliar, e validar um sistema de apoio a decisão clínica (SADC) que auxiliará o médico na indicação da biópsia na prática clínica. Crêe-se que o impacto da utilização deste SADC na prática clínica seria a diminuição das biópsias desnecessárias as quais os pacientes sem Nefrotoxicidade e RCA são submetidos.

CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho são animadores. Ao analisar estes resultados percebeu-se que os objetivos iniciais da pesquisa foram alcançados, com taxas de erro e acerto condizentes com a finalidade de filtrar os pacientes que possam ter as complicações estudadas e com isso indicar mais cedo o diagnóstico através da biópsia de rim transplantado.

Este estudo possui caráter exploratório. Para que os resultados sejam utilizados na prática clínica é necessária a condução de novos estudos. Como exemplo, um estudo para validar o conjunto de classificadores escolhidos em um conjunto diferente de pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a CAPES pelo apoio financeiro para este trabalho e agradecemos também as significativas contribuições de C. Vtel e de C. R. Bull os quais tornaram este trabalho computacionalmente viável.

REFERÊNCIAS

1. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol* 2000; 11:86.
2. Rangel EB, Melaragno CS, Gonzalez AM, Linhares MM, Sá JR, Salzedas A, et al. O impacto da função do enxerto renal e da ocorrência de infecção intra-abdominal na sobrevida em 1 ano do paciente após o transplante simultâneo de pâncreas-rim (TSPR). *JBN* 2009; 31(2):78-88.
3. Hariharan S. Recommendations for outpatient monitoring of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(4Supp2):S22-36.
4. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69(5):834-41.
5. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation* 2004; 77(2):244-51.
6. Hummel AD, Maciel RF, Falcão AEJ, Teixeira FO, Mancini F, Costa TM, Cohrs FM, Sousa FS, PISA IT. Aplicação de técnicas computacionais em bases de dados de transplante: revisão de artigos publicados no biênio 2007-2008. *JBT* 2009; 12(1):1045-8.
7. Lisboa PJG. A review of evidence of health benefit from artificial neural networks in medical intervention. *Neural Netw* 2002; 15(1):11-39.
8. Kordylewski H, Graupe D, Liu K. A novel large-memory neural network as an aid in medical diagnosis applications. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2001; 5(3):202-9.
9. Shoskes DA, Ty R, Barba L, Sender M. Prediction of early graft function in renal transplantation using a computer neural network. *Transplant Proc* 1998; 30(4):1316-7.
10. Furness PN, Levesley J, Luo Z, Taub N, Kazi JI, Bates WD, et al. A neural network approach to the biopsy diagnosis of early acute renal transplant rejection. *Histopathology* 1999; 35(5):461-7.
11. Hummel AD, Maciel RF, Rodrigues RGS, Pisa IT. Application of artificial neural networks in renal transplantation: classification of nephrotoxicity and acute cellular rejection episodes. *Transplantation Proceedings* 2010; 42(2):471-2.
12. Simic-Ogrizovic S, Furuncic D, Lezaic V, Radivojevic D, Blagojevic R, Djukanovic L. Using ANN in selection of the most important variables in prediction of chronic renal allograft rejection progression. *Transplant Proc* 1999; 31(1-2):368.
13. Camps-Valls G, Porta-Oltra B, Soria-Olivas E, Martín-Guerrero JD, Serrano-López AJ, Perez-Ruixo JJ, et al. Prediction of cyclosporine dosage in patients after kidney transplantation using neural networks. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50(4):442-8.
14. Lin RS, Horn SD, Hurdle JF, Goldfarb-Rumyantzev AS. Single and multiple time-point prediction models in kidney transplant outcomes. *J Biomed Inform* 2008; 41(6):944-52.
15. Haykin S. *Neural networks: a comprehensive foundation*. Upper Saddle River: Prentice Hall, 1999.
16. Cristianini N, Shawe-Taylor J. *An introduction to support vector machines: and other kernel-based learning methods*. Cambridge: MIT Press, 2003.
17. Quinlan R. *C4.5: Programs for machine learning*. San Mateo: Morgan Kaufmann Publishers, 1993.
18. Witten IH, Frank E. *Data mining: practical machine learning tools and techniques with Java Implementations*. São Francisco: Morgan Kaufmann, 2005.
19. Aha DW, Kibler D, Albert MK. Instance-based learning algorithms. *Machine Learning* 1991; 6:37-66.
20. Burnham KP, Anderson D. *Model selection and multi-model inference: a practical information-theoretic approach*. Nova York: Springer, 2003.
21. Massad E, Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS. *Métodos quantitativos em medicina*. São Paulo: Manole; 2004.
22. Metz C. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8(4):283-98.