



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Faculdade de Engenharia

# **Desenvolvimento de um Sistema Pericial de Apoio ao Diagnóstico Clínico do Carcinoma da Próstata**

**Amílcar Tiago Moniz Faria**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Engenharia Eletrotécnica e de Computadores**

**Ramo: Sistemas Biónicos**

(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutor Pedro Dinis Gaspar  
Co-orientador: Dr. Eduardo Doutel Haghighi

**Covilhã, Junho de 2012**



# Agradecimentos

Primeiramente gostaria de dirigir um especial agradecimento ao orientador e co-orientador desta dissertação de mestrado:

Ao Prof. Dr. Pedro Dinis Gaspar pela sua constante presença sempre que solicitada. Um agradecimento muito especial por todo o apoio que me prestou, por toda a energia que me transmitiu e também por me ter contagiado com a sua boa disposição no trabalho.

Ao Dr. Eduardo Haghighi por toda a ajuda, disponibilidade, interesse e recetividade com que me recebeu e pela prestabilidade com que me ajudou.

Ao Centro Hospitalar Cova da Beira por me ter concedido o acesso aos dados que necessitei para a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Miguel Castelo Branco, pela sua disponibilidade e ajuda.

Ao Dr. António Coelho, um agradecimento especial pelo seu contributo imprescindível.

À Dr.<sup>a</sup> Rosa Balesteros - Diretora Clínica do CHCB, por me ter agilizado o processo de obtenção dos dados clínicos.

Um enorme agradecimento à minha família, em especial aos meus pais e irmãos por todo o apoio fornecido.

À Liliana, pelo grande apoio que me concedeu ao longo da realização desta dissertação.

A todos os amigos que me têm acompanhado.

E a todos que direta ou indiretamente, contribuíram para que este trabalho chegasse a um bom termo.



# Resumo

A presente dissertação reside na construção de um Sistema Pericial de apoio ao diagnóstico clínico do Carcinoma da Próstata, baseado na implementação de Redes Neurais Artificiais.

O estudo permitiu a criação de uma Rede Neuronal Artificial cuja saída permite diferenciar tumores malignos de benignos, podendo a mesma reduzir com uma certa sensibilidade e especificidade o número de biópsias potencialmente evitáveis. Para tal, foram consideradas como entradas a idade, PSA Total (ng/mL), PSA livre (ng/mL), %PSA livre/PSA Total, volume prostático (cm<sup>3</sup>), densidade (ng/mL/cm<sup>3</sup>) e informação do exame retal digital. A saída fornece o resultado de uma possível recomendação para a realização da biópsia prostática ou então sugere uma avaliação anual do valor de PSA Total (ng/mL/ano).

Para o processo de aprendizagem e treino da Rede Neuronal Artificial, foi construída a sua base de dados contendo diagnósticos reais, os quais continham a variação de valores dos parâmetros apresentados. Foram considerados um total de 292 diagnósticos cedidos pelo Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), realizados no período entre 2008 e 2010, de indivíduos do sexo masculino num intervalo de idades compreendidas entre os 48 e os 101 anos. Destes diagnósticos, 130 apresentavam biópsia positiva para o Carcinoma da Próstata e 162 para situações benignas como a Hiperplasia Benigna da Próstata.

Foram testados vários modelos da Rede Neuronal Artificial de modo a encontrar o melhor que permitisse uma maior acuidade diagnóstica.

A avaliação do desempenho da mesma foi feita com recurso ao Coeficiente de Regressão de Pearson (R) e ao Erro Quadrático Médio (EQM), apresentando o melhor modelo um valor de R = 0,96 e EQM = 0,04, respetivamente.

A implementação da rede neuronal artificial foi realizada na ferramenta computacional *MATLAB R2011b*, fazendo uso da *Neural Networks toolbox*. A rede neuronal artificial possui uma topologia do tipo *Feedforward Backpropagation* e utiliza o algoritmo de treino *Levenberg-Marquardt*. Esta é constituída por duas camadas escondidas, igualmente ativadas pela função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*), contendo a primeira camada 50 neurónios e a segunda 30 neurónios. A camada de saída é somente composta por 1 neurónio, com função de transferência linear (*purelin*).

A rede neuronal artificial foi incluída numa interface gráfica do utilizador desenvolvida na ferramenta *GUIDE (Graphical User Interface Design Environment)* incluída no *MATLAB*. Entre os requisitos desta encontram-se a utilização fácil e intuitiva pois pressupõe-se o seu uso pelos profissionais de saúde sem conhecimentos técnicos ao nível de desenvolvimento de redes neurais.

A comparação dos resultados forneceu uma sensibilidade ao teste de 97,7% e uma especificidade de 100%. Face aos resultados obtidos, este Sistema Pericial poderá exercer um forte complemento ao diagnóstico médico, traduzindo-se também numa diminuição do

número de exames complementares a que o paciente fica sujeito, proporcionando desta forma racionalidade e conseqüentemente gestão de recursos ao nível dos serviços de saúde.

## **Palavras-chave**

Sistema Pericial, Rede Neuronal Artificial, Matlab, Diagnóstico clínico, Carcinoma da Próstata, Hiperplasia Benigna da Próstata.

# Abstract

The present dissertation concerns the development of an Expert System to support the clinical diagnosis of prostate cancer, based on the implementation of Artificial Neural Networks.

The study allowed the development of an artificial neural network which an output that allows differentiating malignant from benign tumors, since it can reduce with sensitivity and specificity the number of potentially avoidable biopsies. To make this possible, the following inputs were considered: age, total PSA (ng/mL), free PSA (ng/mL), % free PSA/total PSA, prostate volume (cm<sup>3</sup>), density (ng/mL/cm<sup>3</sup>) and information concerning the digital rectal exam. The output provides a result that recommends whether to do a prostatic biopsy or an annual evaluation of the total PSA (ng/mL/year) value.

To the learning and training process of the neural network was built a data base containing real diagnoses, which contains the range of values of the above parameters. A total of 292 diagnoses provided by the Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) and performed between 2008 and 2010 to male individuals with an age range between 48 and 101 years, were considered. From these diagnoses, 130 showed a positive biopsy for Prostate Cancer and 162 for showed benign situations such as Benign Prostate Hyperplasia.

Several models of Artificial Neural Network were tested in order to find the one that had greater diagnostic accuracy.

The network performance evaluation was done using the Pearson Regression Coefficient (R) and the mean squared error (MSE), presenting the best model a value of R = 0,96 and MSE = 0,04.

The implementation of the artificial neural network was carried out in MATLAB R2011b software tool using its Neural Networks toolbox. The neural network has a topology of Feedforward Backpropagation type and uses the Levenberg-Marquardt training algorithm. The neural network consists of two hidden layers, both activated by transfer function log-sigmoid containing the first layer 50 neurons and second one 30 neurons. The output layer is only composed of a neuron, with linear transfer function (purelin).

The neural network was included in a graphical user interface developed in the tool GUIDE (Graphical User Interface Design Environment) included in MATLAB. Among the neural network requirements are easiness and intuitive use since it is assumed that it will be used by health professionals without technical knowledge on neural network development.

The results comparison provided a test sensitivity of 97,7% and a specificity of 100%. Considering these results, this expert system can exert a strong complement to medical diagnosis, resulting also in a decrease in the number of additional tests that the patient is subject to, thereby providing rationality and consequently health services resource management.

# Keywords

Expert System, Artificial Neural Network, Matlab, Clinic Diagnosis, Prostate Cancer, Benign Prostate Hyperplasia.

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Abstract.....	vii
Índice .....	ix
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
<b>Capítulo 1 - Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1. Generalidades .....	1
1.2. Relevância do Estudo .....	2
1.3. Objetivos e Hipóteses.....	4
1.4. Aspectos inovadores .....	6
1.5. Estrutura e organização da dissertação .....	6
<b>Capítulo 2 - Diagnóstico do Carcinoma da Próstata .....</b>	<b>9</b>
2.1. Introdução .....	9
2.2. Incidência e Epidemiologia .....	9
2.3. Fatores de Risco .....	10
2.4. Anatomia da Próstata .....	11
2.5. Sintomas.....	12
2.5.1. HPB da Próstata.....	12
2.5.2. Carcinoma da Próstata .....	13
2.6. Métodos de Diagnóstico .....	13
2.6.1. Generalidades Diagnóstico Médico .....	13
2.6.2. História Clínica .....	14
2.6.3. Exame Retal Digital .....	14
2.6.4. Fluxometria.....	15
2.6.5. Exames de Ecografia .....	15
2.6.6. Doseamento do PSA .....	15

2.6.6.1.	PSA ajustado à idade .....	16
2.6.6.2.	Percentagem PSA Livre .....	17
2.6.6.3.	Velocidade PSA .....	17
2.6.6.4.	Relação PSA Livre/ PSA Total .....	17
2.6.6.5.	Densidade PSA .....	18
2.6.6.6.	Biópsia Prostática .....	18
2.7.	Nota Conclusiva .....	18
<b>Capítulo 3 - Revisão Bibliográfica .....</b>		<b>19</b>
3.1.	Sistemas Periciais.....	19
3.1.1.	Sistemas Baseados em Regras .....	19
3.1.2.	Sistemas Baseados em Conhecimento .....	20
3.1.3.	Lógica Fuzzy (Lógica Difusa).....	21
3.2.	Sistemas Periciais em Medicina .....	22
3.3.	Redes Neurais Artificiais .....	23
3.4.	Diagnóstico Cancro da Próstata .....	24
3.5.	Nota Conclusiva .....	26
<b>Capítulo 4 - Fundamentação Teórica.....</b>		<b>27</b>
4.1.	Inteligência Artificial .....	27
4.2.	Sistemas Periciais.....	27
4.2.1.	Categorias Genéricas dos SP.....	29
4.2.2.	Exemplos de sucesso de SP .....	30
4.2.3.	Componentes de um SP .....	30
4.2.4.	Fases de desenvolvimento de um SP .....	31
4.2.5.	Aquisição do Conhecimento .....	32
4.2.5.1.	Técnicas Manuais .....	32
4.2.5.2.	Técnicas Automáticas.....	33
4.2.6.	Representação do Conhecimento.....	33
4.2.7.	Resposta de um SP .....	34
4.3.	Redes Neurais Artificiais .....	34
4.3.1.	Introdução .....	34

4.3.2.	Inspiração Biológica: O Cérebro Humano.....	36
4.3.3.	Benefícios das Redes Neurais Artificiais .....	37
4.3.4.	Caraterização das Redes Neurais Artificiais .....	38
4.3.4.1.	Modelo do Neurónio .....	39
4.3.4.2.	Funções de Transferência.....	39
4.3.5.	Classificação de RNA quanto à arquitetura .....	41
4.3.6.	Algoritmos de Treino.....	43
4.4.	Nota conclusiva .....	47
<b>Capítulo 5 - Formulação do SP de Apoio ao Diagnóstico clínico do Carcinoma da Próstata</b>		<b>49</b>
5.1.	Metodologia.....	49
5.2.	Escolha do problema médico .....	49
5.3.	Tipo de estudo .....	50
5.4.	Amostra da população .....	50
5.4.1.	Caraterização geral da amostra.....	50
5.5.	Aquisição dos dados .....	54
5.6.	Tratamento dos dados .....	54
5.7.	Desenvolvimento da RNA .....	55
5.8.	Ferramenta para a criação e funcionamento da RNA .....	55
5.9.	Neural Network Toolbox.....	56
5.10.	Topologia e Arquitetura da RNA .....	56
5.11.	Algoritmo de Treino.....	58
5.12.	Avaliação do desempenho da RNA .....	58
5.12.1.	Erro Quadrático Médio (EQM).....	59
5.12.2.	Coeficiente de Regressão de Pearson (R) .....	59
5.13.	Desenvolvimento de uma Interface Gráfica ( <i>Graphical User Interface</i> ).....	59
5.14.	Nota Conclusiva .....	60
<b>Capítulo 6 - Análise e Discussão dos Resultados</b>		<b>61</b>
6.1.	Introdução .....	61
6.2.	Análise de diferentes topologias de RNA .....	61
6.3.	Análise da RNA - Modelo RNA 02 .....	63

6.4.	Análise da RNA - Modelo RNA 08 .....	65
6.5.	Análise da RNA - Modelo RNA 09 .....	66
6.6.	Análise dos resultados preditivos da RNA .....	68
6.7.	Aplicação prática da RNA no apoio ao diagnóstico clínico .....	70
6.8.	Comparação dos resultados obtidos com RNA existentes .....	70
6.9.	Nota Conclusiva .....	71
<b>Capítulo 7 - Conclusões</b> .....		<b>72</b>
7.1.	Conclusão .....	72
7.2.	Perspetivas Futuras .....	74
<b>Bibliografia</b> .....		<b>75</b>
<b>Anexo 1</b> .....		<b>83</b>

# Lista de Figuras

Figura 1 - Figura Lateral da Próstata [27].	11
Figura 2 - Localização da próstata no sistema reprodutor masculino [28].	11
Figura 3 - Exame Retal Digital [28].	15
Figura 4 - Percentagens de aplicações relativas ao uso de Sistemas Periciais [77].	29
Figura 5 - Componentes de um Sistema Pericial [76].	30
Figura 6 - Estrutura de um neurónio natural.	37
Figura 7 - Funcionamento genérico de uma Rede Neuronal Artificial [88].	38
Figura 8 - Neurónio simples [88].	39
Figura 9 - Função de transferência linear ( <i>purelin</i> ) [88].	40
Figura 10 - Função de transferência sigmóide logarítmica( <i>logsig</i> ). [88]	40
Figura 11 - Função de transferência sigmóide tangente hiperbólica ( <i>tansig</i> ) [88].	41
Figura 12 - Exemplo de Rede Neuronal Artificial com realimentação [91]	42
Figura 13 - Resultados em termos percentuais da biópsia prostática.	51
Figura 14 - Relação entre zona de valores de PSA Total (ng/mL) e o resultado da biópsia. ...	52
Figura 15 - Distribuição dos valores da relação PSA Livre/ PSA Total em função do PSA Total [4-10] ng/mL.	52
Figura 16 - Percentagens de PSA Livre nos casos de biópsia positiva	53
Figura 17 - Ilustração exemplificativa do MatLab [93].	55
Figura 18 - Ilustração exemplificativa do <i>Neural Toolbox</i> - Matlab.	56
Figura 19 - Exemplo de estrutura de RNA onde $W$ = peso e $b$ = deslocamento ( <i>bias</i> ) - Matlab.	57
Figura 20 - Interface desenvolvida no <i>Graphical User Interface</i> - Matlab.	60
Figura 21 - Conjunto global (treino, validação e teste) do valor de R no modelo RNA 02 [MATLAB].	63
Figura 22 - Indicação do melhor desempenho da RNA - Modelo 2 [MATLAB].	64
Figura 23 - Valor de R para o treino da RNA - Modelo RNA 02 [MATLAB]	64
Figura 24 - Valor de R para o teste da RNA - Modelo RNA 02 [MATLAB].	64
Figura 25 - Conjunto global (treino, validação e teste) do valor de R no modelo RNA 08 [MATLAB].	65

Figura 26 - Indicação do melhor desempenho da RNA - Modelo RNA 08 [MATLAB]. .....	65
Figura 27 - Valor de R para o treino da RNA - Modelo RNA 08 [MATLAB]. .....	66
Figura 28 - Valor de R para o teste da RNA - Modelo RNA 08 [MATLAB]. .....	66
Figura 29 - Conjunto global (treino, validação e teste) do valor de R no modelo RNA 09 [MATLAB]. .....	67
Figura 30 - Indicação do melhor desempenho da RNA - Modelo RNA 09 [MATLAB]. .....	67
Figura 31 - Valor de R para o treino da RNA - Modelo RNA 09 [MATLAB]. .....	68
Figura 32 - Valor de R para o teste da RNA - Modelo RNA 09 [MATLAB]. .....	68

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Valores normais de PSA Total [61]. .....	17
Tabela 2 - Tipos de Redes Neurais Artificiais [36]. .....	43
Tabela 3 - Relação entre valores da idade e do volume prostático da amostra total de pacientes .....	51
Tabela 4 - Número de pacientes, valor médio PSA Total e número de carcinomas da próstata por cada faixa etária .....	51
Tabela 5 - Avaliação dos modelos das RNA estudadas consoante topologia, número de neurónios utilizados e funções de transferência. ....	62



# Lista de Acrónimos

CP	Carcinoma da Próstata
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRE	Exame Retal Digital
EQ	Erro Quadrático
EQM	Erro Quadrático Médio
E	Especificidade
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
GUI	<i>Graphical User Interface</i>
HPB	Hiperplasia Benigna da Próstata
IA	Inteligência Artificial
ICD9	<i>The International Classification of Diseases, 9th Revision</i>
IP	Índice de Performance
INE	Instituto Nacional de Estatística
PE	Previsão de Erro
PSA	Antigénio Específico da Próstata
R	Coefficiente de Regressão de Pearson
RNA	Rede Neuronal Artificial
S	Sensibilidade
SP	Sistema Pericial
TRUS	Ecografia trans-retal
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo



### 1.1. Generalidades

A evolução tecnológica tem decorrido no sentido de libertar o Homem das tarefas fastidiosas e de rotina, possibilitando-lhe a aplicação das suas capacidades únicas a tarefas mais nobres, como as de investigação e desenvolvimento [1].

De modo a compreender os vários fenómenos do mundo que nos rodeia, os investigadores recorrem muitas vezes à modelação matemática. No entanto, muitas vezes o fenómeno é de tal forma complexo que desafia a modelação, ou então a criação de um modelo matemático é uma tarefa quase inatingível. De forma a contornar esta situação, os Sistemas Inteligentes têm evoluído rapidamente nas últimas décadas, assistindo-se ao desenvolvimento de sistemas de suporte à decisão, sistemas de conhecimento e Sistemas Periciais (SP) [2].

Vários sistemas deste tipo foram implementados e utilizados para suporte aos gestores no seu processo de tomada de decisão. Referenciam-se como uma ferramenta útil para aumentar o desempenho dos gestores, ajudando-os a ganhar mais conhecimento, experiência e perícia, e consequentemente aumento da qualidade de decisão [3].

Este tipo de sistemas, devido à sua evolução, pode ser construído de forma simples e com baixo investimento, gerando vantagens competitivas tais como a eficiência e eficácia na análise de grandes volumes de dados onde o limite cognitivo humano se faz sentir [4].

Um SP é então um programa de computador que utiliza conhecimento específico do domínio de um problema e emula a metodologia e desempenho de um especialista no domínio desse problema, tendo como objetivo resolver problemas complexos de forma idêntica à utilizada pelos peritos humanos.

O trabalho realizado no âmbito desta dissertação consiste na elaboração de um SP de apoio ao diagnóstico clínico, sendo este capaz de diferenciar possíveis carcinomas da próstata (CP) de casos benignos, evitando-se posteriormente um maior número de biopsias potencialmente evitáveis. Com isto, objetiva-se não só a presunção diagnóstica mais precoce, o aumento do tempo e qualidade de vida de pacientes, como também a redução de custos e de ocupação de profissionais nos Serviços de Saúde.

No mundo real, é necessário que os médicos não só compreendam as relações estatísticas dos sinais e sintomas com as várias doenças possíveis, mas também, que tenham a sabedoria e o senso comum que provém da experiência do dia-a-dia humano. Este é talvez o último requisito que representa a maior fraqueza da informática na manipulação, de qualquer forma compreensiva, do problema do diagnóstico clínico. O desenvolvimento e utilização de

SP na área médica visa, entre outros aspetos, ultrapassar esta limitação aplicando heurísticas que possam traduzir todo o conhecimento do médico nas diversas formas que assume.

É extremamente importante realçar o fato de, geralmente, o diagnóstico de CP ser considerado ambíguo, existindo dúvidas e dificuldades sobre a interpretação dos dados, já que existem algumas variáveis controversas e que podem posteriormente originar um diagnóstico de uma situação benigna em vez de maligna, ou vice-versa. Por outro lado, a experiência do profissional médico é fundamental para o diagnóstico em casos de detecção mais difícil [5]. Mesmo em casos simples, mas que envolvem a medida mais ou menos exata de diversos parâmetros, surgem situações de erro, uma vez que o clínico tem dificuldade em efetuar as medidas com exatidão suficiente.

É oportuno salientar que do ponto de vista prático, considera-se este sistema particularmente indicado para aplicação corrente em observações de rotina, alertando-se o utente no caso de ser detetada alguma situação anómala e aconselhando-o posteriormente a uma observação por um especialista. O sistema efetuará então um primeiro diagnóstico que será sujeito a validação. Posteriormente o especialista poderá efetuar as consultas que considere necessárias para efetivamente elaborar um diagnóstico caso tenham sido suscitadas dúvidas no resultado providenciado pelo SP.

Para pessoal não especialista, o sistema poderá funcionar como auxiliar, permitindo inclusive, a sua utilização como tutor elementar ao possibilitar a obtenção de informações referentes à caracterização e classificação de conceitos e diagnósticos.

Sob o ponto de vista da Inteligência Artificial (IA), o sistema encontra a sua justificação no fato de constituir uma aplicação prática das técnicas da mesma, nomeadamente dos SP.

Neste trabalho serão realçados alguns dos aspetos tecnológicos presentemente a serem utilizados na resolução de problemas em áreas científicas que são atravessadas horizontalmente pela área científica da IA.

A evolução recente das potencialidades dos sistemas computacionais e de sistemas de monitorização são fatores que podem contribuir para a criação ou aperfeiçoamento de novas metodologias no apoio ao diagnóstico clínico. Recentemente começaram a ser usados modelos baseados em técnicas de IA, como por exemplo as redes neuronais artificiais (RNA), para modelar e simular processos. A exigência de dados no processo de construção destes modelos implica que a informação do processo seja continuamente introduzida no sistema.

Espera-se que este trabalho possa contribuir para o estudo da aplicação das RNA no diagnóstico médico, mostrando como é possível modelar processos substancialmente diferentes, utilizando estruturas simples e genéricas.

## **1.2. Relevância do Estudo**

A importância atribuída a qualquer estudo está profundamente relacionada com o interesse que assume para diferentes audiências [6].

Após pesquisa bibliográfica sobre temáticas que envolvem boas práticas de Medicina, foram elaboradas algumas conclusões pertinentes para o desenvolvimento de um SP de apoio ao diagnóstico clínico [7]:

- A maioria dos estudos confirma a ocorrência entre 10 a 30 % de erros médicos no diagnóstico;
- A medicina praticada obriga frequentemente ao recurso a exames auxiliares de diagnóstico e alguns dos quais potencialmente invasivos, tendo como consequência inevitável o aumento das despesas;
- Permitem presunção diagnóstica precoce, sendo menos penoso para o doente.

Face a estas considerações, numa época em que se questiona a arte da Medicina e a contenção de custos é uma realidade muito vincada, faz sentido o recurso a métodos simples, baratos e acessíveis. Desta forma, o desenvolvimento de SP na área do diagnóstico torna-se relevante. O processamento automático de informação clínica pode providenciar eficiência e poupanças ao sistema de saúde, nomeadamente numa melhor utilização do tempo dos agentes de saúde, melhores diagnósticos e terapias, prevenção de erros, menores tempos de internamento, e melhor qualidade de vida dos doentes [1]. No entanto, realça-se mesmo assim a importância fundamental da atividade clínica e orientação para os sistemas a desenvolver, pois apesar da importância dos meios auxiliares de diagnóstico, os médicos são insubstituíveis. É importante clarificar que a aplicação de SP em nada pretende substituir o médico, apenas auxiliá-lo no pré-diagnóstico ou diagnóstico, promovendo o mais célere atendimento aos pacientes, muitas vez importante no diagnóstico precoce das mais várias patologias. Também visa a redução dos custos de saúde, pois um pré-diagnóstico atempado e apropriado poderá evitar exames subsequentes de custo elevado ou que o paciente transite para um estado de saúde cuja recuperação para além de mais difícil poderá incorrer em maiores custos. Adicionalmente, referir que os SP podem apoiar nas medidas de combate aos erros de diagnóstico, já que um sistema deste tipo devidamente definido, treinado, testado e validado pode tornar-se:

- Idóneo no diagnóstico;
- Detentor de um conhecimento que não é findável, mas sim crescente e cada vez mais refinado face ao constante aumento da amostra de treino;
- Ajustável a subdomínios;
- Uniforme na avaliação.

Em suma, a introdução de um SP pode contribuir positivamente na profilaxia do erro e consequente melhoria da prática médica. Desta forma, está criada a justificação e a motivação para o desenvolvimento de um SP no apoio ao diagnóstico clínico.

No entanto, para o desenvolvimento do SP de diagnóstico, é necessário especificar qual a especialidade a incluir no trabalho. Um grande número de SP tem sido desenvolvido em várias áreas da Medicina, pois as aplicações médicas contêm domínios favoráveis à construção

das mesmas [8]. Ainda que a maior parte dos requisitos se apliquem à Medicina geral, existem diferenças ao nível de satisfação dos atributos pelas várias especialidades médicas.

A especialidade abordada neste trabalho foi a Oncologia face às elevadas taxas de incidência global do cancro. Esta patologia representa a segunda maior causa de morte em todo o mundo com uma taxa de mortalidade de 12,5% da população mundial [9].

Dentro dos vários tipos de cancro existentes, foi abordado para o desenvolvimento de um SP de apoio ao diagnóstico, o carcinoma da próstata. Este é um dos principais problemas médicos da população masculina Europeia. Estima-se uma incidência em toda a Europa de 2,6 milhões de novos casos por ano. O CP representa 11% de todos os carcinomas no sexo masculino e contribui com 9% das mortes por cancro na União Europeia (mais de 81.000 mortes anuais) [10].

Em Portugal, o CP ocupa o segundo lugar no ranking das causas de morte por cancro no homem. Estima-se que apresente uma incidência de 82 casos por 100.000 habitantes e uma mortalidade de 33 por 100.000 habitantes. Vem a representar cerca de 3,5% de todas as mortes e mais de 10% das mortes por cancro [11].

Apesar das campanhas de rastreio ou de diagnóstico precoce convencionais, aproximadamente 40 a 50% dos doentes apresentam doença localmente avançada ou metastática no momento no diagnóstico [12].

### **1.3. Objetivos e Hipóteses**

Este trabalho tem como motivação o desenvolvimento de um SP de apoio ao diagnóstico clínico do CP, perspetivando a redução do número de biopsias quando estas efetivamente são potencialmente evitáveis. Outro objetivo desta dissertação foi precisamente tornar a arquitetura e os sistemas desenvolvidos fáceis de utilizar por não especialistas em informática. Isto inclui tornar as ferramentas o mais intuitivas possível e equipadas com interfaces visualmente e funcionalmente atrativas.

Como é sabido, os critérios de utilidade de rastreio para uma determinada patologia ou condição estão definidos por estruturas como a Organização Mundial de Saúde (OMS). Entre outros, a doença deve constituir um problema de saúde importante, deve existir um tratamento eficaz disponível e a doença latente deve poder ser identificada por um método de rastreio eficaz e aceitável para os doentes.

Igualmente, o tratamento deve ter um impacto favorável no prognóstico e o rastreio deve apresentar custos financeiros favoráveis [13].

Com este trabalho, pretende-se também debater a ideia que o rastreio do CP poderá reduzir custos significativos relacionados com o tratamento da doença. Uma política contra o rastreio trata-se de um mau investimento para a sociedade, diminuindo da mesma forma as despesas do serviço de saúde. Isto faria com que 1,22% de casos de CP não fossem tratados, incorrendo em consequências significativas para um aumento da mortalidade [14].

Um diagnóstico eficaz do CP obriga à realização de exames nem sempre confortáveis e não isentos de complicações, como é o caso da biópsia prostática. Ao permitir uma presunção diagnóstica precoce, eficaz e acessível, o doente ficaria isento da realização deste tipo de exames penosos.

O SP aqui descrito tem por base a implementação de uma RNA onde a mesma possui a capacidade de aprender e melhorar o seu desempenho baseando-se em dados reais para extrair um modelo geral, na tentativa de construir padrões detetados nesses dados.

Como o treino de uma RNA é realizado a partir de um histórico, os detalhes de como reconhecer a doença não são necessários ao utilizador da RNA. Uma série de casos representativos de todas as variações da doença são necessários para a utilização de uma RNA.

No presente trabalho, a RNA apresenta um conjunto de variáveis de entrada (descritas posteriormente) e uma saída, indicando se o doente deve ser imediatamente encaminhado para a realização de uma biópsia prostática eco dirigida ou então efetuar uma avaliação anual do seu estado de saúde. Desta forma, a RNA, após a análise e dimensionamento das variáveis de entrada, permite diferenciar com uma maior sensibilidade e especificidade uma situação maligna de uma situação benigna. Esta situação pode-se verificar em doentes que apresentam situações benignas e mesmo assim são submetidos a uma biópsia que no final acaba por ser desnecessária.

Especificamente, de forma a diagnosticar casos de neoplasia da próstata, há um conjunto de fatores e medidores específicos tais como a idade, volume da próstata, e o PSA (Antígeno Específico da Próstata), assim como a sua densidade. O PSA trata-se de um marcador biológico altamente específico do órgão, o que não quer dizer que seja específico de carcinoma da próstata. Com efeito, é segregado em pequenas quantidades pelas células prostáticas normais, tanto numa situação de normalidade como em situação de hiperplasia benigna da próstata (HPB). No entanto, o PSA na sua forma nativa existe de forma livre (não ligado a qualquer proteína). A nível plasmático, este encontra-se complexado com diversas proteínas inibidoras das proteases. Por razões ainda desconhecidas, os doentes com neoplasias da próstata tendem a apresentar proporções de PSA livre inferiores, enquanto os doentes portadores de HPB apresentam normalmente valores elevados deste quociente [15].

A utilização deste SP permite então evitar a realização da biópsia prostática num número significativo de pacientes, sem aparente perda de sensibilidade de deteção de carcinomas. O valor de PSA livre (percentagem) do valor de corte defendido por vários autores é muito variável, de 14% a 28%. No estudo desenvolvido por [15], os autores trabalharam apenas com um valor de corte inferior a 25%, concluindo que se trata do valor que apresenta maior sensibilidade na diferenciação de casos malignos de benignos, permitindo diminuir em 20% o número de biópsias potencialmente evitáveis.

Quanto às variáveis de entrada da rede neuronal, estas foram escolhidas com base na bibliografia e em entrevistas a profissionais de saúde. Desta forma, a rede neuronal seria composta pelas seguintes entradas:

- Idade;
- PSA total;
- %PSA livre;
- Relação PSA livre/PSA total;
- Densidade PSA;
- Volume prostático;
- Exame rectal digital.

Em suma, pelas variadas razões apresentadas anteriormente, a implementação deste SP no apoio ao diagnóstico clínico poderá fornecer um complemento importante aos profissionais de saúde.

## 1.4. Aspetos inovadores

A construção de um SP de apoio ao diagnóstico médico torna este trabalho útil e vantajoso já que permite a presunção diagnóstica mais precoce, o aumento do tempo e qualidade de vida de pacientes, como também a redução de custos dos Serviços de Saúde.

Com base na implementação de uma RNA, esta é capaz de lidar com dados mais complexos de uma forma mais acessível e bem-sucedida em relação a uma análise de regressão, desde que devidamente treinada e equilibrada. Estudos confirmam que a aplicação de redes neuronais no diagnóstico clínico podem aumentar significativamente a capacidade de detetar, num estado prévio, cancro da próstata (alta sensibilidade) e ao mesmo tempo detetar situações benignas (alta especificidade) [16].

De salientar que a inclusão de novas variáveis de estudo, nomeadamente o uso da densidade e do quociente entre o PSA Livre/ PSA Total, permitem garantir a este teste uma maior sensibilidade e posterior aumento da acuidade diagnóstica.

Contrariamente à regressão logística, a qual obteve várias limitações na prática clínica [17], o uso das redes neuronais pode-se aplicar facilmente tanto a especialistas como não especialistas.

## 1.5. Estrutura e organização da dissertação

Para a realização de todas as tarefas de modo a atingir todos os objetivos, a dissertação de mestrado está estruturada da seguinte forma:

- **Capítulo 1:** tem por objetivo introduzir o tema da dissertação em geral focando a relevância do estudo, os objetivos a atingir e as hipóteses abordadas ao longo do trabalho.

- **Capítulo 2:** contém alguns conceitos assim como métodos de diagnósticos relativos ao Carcinoma da Próstata.
- **Capítulo 3:** destina-se à revisão da literatura abordando conceitos úteis, métodos e trabalhos existentes que auxiliaram na planificação e na realização da componente experimental.
- **Capítulo 4:** é realizada a fundamentação teórica relativa aos Sistemas Periciais e Redes Neurais Artificiais.
- **Capítulo 5:** dedicado à formulação do SP proposto neste trabalho, explicando a metodologia utilizada, assim como a caracterização da população de estudo.
- **Capítulo 6:** direcionado à análise e discussão dos resultados obtidos durante a realização da parte experimental.
- **Capítulo 7:** dedicado às conclusões do estudo e sugestões para trabalho futuro.



# Diagnóstico do Carcinoma da Próstata

## 2.1. Introdução

Nas últimas décadas, com o aumento da esperança de vida, a incidência das doenças da próstata tem vindo a aumentar.

O CP é um dos tumores mais frequentes no sexo masculino e constitui a terceira causa de mortalidade por cancro, depois do carcinoma do pulmão e do cólon. Este representa 9% das mortes por cancro na União Europeia [18].

De acordo com *European Association of Urology* podemos referir que as doenças da próstata são essencialmente de dois tipos: a Hiperplasia Benigna da Próstata (HPB) e o Carcinoma da Próstata (CP). A partir dos 50 anos de idade ocorre a tendência do aumento da prevalência HPB, tornando-se numa afeção que quase ocorre de forma universal no homem. Os sintomas irritativos e/ou obstrutivos da doença apresentam um impacto negativo na qualidade de vida do doente, afetando e limitando a sua vida familiar e social [18].

## 2.2. Incidência e Epidemiologia

O CP é o cancro mais comum que afeta os homens nos países desenvolvidos e aquele sobre o qual, segundo os especialistas, existe menos conhecimento, o que o torna de difícil diagnóstico e tratamento.

De acordo com dados da Associação Portuguesa de Urologia, estima-se que existam 130 mil homens afetados em Portugal e que, no futuro, quase 40% dos homens com mais de 50 anos venham a desenvolver a doença. Isto representa cerca de 64 novos casos/100.000 habitantes e 33 mortes/100.000 habitantes por ano, segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE).

A incidência geográfica deste carcinoma é extraordinariamente variável, sendo muito frequente nos Estados Unidos da América (com particular destaque nos Afro-Americanos) e comparativamente bastante raro no oriente (Japão e China) [19].

A nível Europeu também é mais frequente nos países nórdicos. Por exemplo, na Suécia constitui o tumor maligno mais frequente no sexo masculino, tendo contribuído em 34,6% para todos os novos casos de cancro registados [20].

Estas diferentes incidências estão maioritariamente relacionadas com fatores ambientais. Foi, por exemplo, descrito que a população japonesa (onde o CP é relativamente raro) deslocada para o Havai regista um aumento do risco de CP, que será ainda maior se esta

deslocação se fizer para os Estados Unidos da América continentais, aproximando-se rapidamente do risco dos americanos nativos [21].

Outro fator relativamente ao CP é o fato de o mesmo registar prevalências histológicas, incidentais, superiores à verdadeira incidência clínica da doença. Desta forma, em estudos efetuados em autópsias de doentes falecidos de toda e qualquer causa, registaram-se autênticas incidências, de aumento exponencial com a idade: sendo relativamente infrequente abaixo dos 50 anos, regista uma prevalência já substancial de 29% dos 50 aos 60 anos, aumentado progressivamente de década para década de tal forma que atinge valores de 40% nos septuagenários e de 67% nos octogenários [22-23]. Estas prevalências histológicas são relativamente uniformes tanto entre etnias como relativamente aos locais geográficos de residência, [24] ao contrário do que acontece com a incidência clínica. Por outro lado, apesar de todos os progressos, apenas 40% a 50% dos tumores da próstata quando são diagnosticados encontram-se clinicamente localizados [25].

Desta forma, esta variabilidade biológica torna a individualização das decisões muito difícil.

### 2.3. Fatores de Risco

A idade aumenta o risco de CP, sendo que os processos envolvidos no mesmo são ainda desconhecidos. A probabilidade de um indivíduo americano com menos de 40 anos desenvolver CP é de 1 em 10.000; dos 40 aos 59 é de 1 em 103 e dos 60 aos 79 é de 1 em cada 8 [18].

Segundo a *European Association of Urology* os Afro-Americanos apresentam um risco maior que os caucasianos e tendem a apresentar a doença em estádios mais avançados, embora não seja certo que venham a morrer mais rápido da doença que os caucasianos.

São vários os fatores de risco que têm sido referidos para justificar a diferente incidência a nível clínico [18], nomeadamente:

- As dietas com elevado teor de gordura saturada e carnes vermelhas;
- História familiar com CP também representa um risco acrescido, assim como a idade de aparecimento da doença no familiar com CP. Uma pequena subpopulação de indivíduos com CP (aproximadamente 9%) apresenta uma verdadeira hereditariedade no que diz respeito ao aparecimento de CP nas gerações seguintes.

Uma alimentação rica em gorduras duplica o risco relativo de CP. A exposição ao cádmio, presente no tabaco, baterias alcalinas e soldaduras, aumenta igualmente o risco.

## 2.4. Anatomia da Próstata

A próstata é o órgão masculino com maior suscetibilidade para o desenvolvimento de tumores benignos e malignos [26]. Localiza-se na escavação pélvica, separada da sínfise púbica pelo espaço retro púbico de Retzius e do reto pela fásia de Denonvilliers. A base da próstata está em continuidade com o colo vesical e o vértice repousa no diafragma urogenital. Lateralmente relaciona-se com os músculos elevadores do ânus. As respectivas artérias são provenientes de ramos da artéria ilíaca interna (vesical inferior e hemorroidária média). A drenagem venosa processa-se via complexo venoso dorsal de Santotini, que recebe a veia dorsal profunda do pênis e ramos vesicais, antes de confluir nas veias ilíacas internas. A inervação vem do plexo pélvico. A próstata normal mede 3 a 4 cm na base, 4 a 6 de eixo cefalocaudal e 2 a 3 cm de eixo antero-posterior. Ver detalhes na Figura 1 [27].

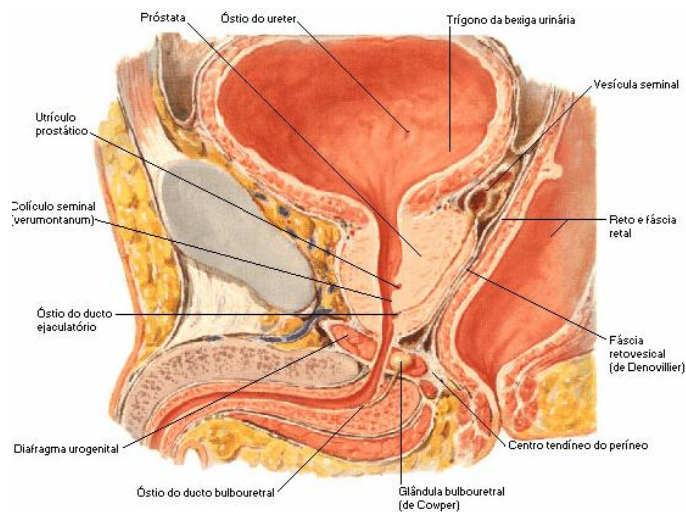


Figura 1 - Figura Lateral da Próstata [27].

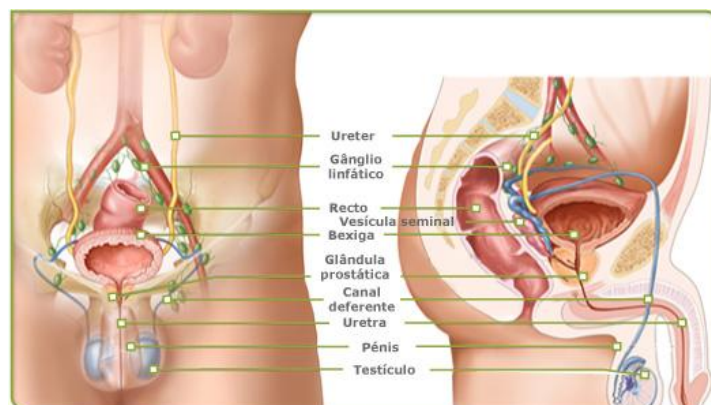


Figura 2 - Localização da próstata no sistema reprodutor masculino [28].

McNeal [29] definiu o conceito de anatomia zonal da próstata. Segundo este investigador, identificam-se 3 zonas da próstata:

- Zona periférica que representa 70% do volume no adulto;
- Zona central que corresponde a 25%;
- Zona de transição que é 5% do volume prostático.

Estas zonas apresentam arquiteturas diferentes sendo atingidas também de modo diferente pelo CP. Pode-se constatar que 60% a 70% dos carcinomas localizam-se na zona periférica, 10% a 20% na zona de transição e 5% a 10% na zona central [18].

Ainda segundo McNeal [29], a próstata inicia o seu desenvolvimento na puberdade e atinge no jovem adulto de 20 anos, aproximadamente 20 cm<sup>3</sup>. Permanece estável no volume durante cerca de 25 anos e é pela quinta década de vida que sofre o seu segundo crescimento, tão característico da HPB.

Aproximadamente 25% dos homens, entre os 60 e os 70 anos, apresentam próstatas volumosas. Este crescimento prostático é uma doença multifatorial, condicionada pela idade, pela testosterona e por fatores de crescimento específicos, que vão causar sintomas urinários, dada a estreita relação anatómica da próstata com a bexiga e a uretra.

Após uma breve explicação anatómica da próstata, coloca-se então a pergunta da finalidade da próstata.

Durante a ejaculação a próstata produz um fluido alcalino, rico em nutrientes para os espermatozoides e proteases, cuja função é tornar o ejaculado mais líquido. Estas secreções, juntamente com as dos testículos, vesículas seminais, glândulas uretrais e bulbouretrais, formam o sémen [26].

## **2.5. Sintomas**

### **2.5.1. HPB da Próstata**

As manifestações clínicas características da HPB segundo a Associação Portuguesa de Urologia [11] são as perturbações miccionais: sintomas obstrutivos (esvaziamento) ou irritativos (armazenamento), nomeadamente:

- Dificuldade em iniciar a micção;
- Micção interrompida e/ou prolongada;
- Micção com esforço abdominal;
- Jato urinário fraco;
- Gotejamento pós-urinário;
- Micções mais frequentes especialmente durante a noite;
- Sensação de urgência miccional com pequenas perdas involuntárias de urina.

A evolução da HPB é lenta, no entanto, se o doente com sintomas não é tratado de modo adequado podem surgir várias complicações numa fase avançada da doença. A maioria dos tumores em fase localizada não apresenta sintomas. Estes apenas surgem quando há aumento do volume da próstata, o que acontece já em fase avançada ou devido à HPB, que coexiste frequentemente.

## **2.5.2. Carcinoma da Próstata**

O diagnóstico é feito em bases clínicas pelo médico de família e confirmado pelo médico urologista. Este assenta fundamentalmente nos seguintes aspetos: história clínica, exame retal digital, exames de ecografia, fluxometria e análises de sangue e urina.

Estes aspetos irão apresentados no subcapítulo seguinte, nomeadamente os Métodos de Diagnóstico.

## **2.6. Métodos de Diagnóstico**

A deteção do CP assenta primariamente na realização da palpação trans-retal da próstata (exame retal digital - EDR) e no doseamento sérico dos níveis de PSA (antígeno específico da próstata). No entanto, irão ser abordados os aspetos referidos no subcapítulo anterior. Antes disso, irá ser detalhado o processo normal de um diagnóstico médico.

### **2.6.1. Generalidades Diagnóstico Médico**

Um processo de diagnóstico médico típico segue um padrão. Primeiramente é feita uma entrevista ao paciente durante a qual são recolhidos os dados anamnésicos. Posteriormente são efetuados exames preliminares durante os quais são recolhidos dados relativos ao seu estado. Conforme estes dados, o paciente efetua exames laboratoriais adicionais. O diagnóstico é depois realizado pelo médico que tem em atenção toda a informação disponível relativo ao estado de saúde do paciente. Dependendo do diagnóstico é prescrito um tratamento, findo o qual todo o processo se poderá repetir. A definição do diagnóstico final está dependente do problema (médico) em questão. Em algumas situações, o primeiro diagnóstico é também o final; noutros o diagnóstico final é concretizado após estarem disponíveis os resultados do tratamento; e em algumas situações não existe nenhum modo de se obter um diagnóstico final de 100% fiável. Na urologia, na situação de diagnóstico do tipo de incontinência, na prática o diagnóstico final nunca é obtido visto não existir nenhum método prático de verificação do próprio diagnóstico.

É opinião consensual que o diagnóstico médico é subjetivo, dependendo não só dos dados disponíveis mas também da experiência do médico, da sua intuição e até da sua condição física e psicológica no momento. Desta forma, integrando este subtema no tema

geral desta dissertação, pode-se afirmar que os métodos de aprendizagem podem ser usados para derivar automaticamente regras de diagnóstico a partir de descrições de pacientes já tratados no passado, para os quais o diagnóstico final foi verificado. Conhecimento sobre diagnóstico derivado automaticamente pode assistir os médicos de modo a tornar o processo de diagnóstico mais objetivo e fiável [30].

## **2.6.2. História Clínica**

Nesta parte, efetua-se a pesquisa dos sintomas referidos e questiona-se o doente sobre os seus antecedentes, principalmente, no que respeita a doenças venéreas, neurológicas, cardiovasculares, diabetes e respetivas terapêuticas medicamentosas. Devem ainda ser inquiridos antecedentes cirúrgicos, uso de algalias ou traumatismos anteriores.

## **2.6.3. Exame Retal Digital**

Embora o PSA detete mais tumores e de uma forma mais precoce que o exame retal digital (EDR) isoladamente, é generalizado na maioria dos estudos que o uso do PSA em combinação com o EDR representa um dos métodos mais sensíveis no diagnóstico precoce do CP [31].

O EDR é um exame de fácil execução e implica um desconforto mínimo para o doente (ver Figura 2), efetuando uma avaliação razoável do tamanho, configuração e consistência da próstata. Uma vez que a grande maioria dos tumores da próstata tem a sua origem na zona periférica da glândula, que é justamente a zona que está mais próxima da parede do reto, é possível por este método detetar, num grande número de casos, tumores em fase relativamente precoce.

Salienta-se que podem existir tumores, nomeadamente os mais indiferenciados e portanto mais agressivos, a apresentar-se com valores de PSA dentro dos valores considerados normais que podem, na grande maioria dos casos, ser facilmente detetados pelo EDR [32].

Além disso, ao permitir uma ideia global sobre a glândula, o EDR permite uma melhor interpretação de exames subsequentes, como o doseamento do PSA, nomeadamente pela deteção de hipertrofias muito volumosas ou por achados sugestivos de patologia inflamatória da próstata, fatores que poderão justificar uma elevação deste marcador.

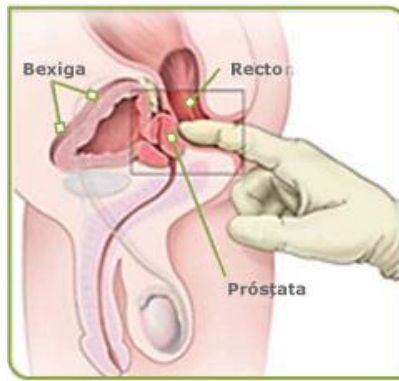


Figura 3 - Exame Retal Digital [28].

#### 2.6.4. Fluxometria

Permite reproduzir o padrão urinário do doente a avaliar, em condições de maior intimidade do que a micção assistida pelo urologista.

#### 2.6.5. Exames de Ecografia

Estes exames são hoje um importante meio complementar de diagnóstico, que não sendo invasivos, permitem com rapidez, baixo custo e sem preparação excepcional, obter informação precisa sobre a próstata e o restante aparelho urinário. No entanto, para obter uma maior acuidade diagnóstica, a próstata deve ser avaliada por via trans-retal.

#### 2.6.6. Doseamento do PSA

O Antígeno Específico da Próstata (*Prostate-Specific Antigen* - PSA), purificado e sintetizado pela primeira vez por Wang e colaboradores em 1979, é uma glicoproteína, produzida essencialmente pelas células secretórias da próstata e pelo revestimento epitelial das glândulas periuretrais.

É um marcador biológico altamente específico de órgão, não significando que seja específico de CP. O que está provado é que o contributo para o doseamento plasmático de PSA é, por mL de tecido, cerca de 10 vezes superior no CP (3,5 ng/mL) do que no tecido de HPB (0,3 ng/mL) [33].

Desta forma observa-se que as 3 patologias mais frequentes da próstata - HPB, CP e Prostatite - podem resultar numa elevação dos valores de PSA. Para além destas situações, algumas manobras como a cistoscopia e a biópsia prostática afetam substancialmente os valores do PSA, sendo recomendável adiar a avaliação para pelo menos 3 a 4 semanas depois

da execução destas técnicas [34]. Relativamente à ejaculação, esta não é apontada como uma possível causa de alteração dos valores do PSA.

Na prática, uma alteração do valor PSA apenas pode ser questionada como altamente suspeita de qualquer patologia prostática. Isto é, embora o PSA seja justamente considerado como um ou mesmo o marcador biológico mais específico da Medicina, ele é um excelente marcador de órgão mas não da patologia específica do órgão. Em termos de CP, o PSA real de que dispomos está muito longe do PSA ideal em que acima de determinado valor de corte, estaríamos perante um carcinoma e abaixo dele teríamos situações benignas. Na realidade, o valor normal mais usualmente aceite como limite da normalidade no teste laboratorial mais empregue (4 ng/mL) é por um lado insuficiente (alto) para o diagnóstico de certos carcinomas, especialmente agressivos e em pacientes jovens que deveriam ser diagnosticados ainda numa fase mais precoce. Por outro lado apresenta uma elevada taxa de valores falso-positivos, tipicamente de doentes normalmente mais idosos e com próstatas mais volumosas, excluindo as alterações particulares já citadas anteriormente [35].

Caso tenhamos em consideração as percentagens com que o mesmo volume de carcinoma e de HPB contribuem para a elevação de PSA acima citadas, poderemos considerar que numa determinada zona de valores do PSA (zona cinzenta) será muito difícil distinguir entre um pequeno carcinoma e uma grande HPB, especialmente se tivermos em consideração que estas duas situações podem coexistir sem qualquer tipo de problema.

Foi a necessidade de aumentar esta baixa sensibilidade e especificidade do CP, especialmente na já referida zona cinzenta que foram desenvolvidos os refinamentos do PSA, entre os quais o PSA ajustado à idade, percentagem PSA livre (%PSA livre), velocidade do PSA, relação PSA livre/ PSA total e densidade PSA.

### **2.6.6.1. PSA ajustado à idade**

A maior problemática em considerar um valor estático de normalidade do PSA (usualmente 4 ng/mL) é que, por um lado, poderá não detetar 20% a 30% dos tumores de indivíduos jovens [36], justamente aqueles em que um diagnóstico precoce seria mais importante e ao mesmo tempo obrigaria a proceder à biópsia num número inaceitável de doentes, mais idosos, normalmente com próstatas mais volumosas. Desta forma, atualmente recomenda-se que os intervalos de valores normais sejam adaptados ao grupo etário do doente, nomeadamente descendo os limites da normalidade para valores mais baixos (cerca de 2,5 ng/mL) em doentes jovens, até aos 50 anos, e permitindo valores progressivamente mais elevados acima dos clássicos 4 ng/mL dos indivíduos mais idosos [37].

Tabela 1 - Valores normais de PSA Total [37].

Valores normais de PSA Total	
Idade	ng/mL
40 - 50	2,5
50 - 60	3,5
60 - 69	4,5
70 - 79	6,5

### 2.6.6.2. Percentagem PSA Livre

A forma livre de PSA (não ligado a qualquer proteína) existe no ejaculado. No entanto, a nível plasmático, o PSA está complexado com diversas proteínas, inibidoras das proteases. A percentagem de PSA livre, calculada pela fórmula (concentração PSA livre/concentração PSA Total) x 100, permite distinguir com maior sensibilidade situações malignas de benignas ou vice-versa. Por razões que ainda não estão totalmente esclarecidas, os doentes com neoplasias da próstata tendem a apresentar proporções de PSA livre inferiores, enquanto os doentes portadores de HPB apresentam normalmente valores elevados deste quociente [38]. A utilização deste teste permite evitar a realização de biópsia prostática num número significativo de doentes, sem aparente perda de sensibilidade de deteção de carcinomas [15]. Num estudo multicêntrico o qual envolveu 773 indivíduos, os investigadores utilizaram a percentagem de PSA livre de 25% como valor de corte. Concluíram que, com esta abordagem, poder-se-ia diminuir em 20% o número de biópsias potencialmente evitáveis, mantendo o teste uma elevada sensibilidade [15].

### 2.6.6.3. Velocidade PSA

No momento em que começa a ser frequente para muitos doentes a monitorização laboratorial periódica do PSA, passamos a dispor de uma tendência de evolução do PSA. Assim, mais do que aguardar que seja ultrapassado um determinado valor de normalidade, poderá ser sugestivo de CP um ritmo de crescimento mantido que seja superior a determinado valor (normalmente 0,75 ng/mL/ano) [39].

### 2.6.6.4. Relação PSA Livre/ PSA Total

Existe uma significância clínica em casos onde a relação PSA livre/ PSA Total é inferior a 18%, relacionando este índice à incidência de CP [40]. Esta relação é ainda de maior

importância quando os valores de PSA Total se encontram na zona cinzenta, uma faixa de valores de PSA total duvidosa (4-10 ng/mL).

Da mesma forma, num estudo com número elevado de doentes, concluíram que o uso da relação PSA livre/PSA Total estava relacionado com o aumento quer da sensibilidade, quer da especificidade [41].

### **2.6.6.5. Densidade PSA**

Numa situação de ausência de CP, existe alguma relação entre o volume prostático e o valor basal do PSA. Desta forma, parece fulcral constituir uma correção deste valor em correlação com o volume da próstata, avaliado por ecografia trans-retal. Considerou-se como aceitável um quociente de 0,15 ng/mL de próstata [42]. No entanto, este valor de corte e mesmo este critério de avaliação não são consensuais, defendendo alguns autores que a sua aplicação levaria a uma não deteção de uma grande número de tumores [43].

### **2.6.6.6. Biópsia Prostática**

A confirmação da existência de CP é efetuada através da biópsia. Esta permite ainda avaliar o potencial de agressividade biológica, quer pelo grau de diferenciação histológica quer por outros indicadores de agressividade biológica como a permeação neural ou vascular pela neoplasia.

## **2.7. Nota Conclusiva**

Neste capítulo foram clarificados alguns conceitos sobre a próstata e ainda fundamentados com base na bibliografia, todos os métodos que permitem auxiliar o diagnóstico de CP.

---

# Revisão Bibliográfica

### 3.1. Sistemas Periciais

O nível de sucesso dos SP foi altamente variado, tanto sob os aspectos da qualidade das respostas fornecidas como sob o ponto de vista da implementação na prática quotidiana.

A qualidade das respostas do sistema depende principalmente do esforço e conhecimento empregados na construção do mesmo. No entanto, observa-se que os sistemas de auxílio à decisão mais integrados aos sistemas de informação hospitalares apresentam uma maior probabilidade de serem utilizados pelos médicos [44].

Atendendo a que os SP são considerados a base principal deste trabalho, será necessário clarificar, revendo alguma bibliografia, algumas topologias para a implementação dos mesmos.

Especificamente, após a aquisição do conhecimento, será necessário representá-lo de modo a incitar a metodologia e desempenho de um especialista no domínio de um certo problema. Desta forma, através de uma linguagem adequada de programação, é possível inserir conhecimento a um SP, baseando-se quase exclusivamente em raciocínio.

O desenvolvimento de um SP requer então a aplicação de uma técnica que possa representar o conhecimento pré-existente no domínio em que os sistemas serão usados. Este conhecimento pode existir em informações bibliográficas e experiência de profissionais. Existem diversas técnicas utilizadas na construção de SP, os quais se podem categorizar em Sistemas Baseados em Regras, Sistemas Baseados em Conhecimento, Redes Neurais e Lógica Fuzzy [45].

#### 3.1.1. Sistemas Baseados em Regras

Os Sistemas Baseados em Regras são definidos como aqueles que contêm informações obtidas por um especialista humano e que as representa na forma de regras tal como *IF-THEN*. A regra pode então ser usada para executar operações de modo a inferir a conclusão apropriada. Estas inferências são basicamente um programa de computador o qual fornece uma metodologia para o raciocínio sobre a informação na regra base e posteriormente uma formulação de conclusões.

Desta forma, são mencionadas algumas aplicações assim como trabalhos feitos que se regem pelos Sistemas Baseados em Regras.

O primeiro projeto teve como objetivo a validação e verificação do conhecimento [46], explorando as propriedades dos Sistemas Baseados em Regras através de um reforço das redes de Petri. As mesmas oferecem suporte para a modelação, análise e simulação de sistemas a eventos discretos.

Seguidamente foi desenvolvido um sistema com a finalidade de automatizar e eliminar a subjetividade da interpretação do histograma de DNA [47]. Tratando-se de um processo interpretativo, o grupo de estudo demonstrou que os Sistemas Baseados em Regras podem auxiliar na standardização da interpretação de um histograma de DNA.

Por último, utilizando os mesmos sistemas, é referido um estudo onde é apresentado o método de inferência baseado na computação molecular usando a nanotecnologia [48].

### **3.1.2. Sistemas Baseados em Conhecimento**

Os Sistemas Baseados em Conhecimento centram-se no ser humano pois apresentam origens no campo da IA e descrevem-se como tentativas de entender e simular o conhecimento humano nos computadores [49]. Apresentam quatro principais componentes, entre as quais a base do conhecimento, um motor de inferência, uma ferramenta do conhecimento e por fim uma interface específica a qual permite ao utilizador interagir com o sistema. À semelhança do que foi referenciado acima, são citadas algumas aplicações deste tipo de sistemas.

O primeiro trabalho refere-se ao desenvolvimento de um SP destinado ao tratamento homeopático do glaucoma [50], contribuindo para o auxílio do oftalmologista na atribuição da terapia mais adequada.

A medicina homeopática baseia-se na ativação de mecanismos de cura através da administração de diluições homeopáticas correspondentes a doses específicas destes medicamentos. A aquisição do conhecimento para a concetualização e subsequente formalização da base do conhecimento foi baseada em entrevistas não estruturadas.

É referido mais um SP que foi aplicado no apoio à decisão para a avaliação do desempenho e viabilidade empresarial [51]. A análise financeira trata-se de um dos problemas práticos que origina muitas das vezes casos de elevada complexidade. Este SP foi construído de modo a ultrapassar esta dificuldade, apresentando uma metodologia completa para a aquisição e representação do conhecimento.

Atualmente são abordadas diversas linguagens de programação de modo a que seja possível a representação do conhecimento num programa de computador.

No âmbito deste trabalho, na sequência de uma possível construção de um SP de apoio ao diagnóstico clínico do CP, é implementada uma RNA de maneira a avaliar o estado clínico de um determinado paciente. A finalidade desta técnica é reforçar a inteligência intuitiva de computadores no processo de decisão, de modo a que os computadores convencionais simulem o funcionamento do cérebro humano. No entanto, apenas se irá reforçar a sua fundamentação no Capítulo 4.

Tal como esta abordagem, existe outra já referenciada acima, tal como a Lógica Fuzzy (lógica difusa). De realçar que todas elas possuem o mesmo objetivo, a representação do conhecimento e consoante a aplicação que os utilizadores necessitam, elas utilizam metodologias diferentes.

### **3.1.3. Lógica Fuzzy (Lógica Difusa)**

A teoria moderna de controlo evolui através de modelos matemáticos, mas quando aplicada aos problemas reais são por vezes encontradas dificuldades na aproximação real de objetos controlados. Além disto, uma vez que a maioria das teorias de controlo são baseadas em sistemas lineares, é de extrema dificuldade desenvolver sistemas de controlo com um bom desempenho quando objetos reais não apresentam linearidade [52].

A imprecisão e a incerteza representam duas características que podem estar presentes nas informações a serem processadas durante a solução de uma enorme variedade de problemas. A teoria da probabilidade tem sido empregada para a resolução de incertezas, já que esta tem sido representada e tratada utilizando modelos estatísticos, probabilísticos e processos estocásticos. No entanto, estas teorias e modelos podem não ser capazes de perceber e representar adequadamente alguns aspetos das informações fornecidas pelos humanos [53].

A teoria da lógica Fuzzy foi desenvolvida de forma a tratar imprecisões, ambiguidades e incertezas nas informações, sendo desta forma útil para o diagnóstico médico pois pressupõe a existência das mesmas. Uma única doença pode-se manifestar de forma totalmente diferente em diferentes pacientes e com vários graus de agressividade. Posteriormente a uma breve e resumida explicação da lógica difusa, é necessário apontar algumas aplicações reais desta técnica de construção de SP na área médica.

Uma aplicação de SP com lógica Fuzzy na área médica pode ser exemplificada no âmbito de diagnóstico de doenças cardiovasculares. Neste estudo, o ajuste dos parâmetros é realizado por um processo de otimização global e a metodologia proposta é testada aplicando-a a problemas relacionados a doenças cardiovasculares, tais como arritmias. Desta forma, o conjunto de regras foi determinado por cardiologistas, com pesquisas efetuadas em bases de dados, de modo a garantir a otimização dos parâmetros do modelo [54].

Um outro estudo sobre a aplicação desta técnica remete para a gestão hemodinâmica cardíaca congestiva. Este sistema foi criado de modo a controlar a pressão arterial média e o débito cardíaco de um determinado paciente com insuficiência cardíaca congestiva. Após um longo período de treino e afinação neste modelo não linear, o sistema de controlo foi aplicado experimentalmente a cães, o que levou novas ampliações do mesmo. O sistema apresenta um modo crítico que tem como finalidade detetar se a pressão arterial ou o débito cardíaco atingem valores fora da normalidade. Os resultados mostraram um controlo adequado, apresentando uma resposta rápida e aceitável às mudanças de valor [55].

## 3.2. Sistemas Periciais em Medicina

É consensual que o diagnóstico médico constitui um domínio rico e complexo. Se considerarmos apenas os dados envolvidos, é suficiente uma análise superficial dos mesmos para concluir que a quantidade de processamento envolvida é suficientemente elevada para justificar um estudo mais profundo.

É importante ainda considerar a existência de estruturas de raciocínio complexas, que permitem a manipulação, conexão e inter-relacionamento desses dados [56].

O objetivo final de um sistema de diagnóstico médico consiste na capacidade de originar um diagnóstico correto e simultaneamente possuir a capacidade de apresentar diagnósticos alternativos.

Da mesma forma que se encontra num campo variado, uma das limitações é a seleção de uma área suficientemente restrita para ser estudada e simultaneamente vasta para construir um desafio real e um contributo válido para a área em que se insere [56].

Face às divergências dos SP em relação aos sistemas tradicionais, podemos salientar que estes caracterizam-se como algoritmos baseados em tratamentos probabilísticos e estatísticos, não descrevendo o tratamento e acompanhamento dos doentes. Por outro lado, os SP possuem o conhecimento e inferências que lhes permite acompanhar o tratamento e terapêutica do paciente. Salienta-se uma vez mais que os SP apenas auxiliam na decisão do médico, não substituindo na totalidade a sua função.

Considerando o esforço necessário fazer para projetar e implementar a base de conhecimentos, o desenvolvimento de SP é uma tarefa tanto mais gratificante quanto mais o domínio de aplicação seja constituído por áreas onde haja garantia que eles possam ser largamente usados.

Dos primeiros sistemas a serem desenvolvidos, três dos mais conhecidos são o MYCIN, o GLAUCOMA e o BCDA, destinados respetivamente aos campos das infeções bacteriológicas, oftalmologia e oncologia.

O MYCIN [57] ocupa-se do problema de diagnóstico e tratamento de infeções bacteriológicas. O seu conhecimento compreende regras relacionando possíveis condições a interpretações associadas. O seu mecanismo de inferência compara as premissas das regras com os dados disponíveis ou então solicita dados ao utilizador. Se apropriado, tenta inferir sobre a validade da condição a partir de outras regras. Utiliza uma busca exaustiva em encadeamento inverso, aumentada com um algoritmo de determinação dos fatores de certeza, fornecendo uma técnica heurística para combinar a incerteza e dados incompletos com as regras de inferência dos peritos.

Relativamente ao GLAUCOMA [58], o próprio reconhece e descreve medicamentos para estados de doentes relacionados com glaucoma. Os seus procedimentos de raciocínio interpretam a pesquisa de um paciente em termos de um modelo de rede associativa causal (CASNET) que caracteriza os mecanismos patofisiológicos e o curso clínico das doenças tratadas

e não tratadas. As estratégias de seleção do tratamento específico são guiadas pelo padrão de indivíduo das observações e conclusões de diagnóstico.

Por fim, é apresentado o BCDA (*Breast Cancer Diagnosis Application*) [59] que foi desenvolvido para a detecção precoce do cancro da mama. O sistema conduz uma conversa a qual é dividida em duas partes, a primeira para recolher os sintomas da mulher observando a mama e fornecendo conselhos à mesma. A segunda parte consiste numa explicação do que é o cancro da mama e como se efetua a sua detecção nos seus estágios mais precoces. Após ouvir os sintomas da mulher, o sistema apresenta as suas conclusões e sugere cursos de ação que a mulher deverá fazer.

### 3.3. Redes Neurais Artificiais

As RNA apresentam-se como técnicas computacionais que simulam um modelo matemático inspirado na estrutura neuronal de organismos inteligentes e que possuem a capacidade de aprendizagem, com base em dados reais, de forma a melhorarem o seu desempenho. São consideradas uma metodologia geral e prática para a resolução de problemas de IA [60].

Na área médica, as RNA têm sido usadas como suporte tanto para diagnóstico quanto para tratamento das mais variadas doenças. Desta forma, vão ser relatadas algumas aplicações das RNA na área médica.

Em [61] é descrita a utilização de uma RNA no diagnóstico médico, detetando, com uma certa sensibilidade, se determinados pacientes tinham cancro ou cálculo no duto biliar. Para a construção da RNA, para além da programação em linguagem PASCAL do algoritmo de treino da referida rede, foi utilizado ainda o programa computacional MATLAB - *Neural Network Toolbox*. Foram utilizados dados de 118 pacientes, sendo 35 portadores de cancro e 83 de cálculo. Ao programa foram apresentadas 14 variáveis sugeridas pelo médico especialista na área como entradas da RNA. A topologia da rede consiste em 3 camadas de neurónios, tendo a camada intermédia 50 neurónios e a camada de saída um único neurónio a qual traduzia a existência ou não de cancro. O algoritmo de treino utilizado foi o *back-propagation* e a função de transferência utilizada na camada escondida e de saída foi a função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*). De realçar que o teste apresentou uma sensibilidade de cerca 95% na detecção do cancro.

Já o estudo [62] aplica as RNA para o diagnóstico médico de cancro da mama, procurando classificar o tumor em maligno ou benigno baseado em exames microscópicos. Os atributos de entrada usados foram a espessura do grupo, a uniformidade do tamanho e da forma das células, a quantidade de adesão marginal, entre outros, num total de 9 entradas e 2 saídas que representam a ausência ou não de tumor maligno ou benigno. Para o treino da rede foram utilizados dados de 699 pacientes. O autor utilizou uma combinação de 3 diferentes topologias de redes de forma a comparar os resultados de previsão. Desta forma, a

camada de entrada é composta por 9 neurónios, uma ou duas camadas escondidas contendo entre 2 a 32 neurónios e por último a camada de saída composta por 2 neurónios. O algoritmo de treino utilizado foi o *Resilient back-propagation* (RPROP), o qual requer um menor ajuste dos parâmetros em relação algoritmo ao utilizado neste trabalho. De referir ainda que da população total (699 pacientes), 50% da mesma foi utilizada para o treino da rede, 25% para a validação e 25% para o teste da mesma. Apresentando uma previsão de erro à volta dos 5%, a RNA apresentada diagnosticou que 65,5% dos pacientes eram portadores de tumores benignos.

Por fim, [63] descrevem a utilização de uma RNA, com o objetivo de modelar o diagnóstico diferencial da doença meningocócica. Desenvolveram uma rede de KOHONEN a qual possui um método de aprendizagem não supervisionada. Esta apresenta a capacidade de indicar similaridades e correlações nas entradas fornecidas, já que a aprendizagem é realizada sem se conhecer antecipadamente as respostas consideradas corretas. A configuração da rede apresenta 16 neurónios na camada de saída referentes aos 16 diagnósticos possíveis, correspondendo desta forma ao dobro do número de classes diagnósticas previstas. A camada de entrada foi formada pelos dados clínicos dos pacientes num total de 34 neurónios e a camada intermédia pelos resultados. As redes de KOHONEN apresentaram 83% de acerto na decisão, considerado bastante alto comparado aos resultados obtidos pelos clínicos.

### 3.4. Diagnóstico Cancro da Próstata

Na Europa, o CP é a neoplasia mais comum com uma taxa de incidência de 214 novos casos em cada 1000 homens, ultrapassando o cancro do pulmão e do cólon [64].

A suspeita clínica de CP é habitualmente levantada por alterações no exame retal digital ou por elevação do nível sérico de antigénio específico da próstata (PSA). Apesar da controvérsia em relação às vantagens do diagnóstico precoce, os dados parecem favorecer essa corrente na medida em que permitirá o diagnóstico em estádios menos avançados da doença, permitindo que uma maior percentagem de homens seja submetida a terapêuticas com intenção curativa.

A avaliação do PSA tem uma sensibilidade elevada para a deteção do CP mas uma especificidade baixa [65] (é um marcador específico de órgão mas não específico da doença, podendo estar elevado nas situações que condicionam alteração da arquitetura prostática) [66-67].

Várias abordagens têm sido propostas para aumentar a especificidade, nomeadamente a avaliação da velocidade do PSA, a sua densidade e o seu valor ajustado à idade [66].

À semelhança do que foi feito anteriormente, irão ser abordados alguns trabalhos e técnicas que contribuirão para um diagnóstico mais eficiente deste tipo de carcinoma. De realçar que cada trabalho, assim como os seus autores utilizam metodologias diferentes e posteriormente variáveis de estudo diferentes. Desta maneira, é possível comparar, nos

capítulos seguintes, os resultados provenientes desta dissertação com a bibliografia apresentada nesta seção.

No estudo apresentado [68] é desenvolvido um modelo de regressão logística. Trata-se de um modelo estatístico que pode ser usado para descrever situações onde o resultado a ser previsto seja dicotômico (sim/não).

A ferramenta consiste num dispositivo gráfico que qualifica a contribuição dos valores individuais a serem avaliados, entre os quais o PSA, DRE, TRUS (ecografia trans-retal).

Algumas das desvantagens deste modelo são a sua difícil interpretação assim como a ausência de uma referência probabilística que forneça informação precisa e detalhada ao especialista. Da mesma forma, o sistema não obedece a regras de iteração já que o modelo apenas qualifica as variáveis que lhe são atribuídas. Não sendo um sistema que quantifique as várias variáveis de estudo, este apenas detetou 40% de CP.

O estudo [69] contempla o desenvolvimento e aplicação de uma RNA para rastreio do CP. Com o objetivo de prever biópsias positivas, o grupo em questão utilizou 1787 homens com valores de PSA superiores a 4,0 ng/ml para efetuar o treino da referida RNA. Desenvolveram ainda uma segunda RNA que contou com 983 pacientes submetidos a prostatectomia radical por um período de 10 anos [67]. Utilizando um programa *Neuroshell-2* numa configuração 14-50-1, a RNA foi capaz de prever 209 biópsias, atingindo uma sensibilidade de 70% e uma especificidade de 90%. A RNA foi inicializada com 12 variáveis de entrada tal como a idade, estado clínico, PSA e a raça do paciente, ficando esta associada a uma única saída.

Outros investigadores [70] desenvolveram um estudo sobre a aplicação do sistema comercial ProstASURE™, o qual também se dedica à predição do risco de CP em pacientes com valor de PSA Total inferior a 4 ng/mL. A RNA proposta utiliza os perceptrons (Modelo *Perceptron*) com uma única camada composta por 15 neurónios. Num estudo inicial, a RNA foi treinada com quatro variáveis de entrada (idade, PSA, fosfatase ácida prostática (PAP) e isoenzimas creatinas quinases (NK-MM, CK-MB, CK-BB) com a finalidade de reconhecer o cancro. O grupo de estudo foi composto por 108 homens saudáveis (exame retal digital normal e PSA inferior a 4 ng/ml), 115 com HPB e 193 com CP. Para a deteção, a RNA apresentou uma sensibilidade de cerca 81% e uma especificidade de 92%. Já para a previsão de HPB, a sensibilidade apresentada era cerca de 63%.

Por último, salienta-se que esta dissertação, embora abordando o desenvolvimento de uma RNA destinada ao diagnóstico da mesma patologia, tem também como objetivo melhorar a precisão das RNA ao incluir um maior e mais detalhado/referenciado número de variáveis de entrada. Esta condição permite diferenciar com mais exatidão, comparativamente aos estudos aqui apresentados, situações benignas das malignas, evitando posteriormente um maior número de biópsias potencialmente evitáveis. Posteriormente, tanto a especificidade como a sensibilidade do teste apresentam valores superiores à bibliografia aqui descrita.

### **3.5. Nota Conclusiva**

Neste capítulo abordou-se um conjunto de conceitos úteis para introduzir o tema em questão. Efetuou-se uma revisão da literatura abordando as técnicas existentes para a implementação de SP tais como a lógica Fuzzy e o uso de RNA. Foram também analisados alguns SP que se enquadram em aplicações médicas e um resumo de trabalhos existentes que auxiliaram na planificação e na realização da componente teórica e experimental.

# Fundamentação Teórica

## 4.1. Inteligência Artificial

Primeiramente, antes de uma fundamentação teórica sobre “O que são SP? Para que servem? Onde se utilizam?” deverá salientar-se base destes, ou seja, a IA.

Na visão informática da IA, esta é definida como um campo de estudo que procura explicar e emular o comportamento inteligente em processos computacionais.

De um modo geral diz-se que uma aplicação envolve IA quando demonstra algumas características de ‘inteligência’.

A IA é então uma ciência e uma disciplina da engenharia. Trata-se de uma ciência na qual se pensa numa explicação da natureza do conhecimento, compreensão e competência. A IA também oferece um paradigma de modo a testar a nossa compreensão da interação com o mundo que nos rodeia. Define-se então de uma engenharia na qual a sua prática requer soluções apropriadas, flexíveis e atempadas [71].

Uma das linhas de investigação na área científica da IA está diretamente relacionada com a especificação e construção de entidades computacionais autónomas. Cada uma destas entidades ou agentes é feita através de uma função que transforma estímulos em ações e que, nos casos de insuficiência de informação, evidenciam capacidades de aprendizagem como forma de ultrapassarem esta dificuldade, de se manterem autónomos e de equacionarem o seu próprio desempenho [72].

Segundo [72-73] as técnicas de IA apresentam três características principais que as diferenciam dos restantes métodos:

- 1) A busca, de modo a explorar as possibilidades distintas nos problemas onde os passos a seguir não são claramente definidos.
- 2) O emprego do conhecimento, que permite explorar a estrutura e relações do mundo ou domínio a que pertence o problema, reduzindo também o número de possibilidades por considerar.
- 3) A abstração, que proporciona a forma de generalizar passos intrinsecamente similares.

## 4.2. Sistemas Periciais

Os SP, incluídos nos Sistemas Baseados em Conhecimento, apresentam-se como um dos desenvolvimentos de sucesso, originando resultados de impacto social, da investigação em IA. Estes sistemas têm evoluído uma das formas de computação onde tem despendido maior

esforço de pesquisa, dadas as suas características de abordagem eminentemente declarativa (utilização de heurísticas), muito distintas da abordagem sequencial - procedimental [74].

Definem-se desta forma como um sistema computacional de apoio a tarefas que podem envolver incerteza e imprecisão, com base em inferências efetuadas sobre conhecimento explícito acerca de um determinado domínio.

Nos Sistemas Baseados em Conhecimento há uma separação clara entre conhecimento e raciocínio, ou seja, o controlo do programa não se mistura com a especificação do conhecimento.

Deverá realçar-se que os SP não imitam a estrutura da mente humana, nem os mecanismos de inteligência. Porém, são programas práticos que usam estratégias heurísticas desenvolvidas por humanos na resolução de classes específicas de problemas.

Quanto às vantagens e limitações relativamente ao uso de SP, estes permitem a sistematização, encapsulamento e gestão de conhecimento. Em [75] é indicado que os SP podem ser utilizados de modo a ganharem vantagem estratégica através da sua capacidade para aumentar a eficiência, reduzindo os custos, assim como aumentar a eficácia promovendo melhores produtos e serviços. Permitem aumentar igualmente a produtividade e qualidade dos processos e produtos, reduzindo posteriormente a taxa de erro. De salientar também a acessibilidade que oferecem para o conhecimento e serviços de ajuda. Por último, realçar que os SP oferecem uma melhoria nos processos, complexos ou não, de tomada de decisão.

Em relação às limitações destes sistemas, a sua adequação está dependente do domínio de aplicação, ou seja, a maior parte dos casos de sucesso dos SP envolve problemas de natureza predominantemente dedutivas. Outra limitação é o fato de o campo de aplicação destes sistemas, com um bom desempenho, centra-se em processos eminentemente derivativos, nomeadamente de diagnóstico, configuração e planeamento.

Em [76] é indicado como problema dos SP o fato do conhecimento nem sempre estar acessível e muitos dos peritos não apresentam meios independentes de validar as suas conclusões. Por fim, o autor realça ainda a dificuldade em gerir a ambiguidade.

Ao invés do uso cada vez maior de SP com o decorrer do tempo, começam a cair em desuso os sistemas de informação convencionais. Ao contrário destes, nos SP ocorre a separação clara entre a base de conhecimentos e o controlo do programa; possuem a capacidade de processamento qualitativo e não apenas quantitativo; utilizam inferências guiadas pelo conhecimento em memória e não por processos pré-definidos e por fim, possuem a capacidade de crescimento incremental, isto é, poderá aumentar-se a base de conhecimentos em qualquer altura, sem necessidade de reescrever outras partes.

Desta forma, razões como as novas técnicas de programação e o trabalho teórico sobre a representação e manuseamento do conhecimento terão permitido e fomentado o aparecimento dos SP.

## 4.2.1. Categorias Genéricas dos SP

Após uma breve e curta introdução sobre os SP, são agora realçadas algumas áreas onde estes podem atuar, conforme indica a Figura 4 [77]:

- **Interpretação:** os SP podem necessitar de utilizar um conjunto de sistemas que permitam a compreensão da voz, de texto e de imagens.
- **Diagnóstico:** procura-se identificar quais os problemas com os quais nos estamos a defrontar em função de um conjunto de dados ou informações que dispomos.
- **Prescrição:** é muito utilizada nas áreas da medicina e da indústria.
- **Concepção:** pretende-se que o sistema desenvolvido seja capaz de auxiliar no projeto ou configuração de um novo sistema.
- **Monitorização:** permite acompanhar a evolução de um sistema de forma a efetuar medições que possibilitem compreender a forma como o sistema evolui, aparecendo frequentemente associada ao diagnóstico.
- **Instrução:** auxilia o ensino e o treino através do computador.
- **Controlo:** permite dar instruções a um mecanismo ou sistema que funcione de forma adequada.
- **Planeamento:** gera sequências de ações que garantam determinados objetivos, procurando definir os principais aspetos a contemplar na delineação da resolução de um problema.

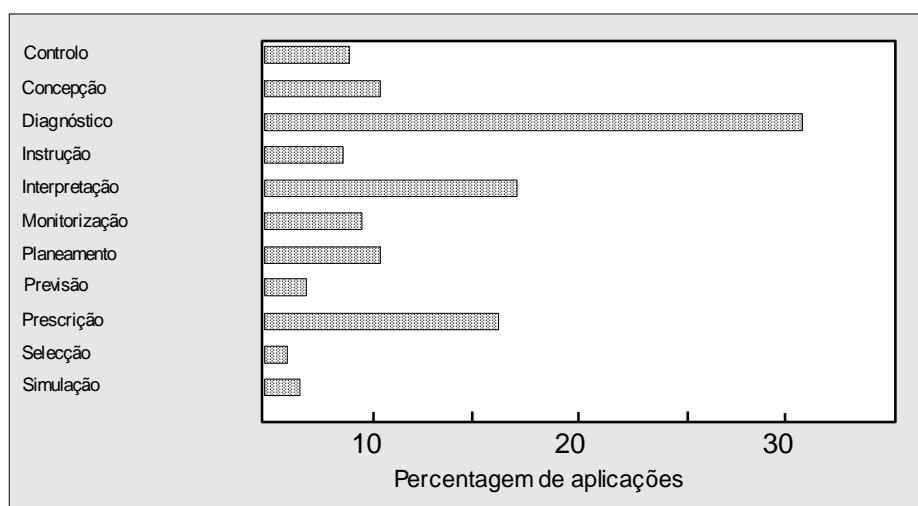


Figura 4 - Percentagens de aplicações relativas ao uso de Sistemas Periciais [77].

Na Figura 4 pode-se observar que a maior área de aplicação é detida pelo diagnóstico, com mais de 30% de aplicações [77]. Seguidamente vem a interpretação e prescrição. Com menor importância aparecem a previsão, seleção e simulação.

## 4.2.2. Exemplos de sucesso de SP

Neste subcapítulo irão ser abordados alguns exemplos de SP que foram bem-sucedidos na área médica.

Para além do MYCIN [57] que já foi referenciado no capítulo anterior, é apresentado o INTERNIST [78] aplicado à Medicina Interna. Para além de diagnosticar problemas individuais, este SP é capaz de combinar problemas separados que ocorram simultaneamente num mesmo paciente. Diferencia-se dos restantes SP no que toca à sua generalidade de abordagem clínica como também pela sua diversidade de conhecimento. A última avaliação demonstrou que a forma atual do programa não é fiável para aplicações clínicas, apresentando algumas deficiências ao nível lógico, comprometendo desta forma o diagnóstico diferencial.

Associado ao diagnóstico de arritmias cardíacas, o SP ARCA [56] toma como entrada o resultado oriundo de um sistema de processamento de sinal ligado a um eletrocardiógrafo. Este sistema é constituído por um módulo de aquisição e processamento de sinais de eletrocardiogramas, assim como um SP que efetua o diagnóstico e auxilia posteriormente o profissional de saúde no estudo da terapia adequada às alterações patológicas. De realçar que grande parte do conhecimento que este SP inclui foi adquirido através da bibliografia e entrevistas a profissionais de saúde.

Por fim, o SP PUFF [79] é dedicado ao diagnóstico de problemas pulmonares. Salienta-se o fato de apresentar uma boa aceitação pelos médicos, em parte devido à sua integração no sistema de apoio clínico. É composto por módulos de interpretação e explicação de regras lógicas que proporcionaram um mecanismo de modo a representar um domínio específico do conhecimento sob a forma de regras de produção. Ao nível da representação do conhecimento, este SP analisa 75 parâmetros clínicos através da inferência de aproximadamente 400 regras. De salientar a sua popularidade entre os SP já que tem sido utilizado em hospitais de todo o mundo.

## 4.2.3. Componentes de um SP

Um SP é composto por conhecimento e inferência. Podemos considerar, como é ilustrado na Figura 5, de uma forma genérica que os componentes de um SP são:

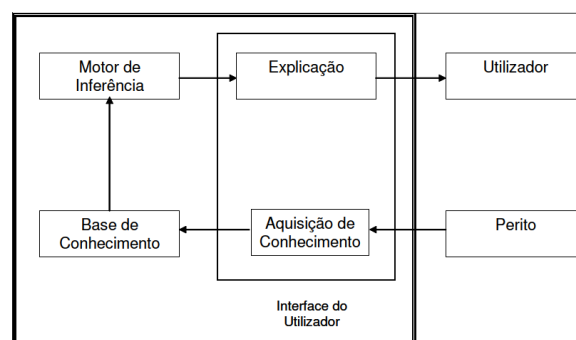


Figura 5 - Componentes de um Sistema Pericial [76].

- **Base de Conhecimento**, local onde se insere o conhecimento do domínio utilizado. Armazena o conhecimento necessário à tomada de decisão.

- **Motor de Inferência**, garante o controlo do sistema e tomada de decisão. Utiliza o conhecimento da base de conhecimento para resolver o problema específico com os dados contidos na base de fatos.

- **Interface**, contém a ferramenta que permite a interação com os utilizadores. A interface inclui a componente de aquisição de conhecimento e a de explicação. A primeira é utilizada pelo perito quando está a ensinar o sistema, ou seja, a incluir no sistema o conhecimento necessário para que este tome as decisões corretas. A componente de explicação interage com o utilizador.

- **Memória de trabalho**, armazena dados, informação ou conhecimentos específicos do problema em análise com vista a auxiliar no funcionamento dos outros módulos.

- **Módulo de explicações**, onde se constroem as razões porque uma dada conclusão foi ou não obtida. Explica ainda o modo como as soluções foram obtidas e justifica os passos efetuados.

- **Perito**, é a fonte do conhecimento do sistema.

O Perito, além de representar o elemento central no desenvolvimento de um SP, detém competência e conseqüentemente conhecimento, acerca de um dado domínio. Caso um SP se baseie apenas no conhecimento de 'não-peritos', este apenas conseguiria resolver casos triviais, acabando por se traduzir num fracasso. Um Perito é um ser humano, logo poderá apresentar sinais de cansaço e conseqüentemente bloquear o seu raciocínio em situações críticas. Um SP é imune quanto a este tipo de problemas, podendo auxiliar o próprio Perito como confirmador do seu raciocínio.

Outro órgão também importante no desenvolvimento de um SP é o Engenheiro do Conhecimento. Este será responsável pelo processo de aquisição do conhecimento e deverá ser capaz de lidar com incertezas sobre o conhecimento em causa.

Responsável pela construção do SP temos o Implementador do Sistema. Deverá saber utilizar ferramentas de construção do SP numa linguagem adequada.

#### 4.2.4. Fases de desenvolvimento de um SP

Conforme [80] podem ser identificadas as seguintes fases de desenvolvimento de um SP:

- **Identificação**, durante a qual se caracteriza o problema e se estabelecem objetivos.
- **Concetualização**, durante a qual se explicitam as tarefas a implementar e se aborda o problema da forma de representação de conhecimento a usar.

- **Formalização**, na qual se concebe um modelo para o(s) problema(s) a resolver e se estruturam esquematicamente as estruturas de representação da informação (por exemplo quais os atributos de cada objeto, visando uma representação por enquadramentos).

- **Implementação**, onde se programa o SP usando a ferramenta adequada.

- **Teste e refinamento**, nos quais se avalia e calibra o protótipo desenvolvido, com o recurso a especialistas disponíveis ou a problemas anteriormente resolvidos e documentados. Nesta fase são produzidas alterações necessárias para que o desempenho se assemelhe ao esperado para problemas com solução conhecida.

## 4.2.5. Aquisição do Conhecimento

É opinião consensual na comunidade dos SP que a aquisição do conhecimento é o caminho crítico na construção de qualquer SP de dimensão não trivial

Desta maneira, há dois tipos de conhecimento necessários a adquirir, o Público e o Privado.

O conhecimento Público provém da literatura legal, técnica, científica, entre outras. Por outro lado, o conhecimento Privado é mais complexo e surge dos especialistas. Neste caso, o conhecimento sobre procedimentos não está aberto a introspeção. Trata-se de um conhecimento abstrato sobre conceitos específicos de cada situação, tais como leis, regras, truques e outras heurísticas. Ocorre ainda conhecimento de padrões, tais como formas, sons, situações invocadas diretamente pelo especialista a partir de percepções sensoriais, etc.

Muitos esforços têm sido efetuados de modo a sistematizar ou até mesmo automatizar o processo de aquisição do conhecimento. Estes esforços têm sido feitos para sistematizar ou até mesmo automatizar o processo de aquisição do conhecimento resultando em várias técnicas que podem ser classificadas como manuais ou automáticas.

### 4.2.5.1. Técnicas Manuais

Segundo [81], a maioria das técnicas manuais fundamentam-se na Psicologia e Análise de Sistemas. Nessas técnicas o Engenheiro de Conhecimento é responsável por adquirir o conhecimento do Especialista e codificá-lo na base do conhecimento. O mesmo autor defende que as técnicas podem ser baseadas em descrições ou literatura, em entrevistas e no acompanhamento.

Em relação às técnicas baseadas em descrições, o Engenheiro de Conhecimento faz um pequeno estudo sobre o assunto do problema com base na literatura com o objetivo de adquirir algum conhecimento inicial sobre o domínio.

Relativamente às técnicas baseadas em entrevistas, as informações podem ser recolhidas com o auxílio de gravadores ou outro meio possível. Estas informações podem ser posteriormente analisadas para extrair o conhecimento desejado.

Por fim, as entrevistas baseadas no acompanhamento permitem acompanhar o processo de raciocínio do Perito em casos reais. Desta forma, são analisados antigos projetos desenvolvidos de forma a estimular a sua descrição sobre o assunto em questão.

### 4.2.5.2. Técnicas Automáticas

As técnicas manuais de aquisição do conhecimento podem ser bastante problemáticas devido ao grande número de pessoas envolvidas (Peritos, Engenheiros e Programadores). O processo de aquisição do conhecimento do Perito e transmissão aos Programadores acaba por gerar conflitos de comunicação entre as partes. Uma alternativa para minimizar este tipo de problema é a aquisição automática do conhecimento, que consiste na utilização de ferramentas computacionais que auxiliam o Engenheiro do Conhecimento à codificação da base do conhecimento. Além de reduzir o contingente de pessoas envolvidas e por consequência os problemas de comunicação, a aquisição automática também acelera o processo de construção da base de conhecimento permitindo que o Engenheiro e o Perito tenham respostas mais rápidas, pois à medida que esta vai sendo construída, a mesma pode ser testada.

### 4.2.6. Representação do Conhecimento

Após a aquisição do Conhecimento, é necessário representá-lo de modo a incitar a metodologia e desempenho de um especialista no domínio desse problema. Desta forma, através de uma linguagem adequada de programação, é possível inserir Conhecimento a um SP, baseando-se quase exclusivamente em raciocínio [81].

No raciocínio baseado em regras, ocorre essencialmente a representação do conhecimento para a resolução do problema através de regras ‘*se...então*’ (regras de produção). Como exemplo de esclarecimento, temos o seguinte caso:

**se**  
o motor não roda, e as luzes não acendem  
**então**  
o problema está nos cabos da bateria

Porém, este tipo de representação de Conhecimento utiliza regras altamente heurísticas e como tal, não manuseia a falta de informação ou valores inesperados. Sendo um modo direto de aplicabilidade de raciocínio a um SP de modo a representar o Conhecimento, os passos para a solução do problema são facilmente inspecionáveis, realçando assim uma forte vantagem ao uso de raciocínio baseado em regras.

Já o raciocínio baseado em modelos, não utiliza heurísticas na resolução de um problema, como no caso anterior. A análise é fundamentada diretamente na especificação e funcionalidade do modelo do sistema. De salientar que neste tipo de raciocínio, o sistema é simulado assim como a estrutura e funcionamento das suas componentes, sendo normalmente aplicável no diagnóstico. Como vantagens do uso deste tipo de raciocínio, temos o uso de conhecimento funcional e estrutural, robustez e algum conhecimento é transferível entre tarefas. Por outro lado, apresenta elevada complexidade e a falta de conhecimento heurístico conduz a uma solução menos eficiente [82].

Outra estratégia utilizada é o raciocínio em casos. Aqui, utiliza-se uma base de dados com soluções de problemas para resolver novas situações. Neste caso a aquisição do conhecimento e a sua codificação são relativamente fáceis. Evita erros do passado, explorando os sucessos, garantindo desta forma a aprendizagem [82].

### **4.2.7. Resposta de um SP**

Após a aquisição do conhecimento e a representação deste, coloca-se a pergunta ‘*O que se espera de um SP?*’.

Posteriormente à decisão sobre que área de aplicação que um SP incide, espera-se então um mecanismo de raciocínio eficiente em domínios nos quais a quantidade de conhecimento seja elevada. Como resposta final, temos a interface que se adapte ao tipo de utilizador e à situação em causa.

## **4.3. Redes Neurais Artificiais**

### **4.3.1. Introdução**

Nos últimos 10 a 15 anos, registou-se uma enorme atividade na área da computação. Esta área refere-se a um conjunto de técnicas úteis no tratamento da informação necessária para os sistemas inteligentes.

As RNA surgiram como um forte complemento aos sistemas computacionais. A investigação nesta área teve origem com as pesquisas efetuadas por McCulloch e Pitts, em finais do ano 1940 [83] e teve como ponto de partida o conhecimento até então obtido, sobre o funcionamento do sistema nervoso humano.

Com as plataformas de computação mais poderosas, capazes de apoiar as experiências com redes neuronais, esta técnica sofreu grandes avanços tecnológicos, sendo cada vez mais utilizada no conjunto de trabalhos de investigação e de experimentação [84].

Atualmente, já com algumas décadas de investigação, a área de RNA, que se dedica à construção de modelos artificiais simplificados dos neurónios e à sua utilização em conjuntos por forma e emular tarefas que o cérebro humano desempenha, constitui um universo tão

vasto, que é difícil ter uma visão completa, estando a sua aplicação espalhada por um vasto leque de valências científicas.

As RNA, também designadas por *sistemas conexionistas*, apresentam-se como modelos simplificados do sistema nervoso central do ser humano. Representam uma estrutura extremamente interconectada de unidades computacionais, frequentemente designadas por neurónios e que apresentam capacidade de aprendizagem.

Eis uma definição de RNA vista como uma máquina adaptativa [85]:

Uma RNA é um processador eminentemente paralelo, composto por simples unidades de processamento, que possui uma propensão natural para armazenar conhecimento empírico e torná-lo acessível e direto ao utilizador. Assemelha-se ao comportamento do cérebro humano em dois aspetos:

- O conhecimento é adquirido a partir de um ambiente, através de um processo de aprendizagem.
- O conhecimento é armazenado nas conexões, também designadas por ligações ou sinapses, entre neurónios.

Durante o processo de aprendizagem, através de um algoritmo de aprendizagem ou de treino, a força (ou peso) das conexões é ajustada de forma a se atingir um desejado objetivo ou estado de conhecimento da rede. Embora seja esta a forma tradicional de construir uma RNA também é possível alterar a sua própria estrutura interna (ou topologia), à semelhança do que se passa no cérebro, onde neurónios podem morrer e novas sinapses (e mesmo neurónios) se podem desenvolver [85].

As RNA apresentam atualmente uma inspiração biológica remota nos neurónios que constituem o cérebro humano. As RNA utilizadas com objetivos de modelação de processos, são o resultado da pesquisa científica de várias décadas que sofreu avanços e recuos.

O sistema nervoso central dos animais recebe do exterior, armazena, processa e transmite informações ao exterior. A observação do desempenho que este apresenta tem revelado uma extraordinária capacidade para executar rápida e eficientemente tarefas de grande complexidade tais como o processamento em paralelo da informação, a memória associativa e a capacidade para classificar e generalizar conceitos. Estes fatos têm servido de motivação quer para o estudo detalhado da constituição do cérebro quer para a sua mimetização na conceção de sistemas com as capacidades atrás referidas e designadas por RNA. Desta forma, têm sido utilizadas na modelação de memória associativa, reconhecimento de padrões, representação de funções contínuas, previsão de séries temporais, otimização, etc [85]. No âmbito desta dissertação, utilizam-se as RNA de modo a apoiar o diagnóstico clínico do CP, prevendo com bastante sensibilidade se um determinado paciente deverá ser imediatamente encaminhado para a realização da biópsia protática ou então ser submetido a uma avaliação anual do seu estado de saúde.

Seguidamente são realçadas algumas das áreas onde as RNA são aplicadas [38]:

- Processos industriais, nomeadamente a robótica, aeroespacial, telecomunicações, eletrónica e automóvel;
- Medicina e Biomedicina;
- Reconhecimento de texto, imagem e voz;
- Economia, gestão e análise financeira;
- Entretenimento.

Do ponto de vista da topologia, existem dois tipos de RNA: com realimentação e sem realimentação. As redes do primeiro tipo serão também posteriormente abordadas. Sendo este trabalho relativo à aplicação médica, salienta-se a aplicação das RNA na Medicina, onde normalmente se procede à análise de células cancerígenas, análise de eletroencefalogramas e eletrocardiogramas, otimização do tempo de transplantes, redução da despesa hospitalar e melhoria da qualidade do mesmo.

### 4.3.2. Inspiração Biológica: O Cérebro Humano

A grande parte da investigação em RNA foi inspirada e influenciada pelos sistemas nervosos dos seres vivos, em específico do ser humano. Vários investigadores referem que as RNA oferecem a aproximação mais fidedigna para a construção de verdadeiros sistemas inteligentes, tendo a capacidade e habilidade para ultrapassar a explosão combinatoria associada à computação simbólica baseada em arquiteturas de *von Neumann* [86].

O sistema nervoso central alimenta uma forte base de sustentação a esta tese, já que o cérebro é uma estrutura altamente complexa, não linear e paralela. Apresenta a capacidade de organizar os seus constituintes, conhecidos por neurónios, de maneira a executarem certas tarefas complexas, de uma forma inatingível pelo computador mais potente até hoje concebido.

Apesar dos grandes avanços científicos, o conhecimento acerca do modo como o cérebro humano funciona está longe de estar finalizado. No entanto, alguns fatos importantes são já conhecidos. Quando alguém nasce, o seu cérebro apresenta-se já com uma estrutura fortemente coesa, com capacidade de aprender através da experiência. Este conhecimento evolui em função do tempo, apresentando-se com um desenvolvimento mais acentuado nos primeiros dois anos de vida. Em termos de velocidade de processamento, um neurónio é cerca de 5 a 6 vezes mais lento do que uma porta lógica de silício. Todavia, o cérebro ultrapassa esta lentidão utilizando uma estrutura maciçamente paralela. Estima-se que o córtex humano possui cerca de 10 mil milhões de neurónios e 60 milhões de milhões de sinapses [85].

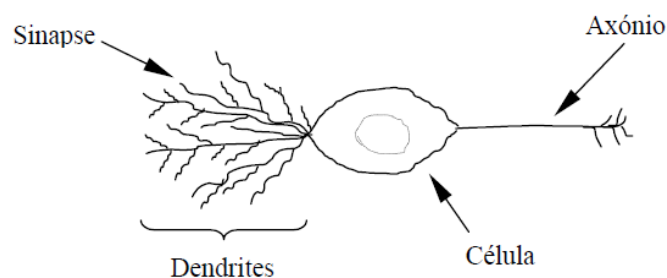


Figura 6 - Estrutura de um neurónio natural.

Um neurónio é uma célula complexa que responde a sinais eletroquímicos, sendo composto por um núcleo, por um corpo celular, por um numeroso conjunto de dendrites, entidades que recebem sinais de outros neurónios via sinapses. São também constituídos por um axónio, que transmite um estímulo a outros neurónios, através das já referidas sinapses. Um único neurónio pode estar ligado a centenas ou mesmo dezenas de milhares de neurónios. Num cérebro existem estruturas anatómicas de pequena, média e alta complexidade com diferentes funções, sendo possíveis parcerias entre eles.

### 4.3.3. Benefícios das Redes Neurais Artificiais

O poder computacional de uma RNA fundamenta-se basicamente em dois aspetos: numa topologia que premeia o paralelismo, e por outro lado, na sua capacidade de aprendizagem e generalização, isto é, apresentar a habilidade de responder adequadamente a novas situações com base em experiências passadas. Desta forma, são estas duas características que tornam possível a resolução de problemas, que de outra forma seriam intratáveis. Isto não quer dizer que as RNA sejam caixas mágicas que consigam por si dar resposta a qualquer problema. Convém, ainda, reconhecer-se que ainda se está muito longe de atingir uma arquitetura que mimetize o cérebro humano [85].

As RNA apresentam características únicas, que não se encontram noutros mecanismos ou técnicas [85-87]:

- **Aprendizagem e generalização**, conseguindo descrever o todo a partir de algumas partes, constituindo-se como formas eficientes de aprendizagem e armazenamento de conhecimento;
- **Processamento maciçamente paralelo**, permitindo que tarefas complexas sejam realizadas num curto espaço de tempo;
- **Transparência**, podendo ser vistas como uma caixa negra que transforma vetores de entrada em vetores de saída, via uma função desconhecida;

- **Não linearidade**, atendendo a que muitos dos problemas reais a equacionar e resolver são de natureza não linear;
- **Adaptabilidade**, podendo adaptar a sua topologia de acordo com mudanças do ambiente;
- **Robustez e degradação**, permitindo processarem o ruído ou informação incompleta de forma eficiente, assim como sendo capazes de manter o seu desempenho quando há desativação de algumas das suas conexões ou nodos;
- **Flexibilidade**, com um grande domínio de aplicabilidade.

Finalmente é importante referir que apesar do fato das RNA partilharem muitas das características com o cérebro humano, são carentes relativamente a outras, como o esquecimento.

### 4.3.4. Caracterização das Redes Neurais Artificiais

Tal como ocorre na natureza, a função das RNA é largamente determinada pelas conexões entre os vários elementos. Poderá treinar-se uma RNA de forma a melhorar uma função em particular, ajustando os valores das conexões (pesos) entre elementos.

Normalmente, as RNA são ajustadas, ou treinadas, de maneira a que uma entrada em particular nos conduza a uma saída específica.

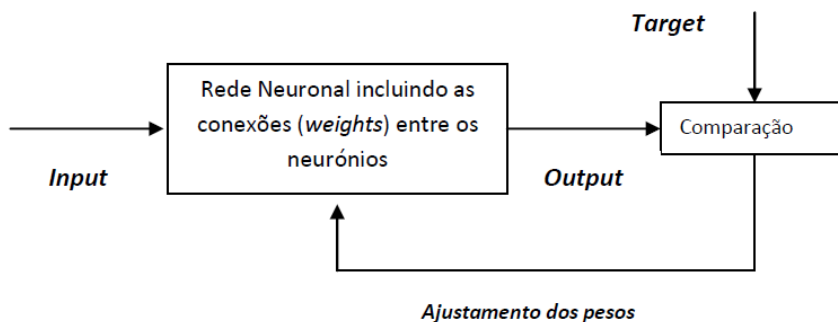


Figura 7 - Funcionamento genérico de uma Rede Neuronal Artificial [88].

A Figura 7 ilustra o funcionamento genérico de uma RNA, baseado na comparação da saída (*output*) com o resultado (*target*), até que ocorra a correspondência entre a saída e o resultado. Tipicamente, são muitos utilizados os pares *input/target* nesta aprendizagem supervisionada, de forma a treinar a rede.

### 4.3.4.1. Modelo do Neurónio

- **Neurónio Simples**, apresentando apenas uma entrada escalar.

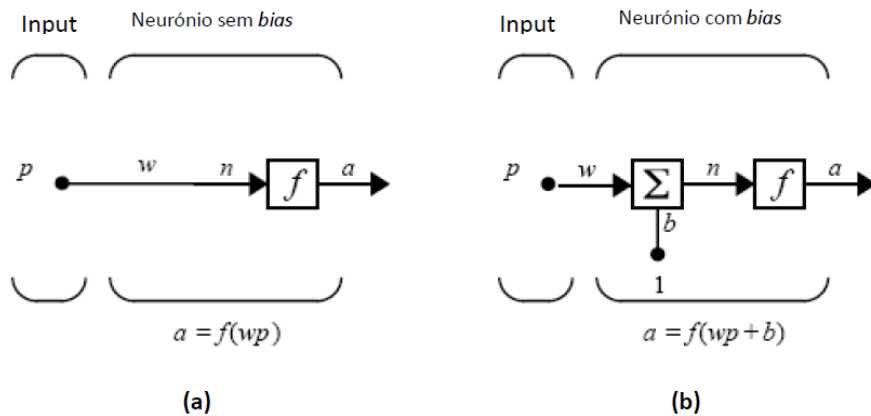


Figura 8 - Neurónio simples [88].

Na Figura 8 a), o neurónio apresenta uma entrada escalar  $p$  que é transmitida através de uma conexão que multiplica a sua força pelo peso escalar  $w$ , de forma a originar o produto  $wp$ , também escalar. Aqui o peso da entrada  $wp$  será o único argumento da função de transferência  $f$ , o qual produz uma saída escalar  $a$ .

Pelo contrário, na Figura 8 b) o neurónio já apresenta um deslocamento (*bias*) escalar,  $b$ , representando este parâmetro uma simples adição ao produto  $wp$ , sendo desta forma equiparável ao peso, exceto no valor constante da entrada que é 1.

A função de entrada  $n$ , é o somatório do valor do peso da entrada  $wp$  com o deslocamento,  $b$ . Este somatório é o argumento da função de transferência  $f$ . Esta função de transferência, poderá ser de diferentes tipos, conforme a seguir descrito, retirando o argumento  $n$  de forma a produzir uma saída  $a$ . De realçar que tanto o parâmetro  $w$  como  $b$ , são escalares e ajustáveis.

A ideia central das RNA é que os parâmetros acima referidos poderão ser regulados e ajustados para que a rede exiba o comportamento desejado [88].

### 4.3.4.2. Funções de Transferência

Seguidamente apresentam-se as funções de transferência mais comuns na implementação de RNA. Muitas outras existem e têm relevância dependendo da sua aplicação prática. Mais detalhes sobre funções de transferência podem ser encontrados em [88].

### 1. Função de transferência linear (*purelin*)

A função de transferência *linear* calcula a saída do neurônio através do simples retorno do valor que passou pela mesma.

$$a = \text{purelin}(n) = \text{purelin}(Wp + b) = Wp + b \quad (1)$$

Este neurônio poderá ser treinado de modo a aprender um conjunto de funções das suas entradas, ou então de modo a encontrar uma aproximação linear para uma função não-linear. Uma rede linear não poderá ser construída de modo a realizar processos computacionais não lineares.

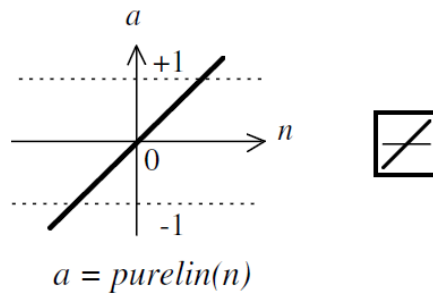


Figura 9 - Função de transferência linear (*purelin*) [88].

### 2. Função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*)

A função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*) ilustrada na Figura 10 retira a entrada que poderá assumir qualquer valor entre mais e menos infinito, e impõe a saída para valores de 0 a 1.

Este tipo de função de transferência é normalmente usado em redes *backpropagation*, já que é diferenciável.

$$a = \text{logsig}(n) = \text{logsig}(Wp + b) = \frac{1}{1 + e^{-a(Wp - b)}} \quad (2)$$

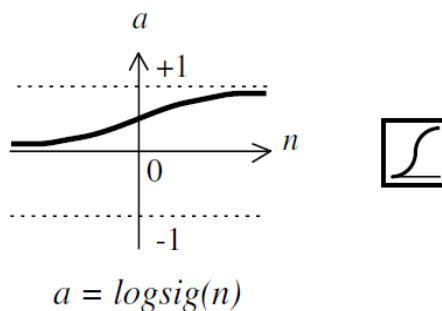


Figura 10 - Função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*) [88].

### 3. Função de transferência sigmóide tangente hiperbólica (*tansig*)

A função de transferência sigmóide tangente hiperbólica (*tansig*) ilustrada na Figura 10 é bastante utilizada em problemas de classificação, devido ao fato de em situações práticas, a função acelerar a convergência do algoritmo de treino da RNA.

$$a = \text{tansig}(n) = \text{tansig}(Wp + b) = \frac{2}{(1 + e^{-2(Wp+b)}) - 1} \quad (3)$$

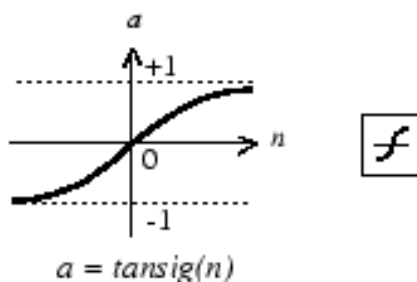


Figura 11 - Função de transferência sigmóide tangente hiperbólica (*tansig*).

### 4.3.5. Classificação de RNA quanto à arquitetura

As RNA classificam-se no que toca à sua arquitetura como sem realimentação (*Feedforward Neural Networks - FNN*) ou com realimentação. As primeiras são redes constituídas habitualmente por elementos base iguais, os neurónios, que estão dispostos em camadas e ligados para que o sinal flua da entrada para a saída sem realimentação e sem ligações laterais.

Numa RNA é habitual agruparem-se os elementos em camadas. A notação geralmente mais utilizada é designada por camada de entrada o conjunto das entradas sem neurónios, por camada escondida a camada cujas saídas não estão acessíveis diretamente e por camada de saída, a camada em que os neurónios estão diretamente ligados às saídas da RNA.

A entrada unitária é habitualmente designada por entrada de deslocamento das funções de transferência e não é usada geralmente nas designações da arquitetura da rede. Deve-se referir-se que não existe limite para o número de camadas escondidas. A limitação irá depender da capacidade computacional disponível.

Um neurónio genérico implementa a função:

$$y = F(\sum_{i=1}^n I_i w_i) \quad (4)$$

onde  $I_i$  representa a  $i$ -ésima entrada e  $w_i$  o peso correspondente e  $F$  representa a função de transferência que deve ser diferenciável ou não diferenciável apenas num conjunto finito de pontos. Na Equação 4 a entrada de deslocamento encontra-se englobada em  $I_i$ .

Alguns exemplos de funções frequentemente utilizadas em RNA foram descritos no ponto anterior. Numa grande parte das aplicações, a função de transferência dos neurónios da camada de saída é uma função linear por permitir que sejam obtidos valores finais numa gama não circunscrita [89].

Todas as funções apresentadas, com exceção da linear, incluem algum tipo de não linearidade.

Este tipo de RNA, no seu todo, implementa a função:

$$y = F(\sum_{j=1}^{nn} w'_{ji} f_j(\sum_{i=1}^{ne} w_{ij} I_i)) \quad (5)$$

onde  $nn$  representa o número de neurónios da camada escondida e  $ne$  representa o número de entradas.

Trata-se de uma função composta de produtos e somas, onde cada ligação está associada um peso, cujo principal mérito provém da capacidade de aproximar funções. Como foi demonstrado em [90] as RNA podem aproximar qualquer função com a precisão pretendida, desde que disponham do número de neurónios necessários. O fato das funções utilizadas não serem lineares facilita o seu uso para a aproximação de funções não-lineares.

Na grande maioria das implementações utilizam-se RNA com apenas uma camada escondida [90].

As RNA com realimentação são aquelas que incluem, pelo menos, uma ligação de uma camada mais próxima da saída para uma camada menos próxima da saída ou uma ligação entre neurónios da mesma camada. A *Figura 12* contém um exemplo de uma RNA de uma camada escondida com realimentação.

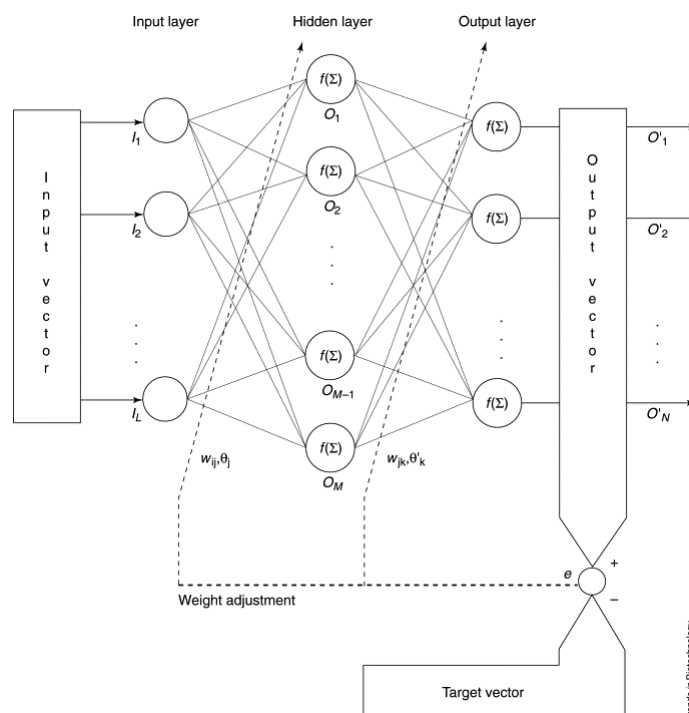


Figura 12 - Exemplo de Rede Neuronal Artificial com realimentação [91].

Este tipo de RNA necessita de métodos de aprendizagem mais complexos do que os que são utilizados para RNA sem realimentação.

Será deveras importante referir a existência de outros tipos de RNA. A

Tabela 2 apresenta de forma resumida e necessariamente não exaustiva, alguns tipos de RNA. Nesta tabela, RBF significa *Radial Basis Function* e ART representa *Adaptive Resonance Theory*. As redes de Hopfield e Boltzmann devem os seus nomes aos investigadores que iniciaram o seu estudo. Esta tabela apresenta informação relativa às funções de transferência, tipo de ligações existentes na estrutura destas RNA e tipo de mecanismo de aprendizagem. Este último parâmetro é designado por supervisionado quando existem exemplos da saída pretendida para a RNA que podem ser usados para verificar se ela está a desempenhar a função pretendida, e por não supervisionado quando se verifica ausência desses exemplos. Neste último caso a aprendizagem é feita apenas com base nas entradas.

Tabela 2 - Tipos de Redes Neurais Artificiais [88].

Tipo de Rede	Função de transferência	Mecanismo de Aprendizagem	Ligações
RBF	Gaussiana e Linear	Supervisionado	Multicamada sem realimentação
Hopfield	Sigmoid e Hard-Limit	Supervisionado ou não supervisionado	Realimentada
Boltzmann	Probabilística	Estocástico	Realimentada
ART	Sinal máximo	Competitivo	Realimentada

### 4.3.6. Algoritmos de Treino

Se a RNA é um aproximador universal, coloca-se a questão de como é efetuado o ajuste dos parâmetros que permitem essa aproximação.

Os parâmetros em causa são os pesos que estão associados a cada ligação e ao processo de ajuste dos mesmos é vulgar designar-se por treino. O treino é um processo iterativo em que após cada alteração dos pesos, é avaliado o desempenho do novo conjunto e se procura uma nova solução, caso a atual não seja ainda satisfatória. Alguns destes processos ou algoritmos foram desenvolvidos especificamente para as RNA, *Backpropagation*, e outros foram adaptados, tais como por exemplo, os métodos dos *Mínimos quadrados* e de *Levenberg-Marquardt*.

Antes de iniciar o processo de treino é necessário dispor de informação sobre o sistema que se pretende modelar. Essa informação pode existir de uma forma qualitativa ou quantitativa.

Associado aos processos de treino existe a necessidade de avaliar a qualidade da solução encontrada, muitas vezes mesmo durante o treino. Nos casos que serão descritos a avaliação será feita com base no Erro Quadrático (EQ) ou no Erro Quadrático Médio (EQM)<sup>1</sup>. Considerando um sistema de uma única saída e várias entradas (MISO - *Multi Input Single Output*), por uma questão de simplicidade, embora sem perda de generalidade, poderá escrever-se:

$$EQ = \sum_{i=1}^N (o - y)^2 \quad (6)$$

$$EQM = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (o - y)^2 \quad (7)$$

onde  $o$  é a saída pretendida (real),  $y$  é a saída obtida com a RNA e  $N$  o número de pontos utilizados.

Os algoritmos de treino utilizados em RNA podem-se dividir consoante o tipo de procura da melhor solução, ou seja, se utilizam ou não derivadas no seu processo de otimização. No caso do algoritmos de treino cujo processo de otimização é baseado no cálculo das derivadas, encontram-se o: *Backpropagation*, *Newton*, *Quasi-Newton*, *Gauss-Newton* e *Levenberg-Marquardt* [43].

Partindo de uma função qualquer  $F(x)$  de que são exemplos as funções descritas pelas *Equações 6* ou *7*, usada como índice de performance (IP), pretende-se otimizar um comportamento, o que normalmente se traduz por minimizar o IP. As técnicas de otimização descritas aqui pressupõem que não existe uma forma analítica de determinar o(s) mínimo(s) do IP pelo que se torna necessário recorrer a uma forma iterativa de procura ou simplesmente tentar obter uma aproximação para esse mínimo.

De forma genérica, partindo de uma estimativa inicial  $x_0$  e atualizando-a em cada iteração de acordo com uma equação da forma:

$$x_{k+1} = x_k + a_k \cdot p_k \quad (8)$$

ou,

$$\Delta x_k = (x_{k+1} - x_k) = a_k \cdot p_k \quad (9)$$

onde  $k$  representa o índice de iteração,  $p_k$  representa uma direção de procura e  $a_k$  a taxa de aprendizagem que determina o comprimento do passo dado em cada iteração.

A escolha de  $p_k$  é o fator que distingue os algoritmos que serão apresentados (com exceção do *Backpropagation*).

---

<sup>1</sup> Em rigor, o EQM é  $E[(o-y)^2]$ . Para  $N$  constante não há diferença entre os mínimos das *Equações 6* e *7*.

O algoritmo de Backpropagation é de facto, a forma de relacionar o erro na saída de uma RNA com a correção que deve ser efetuada em cada peso, sendo independente da direção de procura escolhida, ou seja, este algoritmo é essencialmente a regra de derivação em cadeia que relaciona o erro na saída da RNA com a mudança que deve ser efetuada no peso.

Este é então um processo de propagar o erro em sentido inverso: da saída para a entrada. É utilizado por todos os algoritmos quando aplicados a RNA uma vez que é necessário conhecer o valor do erro à saída de cada neurónio para poder alterar os pesos relativos a esse neurónio.

Em cada iteração quando se atualiza o valor de  $x_{k+1}$ , o objetivo é, para o caso das *Equações 6 e 7*, obter um valor do IP mais baixo do que o da iteração precedente:

$$F(x_{k+1}) < F(x_k) \quad (10)$$

O método de Newton permite sempre encontrar um mínimo para funções quadráticas numa só iteração. Se a função não for quadrática a convergência será mais lenta, não existindo garantia de convergência [89].

Os algoritmos de *Gauss-Newton* e *Levenberg-Marquardt* são variações de método de Newton, que foi criado para minimizar funções que são somas de quadrados de outras funções não lineares.

Considerando novamente uma função  $F(x)$  assim como o IP que se pretende minimizar, mas partindo do pressuposto que se trate de um somatório de funções quadráticas, como será o caso das *Equações 6 e 7*, quando a função a minimizar corresponder à saída de um sistema do tipo MISO, a saída será expressa em forma vetorial e  $F(x)$  será:

$$F(x) = \sum_{i=1}^N v_i^2(x) \quad (11)$$

onde  $v_i(x) = 0_i - y_i$ .

O  $j$ -ésimo elemento do gradiente será:

$$G(x)_j = 2 \cdot \sum_{i=1}^N v_i(x) \cdot \frac{\partial v_i(x)}{\partial x_j} \quad (12)$$

portanto o gradiente pode ser escrito matricialmente da seguinte forma:

$$G(x) = 2 \cdot J^T(x) \cdot v(x) \quad (13)$$

onde  $J(x)$  representa a matriz Jacobiana.

No método de Newton é usada a matriz Hessiana para o cálculo do gradiente. O seu  $k, j$ -ésimo elemento (linha  $k$ , coluna  $j$ ) para funções quadráticas poderá ser expresso do seguinte modo:

$$H(x)_{k,j} = 2 \cdot \sum_{i=1}^N \left[ \frac{\partial v_i(x)}{\partial x_k} \cdot \frac{\partial v_i(x)}{\partial x_j} + v_i(x) \cdot \frac{\partial^2 v_i(x)}{\partial x_k \partial x_j} \right] \quad (14)$$

A matriz Hessiana expressa em forma matricial é:

$$H(x) = 2 \cdot J^T(x) \cdot J(x) + 2 \cdot S(x) \quad (15)$$

onde,

$$S(x) = \sum_{i=1}^N v_i(x) \cdot \frac{\partial^2 v_i(x)}{\partial x_k \partial x_j} \quad (16)$$

se for assumido que  $S(x)$  é pequeno comparativamente ao primeiro termo da matriz Hessiana, é possível aproximar a matriz Hessiana pela seguinte expressão:

$$H(x) \approx 2 \cdot J^T(x) \cdot J(x) \quad (17)$$

$$\Delta x_k = -H(x, k)^{-1} \cdot G(x, k) \quad (18)$$

Substituindo esta expressão e a *Equação 13* na *Equação 18*, obtém-se o algoritmo de *Gauss-Newton*:

$$\Delta x_k = -[2 \cdot J^T(x_k) \cdot J(x_k)]^{-1} \cdot 2 \cdot J^T(x_k) \cdot v(x_k) \quad (19)$$

Uma limitação que pode surgir com este método é que a aproximação da matriz Hessiana pode não ser invertível. Uma solução possível é utilizar uma aproximação diferente:

$$H_m(x) = H(x) + \mu \cdot I \quad (20)$$

onde  $I$  é a matriz identidade e  $\mu$  um valor tal que torne a matriz  $H_m(x)$  definida positiva e portanto invertível e  $H_m(x)$  é a matriz Hessiana modificada. Esta alteração corresponde ao algoritmo de *Levenberg-Marquardt* que pode ser expresso pela equação:

$$\Delta x_k = -[2 \cdot J^T(x_k) \cdot J(x_k) + \mu_k I]^{-1} \cdot 2 \cdot J^T(x_k) \cdot v(x_k) \quad (21)$$

O parâmetro  $\mu$  ou  $\mu_k$ , para indicar que o seu valor não é necessariamente fixo, desempenha um papel extremamente importante no funcionamento do algoritmo de *Levenberg-Marquardt*. Não só garante a estabilidade do algoritmo como determina a velocidade de convergência do algoritmo.

Uma importante característica do algoritmo de *Levenberg-Marquardt* é o facto de a partir do parâmetro  $\mu_k$  (o qual poderá variar a cada iteração) ser possível modificar o seu comportamento.

#### 4.4. Nota conclusiva

Neste capítulo foram abordados os SP, assim como a sua base originária, nomeadamente a IA. Foram realçados alguns SP que tiveram êxito na prática clínica assim como as técnicas para a construção dos mesmos, dando ênfase às RNA. Desta forma, procedeu-se à caracterização destas nomeadamente a classificação quanto à arquitetura de redes, mais propriamente com ou sem realimentação. Foram ainda citadas as várias funções de transferência mais usadas na implementação de RNA assim como foram apresentados os vários algoritmos de treino como o *Backpropagation*, *Newton*, *Gauss-Newton* e *Levenberg-Marquardt*. Foram também discutidas outros tipos de RNA que se poderão implementar.



# Formulação do SP de Apoio ao Diagnóstico clínico do Carcinoma da Próstata

## 5.1. Metodologia

Neste trabalho é desenvolvido um SP com base na implementação de uma RNA, de modo a atuar como um sistema de auxílio à decisão médica. Os motivos que levaram à escolha da técnica de uma RNA foram os seguintes:

- A possibilidade de trabalhar com incertezas, pois nos problemas médicos muitas vezes existem condições em que não se tem a certeza sobre o diagnóstico correto ou sobre a melhor forma de tratamento para uma determinada doença;
- A construção de um SP poderá ser feita recorrendo à implementação de uma RNA. Esta estratégia surge como consequência da existência de bases de dados e conhecimento específico de aprendizagem para a RNA;
- Facilidade de apresentação do funcionamento da RNA ao pessoal médico. Esta solução possibilita aos profissionais uma visão mais intuitiva do funcionamento do sistema sem lhes requerer um conhecimento técnico/científico ao nível da construção da RNA.

## 5.2. Escolha do problema médico

As duas principais questões a serem respondidas na fase inicial da construção de um SP de apoio à decisão médica são a técnica utilizada para a construção e o problema médico a ser modelado. A técnica utilizada, introduzida anteriormente no Capítulo 4, foi uma RNA. A escolha do problema médico é necessária devido à impossibilidade prática de se construir um único sistema que possa ser utilizado em todos os problemas médicos existentes. Esta foi feita a partir de considerações sobre a vantagem de se construir um SP modelando o problema e também sobre benefícios que um sistema traria à área médica.

Como já foi citado e referenciado nos capítulos anteriores, este trabalho propôs a criação de um SP que auxiliasse o médico especialista no diagnóstico do CP.

### **5.3. Tipo de estudo**

O trabalho experimental desta pesquisa consistiu na pesquisa bibliográfica e várias entrevistas a profissionais de saúde de modo a avaliar os vários parâmetros a serem abordados para a construção da RNA. Seguidamente procedeu-se à avaliação das variáveis de entrada e de saída da RNA de maneira a que a mesma fornecesse uma resposta concreta e aceite como válida na comunidade médica. Para obter tal resultado, foi necessária a introdução de diagnósticos reais na RNA, para que a mesma integrasse um processo de aprendizagem o mais fiável e fidedigno possível. Desta forma, foram requisitados diagnósticos de pacientes no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) no concelho da Covilhã num período de 3 anos, mais propriamente entre 2008 e 2010. Convém salientar que o pedido foi aprovado pela Comissão de Ética do mesmo hospital (ver Anexo I).

### **5.4. Amostra da população**

A amostra da população deste estudo é constituída 292 pacientes (N = 292) do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 48 e os 101 anos.

Como critério foram apenas incluídos os pacientes que apresentassem diagnósticos completos relativamente a valores de colheita de PSA Total (ng/mL), PSA livre (ng/mL), %PSA livre/PSA Total, volume prostático (cm<sup>3</sup>), densidade (ng/mL/cm<sup>3</sup>) e informação do exame retal digital (suspeito ou não). De salientar o fato de todos os pacientes analisados não terem sido submetidos a qualquer intervenção cirúrgica à próstata. Para tal, apenas foram inseridos neste estudo os doentes que, após entrada na urgência geral ou numa consulta do médico de família, apresentavam sintomas declarativos de CP ou HPB, já descritos nos capítulos anteriores.

Tal como foi referido nos capítulos anteriores, a raça de uma determinada pessoa pode influenciar indiretamente o diagnóstico médico, já que constitui uma variável qualitativa para o rastreio do CP. Desta forma, para este estudo não foi considerada tal variável pois a população de estudo não continha nenhum paciente de raça negra.

A aquisição destes dados foi realizada no Centro Hospitalar Cova da Beira no concelho da Covilhã onde os 292 pacientes foram internados após se ter verificado valores de PSA Total alterados nas primeiras consultas e sintomas obstrutivos mictórios.

#### **5.4.1. Caracterização geral da amostra**

A amostra da população analisada neste estudo consiste num grupo de 292 pacientes do sexo masculino com uma idade média de 77 anos, num intervalo de idades compreendidas entre os 48 e os 101 anos. Todos os 292 indivíduos estiveram internados no CHCB entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2010.

Dentro dos 292 pacientes, após submetidos a biópsia prostática, foram detetados 130 casos de CP (45%), sendo que os restantes 162 apresentavam situações benignas (55%), tal como ilustra a Figura 13.

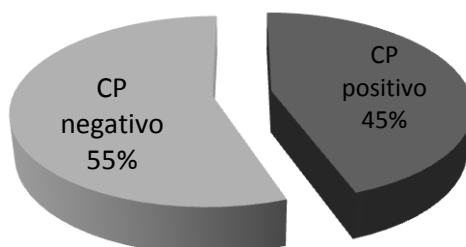


Figura 13 - Resultados em termos percentuais da biópsia prostática.

O valor mínimo de PSA Total apresentado pela amostra foi de 0,17 ng/mL, sendo que o valor mais elevado registado se fixava nos 49,96 ng/mL. O valor médio de PSA Total da amostra foi de 12,92 ng/mL.

Tabela 3 - Relação entre valores da idade e do volume prostático da amostra total de pacientes

	Idade		Volume (cm <sup>3</sup> )	
	CP	BPH	CP	BPH
Média	81	74	47	55
Mínimo-Máximo	48-101	48-94	15-102	17-150

Analisando a tabela 3, dos 130 pacientes aos quais foi detetado CP, a média da idade é de 81 anos, com um volume prostático médio de 47 cm<sup>3</sup>. Por outro lado, os restantes 162 pacientes sugestivos de HPB apresentam uma média de idades de 74 anos, apresentando 55 cm<sup>3</sup> de volume prostático médio.

Tabela 4 - Número de pacientes, valor médio PSA Total e número de carcinomas da próstata por cada faixa etária

Faixa Etária	Nº pacientes (%)	Valor médio PSA Total	Nº Pacientes com CP (%)
40-49	3(1)	8.07	1(0.8)
50-59	6(2)	3.51	0
60-69	49(16.8)	8.6	10(7.7)
70-79	110(37.7)	12.4	45(34.6)
>80	124(42.5)	15.6	74(56.9)

Sob o ponto de vista dos diferentes grupos etários analisados, é a partir dos 80 anos que se regista a maior percentagem de casos positivos para a doença, correspondendo a 56,9% do número total de carcinomas registados (tabela 4). É na faixa dos homens mais jovens, entre os 40 e os 49 anos, que se verifica a percentagem mais baixa de casos registados, correspondendo a 0,8% dos carcinomas.

A análise de cada faixa etária independentemente permite verificar que as percentagens mais elevadas de CP se fixam nas faixas etárias mais elevadas, assim como o valor médio de PSA Total.

Tal como é ilustrado na Figura 14, dos indivíduos com valores de PSA Total inferior a 4 ng/mL, 8,5% apresentavam neoplasia da próstata, sendo que na gama de valores de PSA Total entre 4 e 10 ng/mL cerca de 24,6% apresentavam a doença. Para os pacientes com valores de PSA Total superior a 10 ng/mL, 67% das biópsias (que se traduzem em 87 pacientes) forneceram resultado positivo para o CP (ver Figura 14).

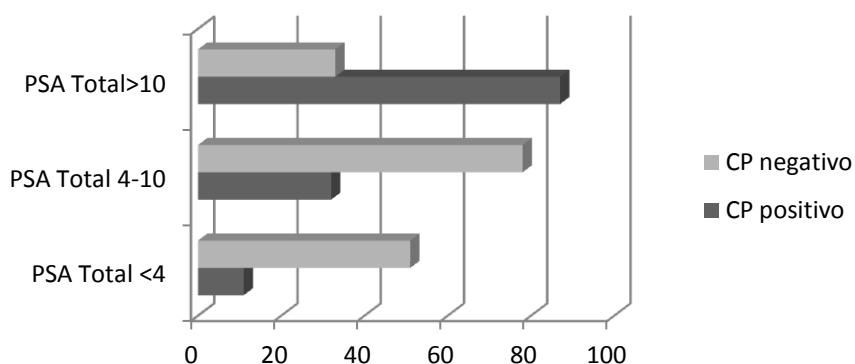


Figura 14 - Relação entre zona de valores de PSA Total (ng/mL) e o resultado da biópsia.

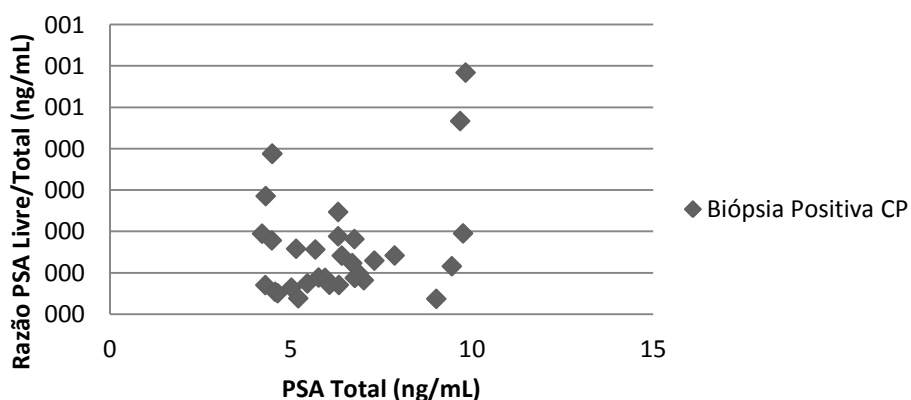


Figura 15 - Distribuição dos valores da relação PSA Livre/ PSA Total em função do PSA Total [4-10] ng/mL.

Fazendo a triagem de biópsias positivas para valores de PSA Total compreendidos entre os 4 e os 10 ng/mL, verifica-se que os valores da relação PSA Livre/PSA Total (ng/mL) situam-se maioritariamente entre os 0,5 e os 0,20 ng/mL. Desta forma, conforme cita o estudo [40], observa-se que esta relação pode auxiliar na diferenciação entre casos malignos e benignos, já que valores da mesma relação inferiores a 0,2 ng/mL sugerem a presença de CP. (Figura 15).

Quanto à percentagem de PSA livre, verifica-se que os indivíduos que obtiveram biópsia positiva para o CP, a maioria (35%) apresenta uma percentagem de PSA livre inferior a 10%. (Figura 16)

### Biópsia Positiva - % PSA livre

■ PSA Livre <10 %   ■ PSA Livre 10 - 15%   ■ PSA Livre 15 - 20 %  
 ■ PSA Livre 20 - 25 %   ■ PSA Livre 25 - 30 %   ■ PSA Livre >30 %

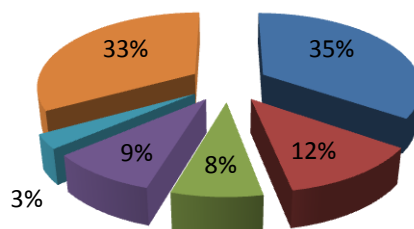


Figura 16 - Percentagens de PSA Livre nos casos de biópsia positiva

Quanto ao estudo da densidade, resultado do quociente entre o PSA Total (ng/mL) e o volume prostático ( $\text{cm}^3$ ), a população apresentava uma média de  $0,26 \text{ ng/mL/cm}^3$ , apresentando valores entre os  $0,01 \text{ ng/mL/cm}^3$  e  $1,00 \text{ ng/mL/cm}^3$ .

Analisando os 130 pacientes que obtiveram biópsia positiva para o CP, 90% dos mesmos apresentavam uma densidade superior a  $0,20 \text{ ng/mL/cm}^3$ . Pelo contrário, entre os 162 doentes sugestivos de HPB, 98,8% apresentava um valor de densidade inferior a  $0,20 \text{ ng/mL/cm}^3$ . Desta forma, através da análise da densidade pode-se adiantar que a mesma falhou aproximadamente em 5% da diferenciação entre casos malignos de benignos. Para concluir, parece ser deveras importante considerar esta variável, já que permite diferenciar com uma certa sensibilidade casos de CP e HPB [42].

Referenciadas as variáveis de estudo relativas à população, pode-se constatar que as mesmas seguem a tendência dos vários estudos existentes já referenciados.

## 5.5. Aquisição dos dados

Para o desenvolvimento da RNA proposta neste trabalho e de modo a garantir uma resposta válida e aceite na comunidade médica, foi necessária a aquisição de dados de forma a efetuar o treino da RNA. Para tal, foram requisitados no CHCB todos os diagnósticos de neoplasias e hiperplasias da próstata compreendidos entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2010. Após validação da Comissão de Ética do referido hospital, foi disponibilizado pelo Gabinete de Gestão de Doentes, um ficheiro que continha os diagnósticos finais de todos os pacientes no período já referido, associado ao processo clínico de cada doente. Seguidamente procedeu-se à descodificação dos diagnósticos finais com base no *ICD9 - The International Classification of Diseases, 9th Revision*. Este sistema atribui a cada doença um código respetivo. Isto permite ao hospital melhorar e facilitar o processo de gestão dos doentes.

Posteriormente foram realizadas várias visitas ao hospital de forma a consultar cada processo individualmente, extraíndo os dados necessários para as entradas da RNA, assim como o resultado da biópsia. Foram apenas estudados os pacientes que continham os dados completos das recolhas de valores relativamente à idade, PSA Total (ng/mL), PSA livre (ng/mL), %PSA livre/PSA Total, volume prostático (cm<sup>3</sup>), densidade (ng/mL/cm<sup>3</sup>) e informação do exame retal digital. Os nomes dos pacientes foram omissos por questões de sigilo. É de salientar que a recolha dos valores na aplicação informática que o hospital dispõe, foi supervisionada pessoalmente pelo médico especialista.

## 5.6. Tratamento dos dados

Após a aquisição dos dados, foi realizado o tratamento dos mesmos com auxílio do programa *Microsoft Excel 2010* e às suas ferramentas estatísticas. Realizou-se a caracterização estatística da população analisando as variáveis já citadas e procedeu-se ao dimensionamento dos valores recolhidos para que estes fossem convertidos num formato que pudesse ser utilizado na construção da RNA. Este tipo de procedimento permite o treino da RNA mais eficiente, onde as entradas e saídas da RNA foram normalizadas para o intervalo (0 1) [92]:

$$X_n = \frac{(X - X_{min})}{(X_{max} - X_{min})} \quad (22)$$

onde  $X_n$  é o valor normalizado correspondente ao valor original  $X$ , e  $X_{min}$  e  $X_{max}$  são o valor mínimo e máximo entre o conjunto total de dados.

Com este procedimento foi possível a construção de duas matrizes a serem utilizadas pela RNA, a primeira que contém os dados relativos às entradas (idade, PSA Total (ng/mL), PSA Livre (ng/mL), %PSA Livre/PSA Total, volume prostático (cm<sup>3</sup>), densidade (ng/mL/cm<sup>3</sup>) e informação do exame retal digital) e a segunda respeitante à saída da mesma (biópsia positiva ou negativa para o CP).

## 5.7. Desenvolvimento da RNA

A obtenção do modelo estrutural da RNA, usando-se o conhecimento médico e fontes bibliográficas, visou identificar quais as informações relativas ao problema médico que poderiam ser representadas como parâmetros na rede, assim como as relações causais entre eles.

Numa primeira fase de desenvolvimento de uma RNA deve-se ter em consideração a topologia e arquitetura da mesma, o algoritmo de treino utilizado assim como os seus parâmetros. Quanto à arquitetura, pretende-se definir o número de camadas de neurónios que a rede pode apresentar, assim como o número de neurónios presentes nessas camadas. Após o treino, a RNA deve ser testada de modo a verificar-se se a rede originou resultados fiáveis e válidos.

## 5.8. Ferramenta para a criação e funcionamento da RNA

A implementação da RNA proposta nesta dissertação tem por base o uso da ferramenta computacional MATLAB R2011b e a sua Artificial Neural Networks toolbox. O software interativo MATLAB (MATrix LABORatory) destina-se ao cálculo numérico. O MATLAB possibilita a análise numérica, cálculo com matrizes, processamento de sinais e construção de gráficos. O programa dispõe de diversas extensões (denominadas toolboxes) dedicadas à aplicação e resolução de problemas específicos. Desta forma com o auxílio desta poderosa ferramenta, foi possível a construção da RNA com a finalidade de auxiliar o médico especialista no diagnóstico de CP.

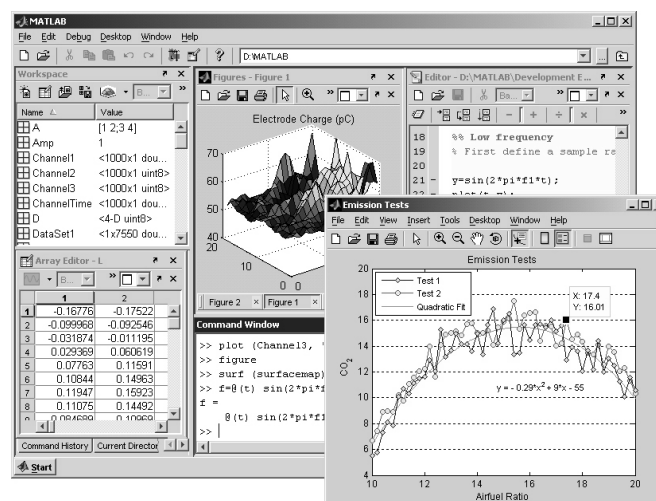


Figura 17 - Ilustração exemplificativa do MatLab [93].

## 5.9. Neural Network Toolbox

De forma a auxiliar a construção da RNA, o MATLAB dispõe de uma ferramenta que integra uma interface gráfica designada de *Neural Network Toolbox (nntool)* que disponibiliza ferramentas para o projeto, implementação, visualização e simulação de redes neuronais artificiais. Permite a criação de diferentes tipos de redes e contém funções que vão desde a implementação da arquitetura da rede, seleção das entradas e saídas, algoritmos de aprendizagem e treino, número de camadas, neurónios e respetivas funções de transferência.

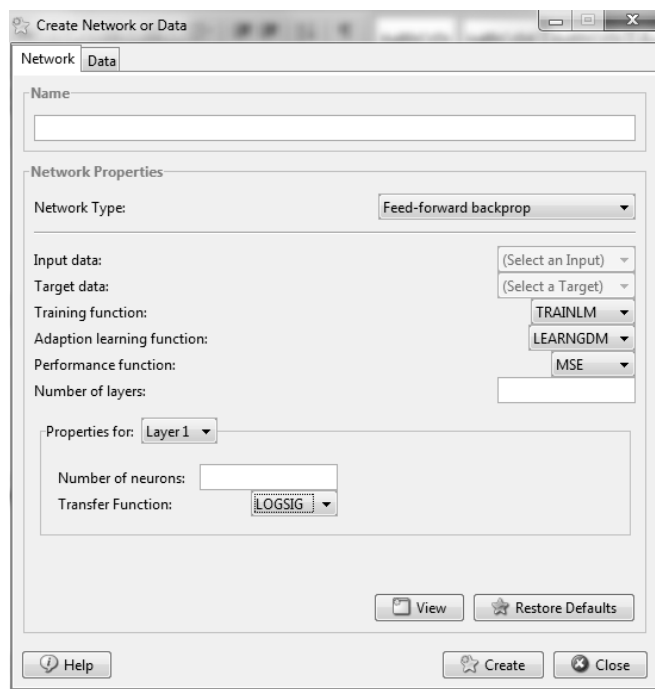


Figura 18 - Ilustração exemplificativa do *Neural Toolbox* - Matlab.

## 5.10. Topologia e Arquitetura da RNA

A topologia da RNA utilizada neste trabalho é a *Feedforward Backpropagation* com realimentação pois pretende-se obter a aproximação de um modelo não linear. A escolha da topologia é consequência da complexidade da área de aplicação em causa, obrigando o recurso a métodos de grande exigência no que diz respeito às respostas que a RNA deve fornecer.

O uso da topologia *feedforward* deve-se à arquitetura da rede contar com mais do que uma camada (*multilayered networks*) e oferece a possibilidade da RNA ser treinada através do algoritmo *backpropagation*. Como exemplo, ilustra-se na Figura 19 uma rede constituída por 3 camadas (duas camadas escondidas ou intermédias e uma camada de saída):

- 7 entradas à RNA (7 parâmetros analisados e estudados: idade, PSA Total (ng/mL), PSA Livre (ng/mL), %PSA Livre/PSA Total, volume prostático (cm<sup>3</sup>), densidade (ng/mL/cm<sup>3</sup>) e informação do exame retal digital);
- 2 camadas escondidas, a primeira com 50 neurónios e a segunda com 30 neurónios. As duas camadas utilizam igualmente a função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*);
- 1 camada de saída composta por 1 neurónio, com função de transferência linear (*purelin*).

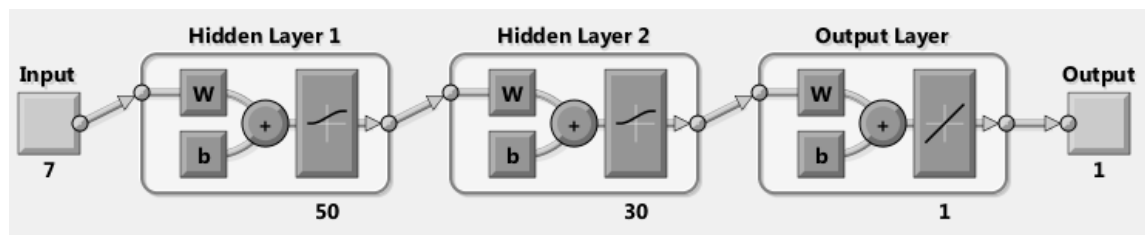


Figura 19 - Exemplo de estrutura de RNA onde  $W$  = peso e  $b$  = deslocamento (*bias*) - Matlab.

Os detalhes relativos à topologia, arquitetura e número de neurónios aplicados de cada camada são apresentados no capítulo seguinte onde se discute pormenorizadamente a RNA dedicada ao apoio ao diagnóstico do CP.

Foi definido somente 1 neurónio de classificação para a camada de saída. Pretende-se que a saída seja binária, isto é, 0 ou 1, respetivamente aconselhando a realização de biópsia pois os valores dos dados de entrada enquadram-se numa patologia de CP ou em caso contrário a indicação de que não é prevista a existência de CP, direcionando o paciente para uma avaliação anual. Todavia, a resposta da RNA irá variar entre 0 e 1. Após o treino da rede, as saídas que apresentem valores contidos no intervalo entre [0,5 - 1] são indicativas de situações benignas da próstata. Pelo contrário, valores entre [0 - 0,5] são sugestivos de CP. Tendo este trabalho o objetivo de diferenciar tais casos, pretende-se que os casos sugestivos de CP sejam imediatamente encaminhados para a realização de biópsia prostática e os casos de BPH sejam avaliados anualmente com base no valor do PSA Total (ng/mL). Esta razão prende-se com o fato da resposta da RNA influenciar ou não a decisão do médico. Em vez de evitar uma biópsia desnecessária, pretende-se que o paciente seja monitorizado relativamente à evolução anual do valor de PSA Total. Desta forma, valores normalmente superiores a 0,75 ng/mL/ano são sugestivos de CP [39].

De realçar que com o uso da representação binária na camada de saída, verificou-se o aumento da necessidade de neurónios nas camadas intermédias.

O processo de aprendizagem, resultante da escolha dos pesos e deslocamentos associados a cada neurónio, é realizado sob supervisão já que são conhecidas as respostas corretas correspondentes a um certo conjunto de dados de entrada (amostra da população

considerada). O recurso ao algoritmo *backpropagation* deve-se à necessidade de conhecer o valor do erro à saída de cada neurónio para posteriormente reajustar os pesos relativos a esse neurónio. De salientar o fato do erro ser propagado no sentido descendente através da rede de maneira a controlar o ajuste dos pesos [88].

Para o processo de treino da RNA, os dados de entrada foram aleatoriamente divididos em 3 conjuntos:

- Treino, que terá como finalidade o ajuste dos pesos e deslocamentos (70% dos 292 casos: 204 casos);
- Validação, a qual decide o término do processo de treino. É nesta fase que a RNA memoriza o conjunto de dados de treino (15% dos 292 casos: 44 casos).
- Teste, onde se mede a capacidade da rede originar resultados verdadeiros (15% dos 292 casos: 44 casos).

## 5.11. Algoritmo de Treino

Para a RNA proposta, utilizou-se o algoritmo de treino *Levenberg-Marquardt* face às suas características de elevada precisão e rápida taxa de aprendizagem (velocidade de convergência do processo iterativo de ajuste dos parâmetros da RNA, pesos e deslocamentos dos neurónios) [88].

O critério de paragem do processo iterativo faz uso do Erro Quadrático Médio (EQM) conforme definido na equação 23. Enquanto o seu valor não for inferior a  $1 \times 10^{-6}$ , isto é, enquanto a saída da rede diferir da saída real nesta proporção, o cálculo numérico iterativo da RNA continua ajustar os pesos e *bias* dos neurónios.

## 5.12. Avaliação do desempenho da RNA

Devido à inexistência de uma forma de se obter a arquitetura e topologia de uma RNA perfeita, foram desenvolvidas e comparadas diferentes propostas de arquiteturas, as quais se diferenciam na quantidade de camadas intermédias e respetivas quantidades de neurónios e suas funções de transferência. De realçar que todas as arquiteturas testadas tiveram como método de treino o algoritmo *Levenberg-Marquardt*. Para o treino de todas as RNA, número de iterações máximo foi fixo em 1000, onde a taxa de aprendizagem fixou-se no valor 0,001. Após o treino da RNA, procede-se à avaliação da mesma utilizando um conjunto de testes para determinar o desempenho da mesma com dados não previamente utilizados.

A avaliação do desempenho da RNA foi feito com recurso a 2 tipos de parâmetros, mais propriamente o Erro Quadrático Médio (EQM) e o Coeficiente de Regressão de Pearson (R).

### 5.12.1. Erro Quadrático Médio (EQM)

O desempenho da RNA foi observado com base no EQM, obtido pela média dos quadrados das diferenças entre a saída real e a saída prevista pela rede:

$$EQM = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (o - y)^2 \quad (23)$$

onde  $o$  é a saída pretendida (real),  $y$  é a saída obtida com a RNA e  $N$  o número de pontos utilizados. Valores iguais a zero indicam a inexistência de erro [92].

### 5.12.2. Coeficiente de Regressão de Pearson (R)

O coeficiente de regressão de Pearson mede o grau de associação linear entre 2 variáveis [94]. Desta forma, escolheu-se este parâmetro de modo correlacionar as saídas reais (correspondentes aos diagnósticos reais) com as saídas provenientes da RNA. O valor de  $R$  pode ser obtido através:

$$R = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n})} \sqrt{(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}} \quad (24)$$

onde na prática:

$0 \leq |R| \leq 0,5$  indica uma correlação fraca;

$0,8 \leq |R| \leq 1$  indica uma correlação forte.

## 5.13. Desenvolvimento de uma Interface Gráfica (Graphical User Interface)

Imediatamente após o desenvolvimento da RNA, procedeu-se à construção de uma interface gráfica que permite a interação com o seu utilizador, neste caso o profissional de saúde.

Para tal, recorreu-se novamente ao MATLAB o qual possui uma ferramenta que permite a construção de interfaces gráficas para que o utilizador possa interagir com o programa [88]. Foi requisito imediato uma interface muito intuitiva e de fácil utilização pois pressupõe-se o uso da mesma a todo o tipo de utilizadores, sendo eles possuidores ou não de conhecimentos informáticos.

A primeira etapa consistiu no desenho dos vários componentes que se pretende que façam parte da interface, mais propriamente a janela que contém os campos onde o utilizador insere os vários parâmetros de entrada, assim como o campo onde é apresentado o resultado do diagnóstico proveniente da rede. Finalizando a parte gráfica, é necessário ativar as devidas funções associadas a cada comando da interface.

Desta forma propôs-se a interface (Figura 20) criada com o *Graphical User Interface* do MATLAB para que o utilizador insira os vários parâmetros descritos anteriormente e obtenha o resultado da previsão do diagnóstico.

O processo de cálculo é feito com o recurso à simulação da RNA com os pesos e bias previamente ajustados, isto é, já treinada e testada anteriormente. Quando o utilizador insere os 7 parâmetros a serem estudados, estes vão ser simulados pela RNA a qual origina uma resposta entre 0 “Caso sugestivo de CP - aconselha-se a realização de biópsia prostática” e 1 “Caso sugestivo de HPB - recomenda-se avaliação anual de PSA Total (ng/mL)”.

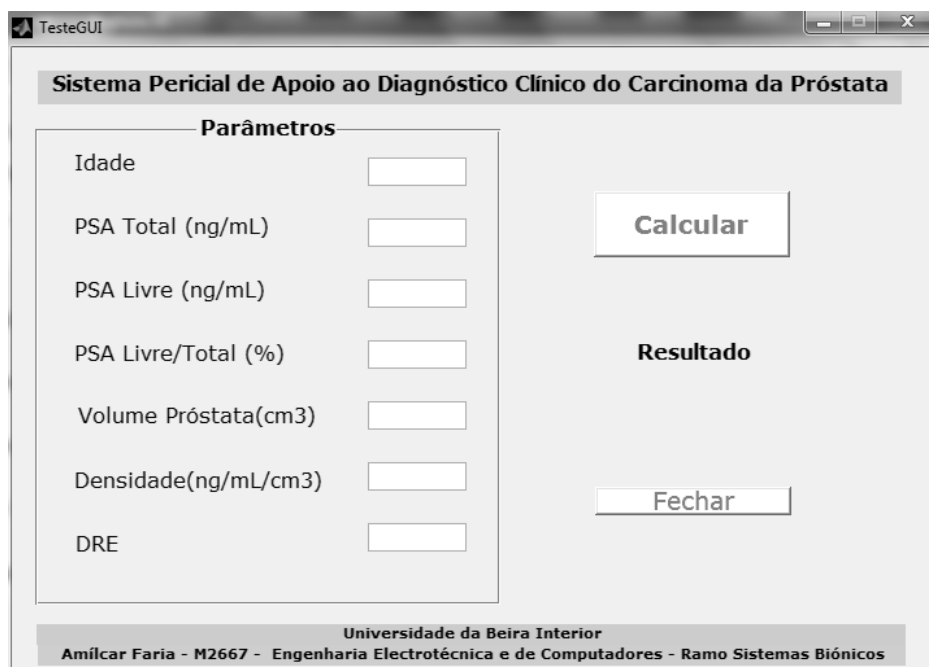


Figura 20 - Interface desenvolvida no *Graphical User Interface* - Matlab.

## 5.14. Nota Conclusiva

Neste capítulo procedeu-se à proposta de desenvolvimento da RNA para auxiliar no diagnóstico médico do CP.

Primeiramente efetuou-se o análise estatística da população, assim como o estudo das variáveis a serem utilizadas na RNA. Seguidamente fundamentou-se o desenvolvimento da RNA, identificando as ferramentas necessárias para a construção da mesma.

Por fim, foi definida a interface a ser utilizada de forma a que qualquer utilizador pudesse interagir com a mesma.

# Análise e Discussão dos Resultados

## 6.1. Introdução

O objetivo principal desta dissertação está centrado no desenvolvimento de um SP de apoio ao diagnóstico clínico do CP de modo a complementar a decisão do profissional médico. Para tal, foi proposta a construção de uma RNA de modo a predizer um diagnóstico fidedigno sobre a avaliação do estado de saúde do paciente. Desta forma, com base na bibliografia e em entrevistas a profissionais de saúde na área de Oncologia, foram estudadas e referenciadas as variáveis quantitativas da doença, onde as mesmas iriam fornecer as entradas da RNA. Após a aquisição de diagnósticos reais, foi possível o treino da RNA proposta já que à partida se tinha conhecimento dos valores de saída, resultantes do estudo das biópsias prostáticas obtidas.

No capítulo anterior foi descrito todo o processo de desenvolvimento da RNA, desde a sua topologia, arquitetura, número de camadas escondidas assim como as respetivas funções de transferência, a quantidade de neurónios existentes nas várias camadas, bem como o algoritmo de treino utilizado.

Antes de se iniciar a discussão sobre os resultados obtidos, irá ser primeiramente discutido o comportamento das várias topologias consideradas para a RNA, de forma a encontrar a que melhor prediga o problema proposto.

## 6.2. Análise de diferentes topologias de RNA

A seleção da melhor arquitetura foi efetuada de forma empírica, ou seja, foram analisadas preliminarmente várias topologias e parâmetros diferentes. Procedeu-se à numeração das RNA de acordo com a sua topologia, mais propriamente o número de camadas escondidas, número de neurónios utilizados e tipo de funções de transferência. De realçar que à entrada da RNA foram sempre considerados os 7 parâmetros definidos anteriormente, correspondentes às variáveis de estudo. Já para a camada de saída, estabeleceu-se que seria composta apenas por 1 neurónio com a função de transferência linear (*purelin*), pois objetiva-se uma aproximação linear para uma função não-linear.

Posteriormente calculou-se o EQM e o valor de R de forma a avaliar o desempenho individual de cada RNA na previsão do diagnóstico correto. Foi ainda calculado o valor da previsão de erro (PE) da RNA, já que após o processo de aprendizagem e treino, a mesma retorna os valores de saída respeitantes aos diagnósticos não reais. Com isto, fez-se a

comparação dos resultados reais com os obtidos pela RNA e assim foi possível obter a PR da RNA. Na generalidade, o problema seria resolvido caso a saída da RNA obtivesse um valor de R igual a um, um valor de EQM e PE igual a zero e uma topologia que contivesse apenas uma camada intermédia.

Assim, apresenta-se na tabela 5 toda a informação descrita anteriormente relativamente a cada modelo individualizado num total de 10 RNA estudadas. Analisando a topologia e posteriormente os resultados provenientes dessa mesma RNA, visou-se encontrar a configuração que permite a obtenção de um pré-diagnóstico fidedigno do CP.

Tabela 5 - Avaliação dos modelos das RNA estudadas consoante topologia, número de neurónios utilizados e funções de transferência.

Modelo	1ª Camada intermédia		2ª Camada intermédia		R	EQM	% PE
	Nº neurónios	Fun. Transf.	Nº neurónios	Fun. Transf.			
RNA 01	20	<i>Logsig</i>	-	-	0,79	0,16	13,70
RNA 02	40	<i>Logsig</i>	-	-	0,91	0,13	3,10
RNA 03	60	<i>Logsig</i>	-	-	0,84	0,16	5,50
RNA 04	30	<i>Tansig</i>	-	-	0,86	0,12	5,50
RNA 05	60	<i>Tansig</i>	-	-	0,87	0,24	5,10
RNA 06	90	<i>Tansig</i>	-	-	0,89	0,06	4,10
RNA 07	20	<i>Logsig</i>	10	<i>Logsig</i>	0,86	0,10	5,50
RNA 08	50	<i>Logsig</i>	30	<i>Logsig</i>	0,96	0,04	1,00
RNA 09	70	<i>Logsig</i>	30	<i>Logsig</i>	0,90	0,07	3,10
RNA 10	50	<i>Tansig</i>	30	<i>Tansig</i>	0,83	0,08	4,80

Analisando a tabela 5, pode-se constatar que os modelos RNA 02, RNA 08 e RNA 09 apresentam os melhores resultados para os valores de R, EQM e PE.

Realçamos o fato de ser obrigatório a combinação destes 3 parâmetros pois verificou-se que apenas o modelo RNA 01 obteve um valor de R inferior a 0,8, indicando uma correlação fraca entre os dados de saída e entrada da RNA. Os restantes modelos apresentavam uma correlação forte já que apresentavam valores superiores a 0,8 [94].

Quanto ao parâmetro EQM, através do algoritmo *Levenberg-Marquardt*, verificou-se que os valores são próximos de zero, indicando desta forma a inexistência de um erro significativo [92].

Relativamente ao valor da PE, observou-se que estes 3 modelos apresentam a menor taxa de previsão de erro (entre 1,0% e 3,1%), indicando assim um pequeno número de casos onde a RNA falhou o diagnóstico.

Quanto às topologias que utilizam apenas uma camada intermédia (RNA 01, RNA 02, RNA 03, RNA 04, RNA 05 e RNA 06), verificou-se que o aumento do número de neurónios,

quando ativados pela função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*) (modelos RNA 01, RNA 02 e RNA 03), parece não aumentar o desempenho da RNA. Pelo contrário, com a utilização da função de transferência *sigmóide tangente hiperbólica* (*tansig*) (modelos RNA 04, RNA 05 e RNA 06), aumentando também o número de neurónios, observou-se uma melhoria nos parâmetros de avaliação, reduzindo gradualmente a taxa de PE de 5,5% (modelo 4) para 4,1% (modelo RNA 06).

Observando os 10 modelos usados para o estudo da melhor topologia, verificou-se que a adição de uma camada intermédia (modelos RNA 07, RNA 08, RNA 09 e RNA 10), oferece uma maior flexibilidade, pois a RNA possui mais parâmetros que pode otimizar, apresentando estes modelos uma taxa de PE que varia entre os 5,5% e 1,0%. Aqui, o uso da função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*) nas duas camadas intermédias parece favorecer os parâmetros de avaliação da RNA, apresentando os modelos RNA 08 e RNA 09 uma taxa de PE de 1,0% e 3,1%, respetivamente. Esta situação é comprovada pela utilização nesta tipologia da função de transferência *sigmóide tangente hiperbólica* (*tansig*) que aumentou significativamente a taxa de PE para 4,8%.

Concluindo, após a análise dos 10 modelos das RNA, selecionaram-se os modelos RNA 02, RNA 08 e RNA 09 para um estudo mais aprofundado no que toca ao seu desempenho estatístico e preditivo nos processos de treino e teste. Tal como referido no capítulo anterior, entre os 292 diagnósticos que se traduzem no conjunto de dados inseridos na RNA, dividiram-se os mesmos em 70% para o processo de treino, 15% para a validação e 15% destinados ao teste.

### 6.3. Análise da RNA - Modelo RNA 02

O modelo RNA 02 apresenta apenas uma única camada intermédia composta por 40 neurónios com uma função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*). No seu conjunto global, como mostra a figura 21, (treino, validação e teste), o valor de R foi de 0,91, denotando uma forte correlação das saídas da RNA com as saídas reais. Os dados representados por círculos na figura 21, representam as saídas da RNA, que variam no intervalo entre (-1,0 e 2,0).

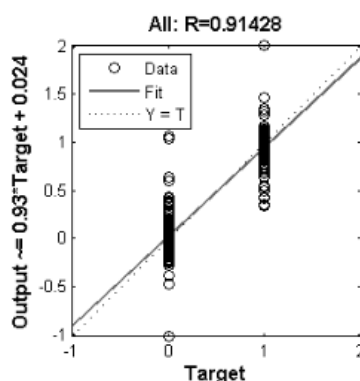


Figura 21 - Conjunto global (treino, validação e teste) do valor de R no modelo RNA 02 [MATLAB].

Já o valor de EQM (figura 22) é aproximadamente zero ( $\approx 0,13$ ), sendo a taxa de PE de 3,1%.

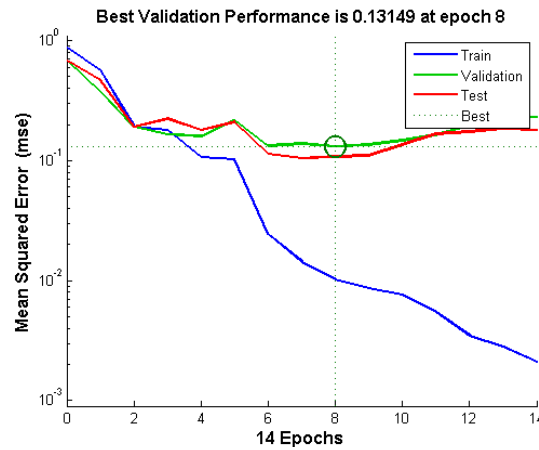


Figura 22 - Indicação do melhor desempenho da RNA - Modelo 2 [MATLAB].

Analisando a figura 22, pode-se constatar que o melhor conjunto de resultados de validação e de teste da RNA foi conseguido à 8ª iterações, tendo o processo de treino terminado na iteração 14. Observa-se ainda que o conjunto de erros relativamente ao processo de teste e validação apresenta características similares.

Diferenciando os processos de treino (figura 23), no qual foram utilizados 70% dos dados, e teste (figura 24), contendo este último 15% dos dados, denotou-se que os valores de R diminuíram gradualmente de 0,98 para 0,82, respetivamente. Isto deve-se ao fato da população conter ainda um número reduzido de dados. Pode-se desde já objetivar o aumento da população de estudo de modo a incrementar o valor de R, tanto para o treino como para a validação da RNA.

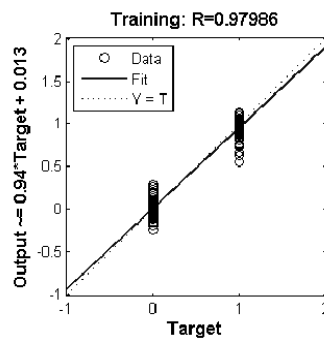


Figura 23 - Valor de R para o treino da RNA - Modelo RNA 02 [MATLAB].

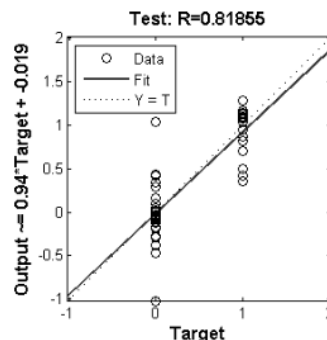


Figura 24 - Valor de R para o teste da RNA - Modelo RNA 02 [MATLAB].

## 6.4. Análise da RNA - Modelo RNA 08

O modelo RNA 08 apresenta duas camadas intermédias, sendo a primeira composta por 50 neurónios com uma função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*) e a segunda com 30 neurónios com a mesma função de transferência. No seu conjunto global, como mostra a figura 25, (treino, validação e teste), o valor de R foi de 0,96, exibindo uma forte correlação das saídas da RNA com as saídas reais.

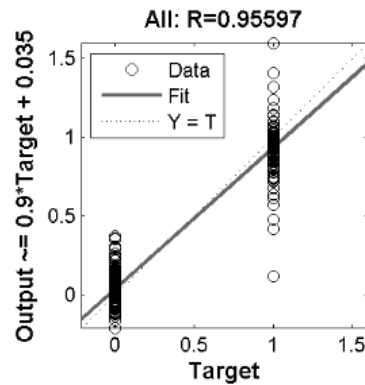


Figura 25 - Conjunto global (treino, validação e teste) do valor de R no modelo RNA 08 [MATLAB].

Quanto ao valor de EQM (figura 26), este é muito próximo de zero ( $\approx 0,04$ ), onde por fim apresentou uma taxa de PE de 1,0%.

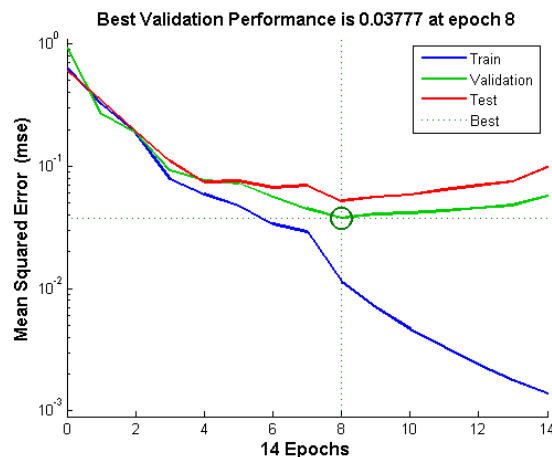


Figura 26 - Indicação do melhor desempenho da RNA - Modelo RNA 08 [MATLAB].

Verificando a figura 26, pode-se concluir que o processo de treino seguiu aproximadamente os parâmetros observados no modelo RNA 02.

Diferenciando igualmente os processos de treino (figura 27) e teste (figura 28), denotou-se que os valores de R diminuíram, como seria de esperar, de 0,98 para 0,89, respetivamente. Neste caso, observa-se uma melhor correlação (R) dos valores relativos ao processo de teste deste modelo, do que em relação ao modelo RNA 02. Apresentando a mesma quantidade de dados, os dois modelos diferenciam-se neste ponto onde o modelo RNA 08, apesar de possuir uma arquitetura mais complexa, efetua o teste da RNA com melhor desempenho, mas num tempo de processamento semelhante. Este é um dos objetivos que se torna fulcral, já que se pretende também aumentar, relativamente ao treino, o valor de R no processo de teste da RNA proposta.

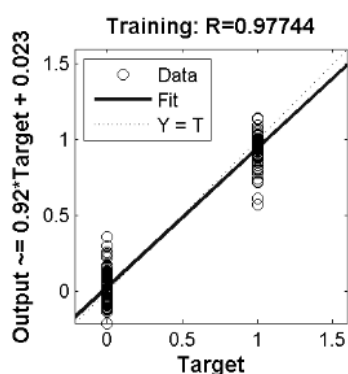


Figura 27 - Valor de R para o treino da RNA - Modelo RNA 08 [MATLAB].

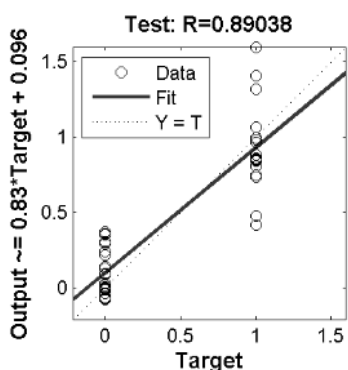


Figura 28 - Valor de R para o teste da RNA - Modelo RNA 08 [MATLAB].

## 6.5. Análise da RNA - Modelo RNA 09

O modelo RNA 09 apresenta igualmente duas camadas intermédias, sendo a primeira composta por 50 neurónios com uma função de transferência *sigmóide tangente hiperbólica* (*tansig*) e a segunda com 30 neurónios com a mesma função de transferência. No seu conjunto global, como ilustra a figura 29, (treino, validação e teste), o valor de R foi de 0,90, onde associa também uma forte correlação das saídas da RNA com as saídas reais. No

entanto, este modelo apresentou um valor de R no conjunto global inferior ao modelo RNA 02 (=0,91) e ao modelo RNA 08 (=0,96). Pode-se adiantar que esta arquitetura, entre os 3 modelos selecionados, foi a que obteve pior desempenho pois mesmo apresentando uma estrutura mais complexa em relação ao modelo RNA 02 (1 camada intermédia), obteve o mesmo resultado da taxa de PE (=3,1%). Quanto ao modelo RNA 08, é clara a evidência da superioridade do desempenho em relação ao modelo RNA 09.

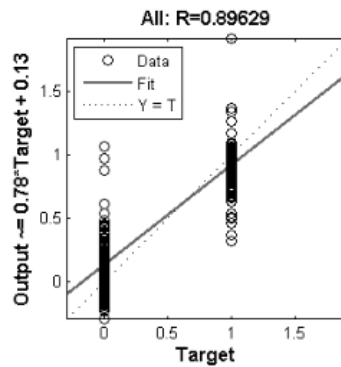


Figura 29 - Conjunto global (treino, validação e teste) do valor de R no modelo RNA 09 [MATLAB].

Quanto ao valor de EQM (figura 30), este é igualmente aproximadamente zero (=0,07), onde apresentou uma taxa de PE de 3,1%.

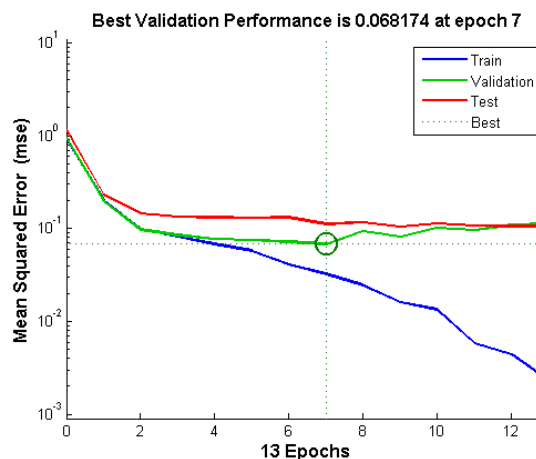


Figura 30 - Indicação do melhor desempenho da RNA - Modelo RNA 09 [MATLAB].

Verificando a figura 30, pode-se concluir que o processo de treino foi ligeiramente mais rápido em relação aos outros dois modelos. A melhor validação no desempenho ocorreu na iteração 7.

Diferenciando igualmente os processos de treino (figura 31) e teste (figura 32), observou-se que os valores de R diminuíram de 0,94 para 0,76, respetivamente. Neste caso específico, verifica-se novamente que este modelo apresenta o pior desempenho nestes processos pois é o único que apresenta um valor de R inferior a 0,8, justificando uma fraca correlação dos valores no processo de teste em relação aos modelos RNA 02 e RNA 08.

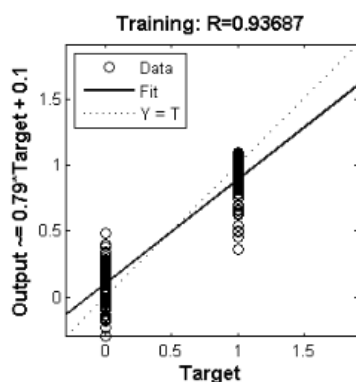


Figura 31 - Valor de R para o treino da RNA - Modelo RNA 09 [MATLAB].

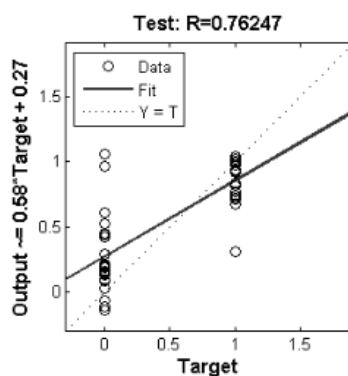


Figura 32 - Valor de R para o teste da RNA - Modelo RNA 09 [MATLAB].

Estudados os 3 modelos, evidencia-se o melhor desempenho a nível global do modelo RNA 08. Apresentando uma topologia contendo 2 camadas intermédias, ambas com funções de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*), fica assim definida neste trabalho como a melhor RNA com a finalidade de apoiar no diagnóstico clínico de CP.

## 6.6. Análise dos resultados preditivos da RNA

Estabelecida a melhor RNA para o problema proposto neste trabalho, torna-se essencial avaliar a sua capacidade preditiva, nomeadamente a sua sensibilidade (S) e especificidade (E).

A sensibilidade (S) é a probabilidade de um teste dar positivo na presença da doença, isto é, avalia a capacidade do teste detetar a doença quando a mesma está presente.

$$\text{Sensibilidade}(S) = \frac{\text{Verdadeiro Positivo}}{\text{Verdadeiro Positivo} + \text{Falso Negativo}} \quad (25)$$

Pelo contrário, a especificidade (P) é a probabilidade de um teste dar negativo na ausência da doença, isto é, avaliar a capacidade do teste afastar a doença quando ela está ausente.

$$\text{Especificidade}(P) = \frac{\text{Verdadeiro Negativo}}{\text{Falso Positivo} + \text{Verdadeiro Negativo}} \quad (26)$$

Para tal, foram comparadas as saídas provenientes da RNA com os resultados das biópsias adquiridas. Tal como foi evidenciado anteriormente, o modelo RNA 08 apresentou uma taxa de PE de 1,0%, falhando o diagnóstico que seria esperado em 3 casos, ou seja, se fosse a RNA proposta a efetivar o diagnóstico de 292 pacientes, a mesma, supostamente, errava 3 casos.

Para o cálculo da sensibilidade e de especificidade, foram obtidos os valores de:

- Verdadeiros Positivos (VP) - doença presente, teste positivo;
- Verdadeiros Negativos (VN) - doença ausente, teste negativo;
- Falsos Positivos (FP) - doença ausente, teste positivo;
- Falsos Negativos (FN) - doença presente, teste negativo.

No presente teste, obtiveram-se 127 VP que correspondem aos casos onde o CP estava presente e a biópsia deu positiva. Já os FN, resultaram 3 casos em que o doente não apresentava CP e a RNA originou como diagnóstico a existência do mesmo. Por fim, temos 162 VN em que sugere a inexistência de CP e o teste deu negativo para a doença. Realça-se o fato de não termos FP neste teste.

Assim sendo, os valores da sensibilidade e da especificidade do SP vêm:

$$\text{Sensibilidade}(S) = \frac{127}{127 + 3} \times 100 = 97,7\%$$

$$\text{Especificidade}(P) = \frac{162}{0 + 162} \times 100 = 100\%$$

A RNA proposta representa um método de rastreio de CP com uma sensibilidade de 97,7%, ou seja, aproximadamente 3% do conjunto de teste que apresentava a doença, a rede não conseguiu identificar tais casos. Quanto à especificidade, obteve-se um valor de 100%. Isto significa que todos os doentes que tinham teste negativo, nenhum apresentavam a doença.

## **6.7. Aplicação prática da RNA no apoio ao diagnóstico clínico**

A RNA descrita neste trabalho tem como objetivo o auxílio no diagnóstico médico na diferenciação de casos de CP e situações de HPB. Foram definidas e referidas anteriormente as variáveis de estudo para que as mesmas fossem introduzidas na RNA proposta. Os parâmetros estudados, tais como a idade, PSA Total (ng/mL), PSA livre (ng/mL), %PSA livre/PSA Total, volume prostático (cm<sup>3</sup>), densidade (ng/mL/cm<sup>3</sup>) e informação do exame retal digital, foram incluídos como entradas da RNA a qual obteve no final uma sensibilidade de 97,7% e uma especificidade de 100%.

Vários investigadores [95-96] realçam a indefinição sobre o efeito que o valor de PSA Total (ng/mL) poderá ter no diagnóstico. Sendo o parâmetro mais estudado no rastreio de CP, apresenta atualmente uma sensibilidade entre 50% e 75% na deteção do referido carcinoma, com uma especificidade de 90%. Os mesmos investigadores referem que esta sensibilidade diminui com o aumento do estudo de homens mais velhos, ou com sintomas de BPH.

Desta forma, propôs-se associar as variáveis descritas para a elaboração da RNA, a qual ofereceu valores significativos, quer de sensibilidade, quer de especificidade.

Com esta técnica pode-se então introduzir um forte complemento à decisão médica nos vários critérios que definem o diagnóstico final. Realça-se novamente que este método em nada pretende substituir o médico, apenas guiá-lo no caminho de um diagnóstico fiável, feito com recurso a métodos estatísticos e computacionais que originaram esta RNA.

## **6.8. Comparação dos resultados obtidos com RNA existentes**

No estado de arte apresentado no Capítulo 3, foram focadas algumas RNA desenvolvidas com o mesmo propósito deste trabalho. Contudo, embora abordando o desenvolvimento de uma RNA destinada ao diagnóstico da mesma patologia, esta tem como objetivo melhorar a precisão das RNA ao incluir um maior e mais detalhado número de variáveis de entrada.

Outro aspeto importante é o fato dos sistemas descritos [69-70] terem sido desenvolvidos entre o ano de 1994 e 1996, apresentando uma diferença de aproximadamente 15 anos até à atualidade. Com isto quer-se afirmar que novos estudos e novas técnicas foram desenvolvidos com o intuito de providenciar melhores resultados na predição do problema proposto.

O primeiro estudo [69] utilizou 1787 pacientes com valores de PSA Total (ng/mL) superior a 4,0 ng/mL com o objetivo de treinar a RNA. Ao fim, obtiveram uma sensibilidade de 70% e uma especificidade de 90%, onde definiram apenas 4 variáveis de entrada da RNA

(idade, estado clínico, PSA Total (ng/mL) e a raça do paciente). Neste caso, apresentam apenas 2 variáveis quantitativas para o estudo da RNA, a idade e PSA Total (ng/mL).

O segundo estudo [70] também se dedicou à predição de CP em pacientes com valor PSA Total (ng/mL) inferior a 4 ng/mL. Foram definidas igualmente 4 variáveis de estudo, onde o grupo de estudo continha dados de 416 pacientes. Tiveram como resultados uma sensibilidade de 81% e uma especificidade de 92%.

Para concluir, a RNA proposta nesta dissertação apresentou valores de sensibilidade e especificidade superiores aos estudos descritos, contendo apenas 292 dados de pacientes. Isto é traduzido pelo aumento da capacidade computacional assim como a escolha assertiva da topologia da RNA utilizada e definição das variáveis de entrada.

No entanto, é outro objetivo desta dissertação o aperfeiçoamento da capacidade preditiva da RNA com o treino de novas condições. Com isto, objetiva-se aumentar ainda mais os vários parâmetros de avaliação (valores de R, EQM, PE) assim como a sensibilidade. Isto pode ser possível ao adicionar novos casos de treino à RNA oriundos de novos diagnósticos, de modo a que a mesma posteriormente faça a validação e teste e como consequência, incorra no aumento da sua capacidade preditiva.

## 6.9. Nota Conclusiva

Neste capítulo efetuou-se a análise e discussão dos resultados provenientes do desenvolvimento da RNA proposta.

Inicialmente abordaram-se vários modelos de RNA consoante as suas topologias e descreveu-se a justificação da RNA que obtivera melhor desempenho na predição do diagnóstico de CP.

Por fim, foram analisados os resultados preditivos da RNA descrita, fazendo também referência em termos comparativos a estudos realizados para prever a mesma patologia.

#### 7.1. Conclusão

O objetivo principal desta dissertação consiste no desenvolvimento de um sistema pericial (SP) que permita complementar o diagnóstico médico relativo à diferenciação entre casos de Carcinoma da Próstata (CP) e Hiperplasia Benigna da Próstata (HPB). Na tentativa de uma maior acuidade diagnóstica, face aos métodos e técnicas utilizadas atualmente, propõe-se neste trabalho obter meios complementares de diagnóstico mais sensíveis e específicos de modo que número de biópsias seja reduzido, permitindo desta forma melhorar estratégias de tratamento e otimização dos recursos disponíveis nos sistemas de saúde. Este procedimento visa diminuir a aplicação do diagnóstico por via de biópsia, que embora seja aquele que garante resultados mais fiáveis, é invasivo e doloroso para os pacientes. Num outro contexto, a redução da aplicação deste meio de diagnóstico para somente quando é efetivamente necessário, permite reduzir filas de espera o que se traduz na deteção mais atempada de casos graves e paralelamente reduzir os custos associados ao serviço de saúde.

A técnica utilizada para a construção do SP proposto neste trabalho foram as Redes Neurais Artificiais (RNA), as quais permitiram a aprendizagem sob supervisão com o intuito de melhorar o seu desempenho baseando-se em dados reais. Posteriormente o treino da mesma, realizou-se com base numa série de casos representativos de todas as variações da patologia.

Foi estudado e selecionado o conjunto de variáveis de entrada que permitem à RNA originar uma resposta válida na diferenciação entre casos de CP e BPH. Especificamente estas são: a idade, PSA Total (ng/mL), PSA livre (ng/mL), %PSA livre/PSA Total, volume prostático ( $\text{cm}^3$ ), densidade ( $\text{ng/mL/cm}^3$ ) e informação do exame retal digital. Já a saída da RNA é binária, enquadrada na diferenciação entre a existência ou não de CP.

O treino da RNA considerou diagnósticos cedidos pelo Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) sito no concelho da Covilhã. O total de 292 diagnósticos, realizados no período entre 2008 e 2010, correspondem a indivíduos do sexo masculino com uma idade média de 77 anos, num intervalo de idades compreendidas entre os 48 e os 101 anos. Desta amostra de 292 pacientes, após submetidos a biópsia prostática, foram detetados 130 casos de CP (45%), sendo que os restantes 162 apresentavam situações benignas (55%). Os dados incluídos nos diagnósticos, correspondentes às entradas supracitadas da RNA, foram alvo de análise detalhada e individual com o intuito de avaliar a sua relevância como entrada do SP. Para além disso, os dados foram tratados com o intuito de os adequar ao processo numérico de

treino da RNA. O dimensionamento dos valores recolhidos para um formato normalizado que possa ser utilizado na construção da RNA, permite o treino mais eficiente da RNA.

Desta forma, foi possível a construção da base de dados a qual foi implementada a partir dos valores de colheita para as variáveis já mencionadas.

Para a construção da RNA, foram realizados empiricamente testes quanto à sua topologia com o objetivo de encontrar a melhor estrutura que providenciasse uma elevada sensibilidade e especificidade na diferenciação de casos malignos e benignos da patologia.

A implementação da RNA proposta nesta dissertação tem por base o uso da ferramenta computacional *MATLAB R2011b* e a sua *Artificial Neural Networks toolbox*.

A RNA desenvolvida possui uma topologia do tipo *Feedforward Backpropagation*, pois pretende-se obter a aproximação de um modelo não linear. A escolha desta topologia é consequência da complexidade da área de aplicação em causa.

O processo de aprendizagem, resultante da escolha dos pesos e deslocamentos associados a cada neurónio, é realizado sob supervisão já que são conhecidas as respostas corretas dos diagnósticos. O recurso ao algoritmo *backpropagation* deve-se à necessidade de conhecer o valor do erro à saída de cada neurónio para posteriormente reajustar os pesos relativos a esse neurónio. Este algoritmo é baseado na minimização do erro entre a saída que a rede providencia e o valor real. Especificamente, foi utilizado o algoritmo de treino *Levenberg-Marquardt*, face às suas características de elevada precisão e rápida taxa de aprendizagem, isto é, velocidade de convergência do processo iterativo de ajuste dos parâmetros da RNA, pesos e deslocamentos dos neurónios. De realçar que as características deste algoritmo requerem mais capacidade e memória computacional que outros. Este fato deve-se a este algoritmo ser uma combinação do algoritmo do gradiente descendente e do algoritmo de Gauss-Newton, requerendo o cálculo da inversa da matriz Hessiana para atualização dos pesos, podendo haver mais do que uma atualização em cada iteração, e também o armazenamento da matriz Jacobiana, cuja dimensão é  $P \times M \times N$ , sendo P o número de diagnósticos, M o número de saída e N o número de pesos.

Para o processo de treino da RNA, os dados de entrada foram aleatoriamente divididos em conjuntos de Treino: com a finalidade de ajuste dos pesos e deslocamentos (70% dos 292 casos: 204 casos); de Validação, para decisão do término do processo de treino (15% dos 292 casos: 44 casos); e de Teste, para medição da capacidade da RNA originar resultados correctos (15% dos 292 casos: 44 casos).

Verificou-se que dos dez modelos desenvolvidos, a RNA que apresentou um melhor desempenho fez uso de duas camadas escondidas, igualmente ativadas pela função de transferência sigmóide logarítmica (*logsig*), contendo a primeira camada 50 neurónios e a segunda 30 neurónios. A camada de saída é somente composta por 1 neurónio, com função de transferência linear (*purelin*).

A topologia utilizada originou um valor de coeficiente de regressão de Pearson (R) de aproximadamente 0,96, o qual indica uma correlação forte entre as saídas fornecidas,

correspondentes aos diagnósticos, e as saídas originadas pela RNA. Resultou num valor de previsão de erro (PE) de 1%, o que possibilitou à RNA prever 289 diagnósticos certos.

No final, foram obtidos para estes resultados de previsão uma sensibilidade de 97,7% e uma especificidade de 100%, o que fornece um valor significativo para a diferenciação entre CP e BPH.

A RNA desenvolvida foi incluída numa interface gráfica que permite a interação com o utilizador, particularmente com o profissional de saúde. Esta interface gráfica do utilizador (*Graphical User Interface - GUI*) foi desenvolvida na ferramenta GUIDE (*Graphical User Interface Design Environment*) incluída no MATLAB. Entre os requisitos deste GUI encontram-se a utilização fácil e intuitiva pois pressupõe-se o uso desta por utilizadores sem conhecimentos ao nível de desenvolvimento de RNA. Este GUI é composto por uma janela que integra os campos onde o utilizador insere os vários parâmetros de entrada, assim como o campo onde é apresentado o resultado do diagnóstico proveniente da rede: “Caso sugestivo de CP - aconselha-se a realização de biópsia prostática” ou “Caso sugestivo de HPB - recomenda-se avaliação anual de PSA Total (ng/mL)”.

Para concluir, salienta-se o enorme contributo que este SP poderá fornecer às entidades médicas no sentido de efetuarem decisões mais acertadas, traduzindo-se também numa diminuição do número de exames complementares a que o paciente fica sujeito, proporcionando desta forma agilidade e economia aos serviços de saúde.

## 7.2. Perspetivas Futuras

Após a elaboração desta dissertação, podem-se enumerar algumas sugestões de trabalhos futuros que permitem o aumento da eficácia do SP proposto:

1. Aumento do número da população de estudo de modo a proporcionar uma melhor aprendizagem à RNA;
2. Alargar o estudo a outros Centros Hospitalares de modo a que a RNA não seja influenciada pela incidência geográfica, permitindo uma maior variação de dados da patologia;
3. Aperfeiçoar o processo de treino da RNA, ajustando os parâmetros inerentes ao mesmo;
4. Estudo contínuo das variáveis de entrada da RNA, podendo permitir a inclusão de novos parâmetros de entrada como a raça ou exclusão de algum dos considerados de modo a aumentar ainda mais o seu desempenho;
5. Validação prática do modelo em campo hospitalar, sempre supervisionada pelo médico e não contando, desde já, para a decisão efetiva do diagnóstico final.

## Bibliografia

[1] Barnett, G.O., et al., "Dxplain an Evolving Diagnostic Decision Support System", JAMA: The Journal of the American Medical Association, pp.67-74, 1987.

[2] Grabowski M., Sanborn S.D., "Human performance and embedded intelligent technology in safety critical systems", International Journal of Human-Computer Studies, pp.637-670, 2003.

[3] Cascante L.P., et al., "The Impact of Expert Decisions Support Systems of the Performance of New Employees", Information Resources Management Journal, vol. 14, No. 4, pp.64-78, 2002.

[4] Wilikens M., et al., "Formentor: Real-Time operator advisory system for loss control: application to a petro-chemical plant", International Journal of Industry Ergonomics, no. 17, pp.351-366, 1996.

[5] Fleshner N., Klotz L., "Role of saturation biopsy in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases", Urology, vol. 60, no.1, pp.93-97, 2002.

[6] Creswell J.W., "Research design: Qualitative, quantitative and mixed methods approaches", Sage Publications Inc, 2009.

[7] Schiff G.D., et al., "Diagnosing diagnosis errors: lessons from a multi-institutional collaborative project", DTIC Document, 2005.

[8] Hudson D.L., "Medical Expert Systems", Wiley - Encyclopedia of Biomedical Engineering, John Wiley & Sons, Inc, 2006.

[9] Garcia M. Jemal A., et al., "Global cancer facts & figures 2007", Atlanta GA: American Cancer Society, vol.1, no.3, 2007.

[10] Bray F., et al., "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995", European Journal of Cancer, vol.38, no.1, pp.99-166, 2002.

[11] Associação Portuguesa de Urologia, Doenças Urológicas. (disponível em: <http://www.apurologia.pt> (02/06/2012))

[12] Sandblom G., Dufmats M. et al., "Prostate Carcinoma trends in three countries in Sweden 1987-1996", Cancer, vol.88, no.6, pp.1445-1453, 2000.

- [13] Wilson G., Jungner G., "Principles and Practice of Screening for Disease", Geneva WHO, Public Health Paper, no.34, 1986.
- [14] Hitt E., "Avoiding Prostate Cancer screening might be costly", American Urological Association, 2012 Annual Scientific Meeting, 2012.
- [15] Catalona W.J., et al., "Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic diseases", JAMA, vol.279, no.19, pp.1542-1547, 1998.
- [16] Anagnostou T., et al., "Artificial Neural Networks for Decision Making in Urologic Oncology", Reviews in Urology, vol.5, pp.1-7, 2003.
- [17] Mello F., "Modelos preditivos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar paucibacilar", Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001.
- [18] - Heidenreich A., et al., "Guidelines of Prostate Cancer", European Association of Urology, 2010.
- [19] Black R.J., et al., "Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990", Eur J Cancer, vol.33, pp.1075-1107, 1997.
- [20] Cancer incidence in Sweden 2006, The National Board of Health and Welfare, Stockholm, 2007. (disponível em:  
[http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/9325/2007-42-16\\_20074216.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/9325/2007-42-16_20074216.pdf) (02/06/2012)
- [21] Zaridze D.G., et al., "International trends in prostatic cancer", Int J Cancer, vol.33, pp.223-230, 1984.
- [22] Franks L.M., "Etiology, epidemiology, and pathology of prostatic cancer", Cancer, vol.32, no.5, pp.1092-1095, 1973.
- [23] Franks L.M., "Latent Carcinoma of the prostate", The Journal of pathology and bacteriology, vol.68, no.2, pp.603-616, 1954.

- [24] Breslow N., et al., "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France", International journal of cancer, vol.20, no.5, pp.680-688, 1977.
- [25] Dini L.I., "Perfil do câncer de próstata em um programa de rastreamento na cidade de Porto Alegre", Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2002.
- [26] Moore K.L., "Anatomia orientada para a clínica", 3ª edição, Guanabara Koogan, 1994.
- [27] Netter, Frank, "Atlas de Anatomia Humana", 2ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2000.
- [28] Portal de Oncologia Português (disponível em: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-prostata/qual-a-estrutura-normal-da-prostata.html> (15/05/2012)
- [29] McNeal J.E., "Prostatic cancer nomenclature", vol.32, 1994.
- [30] Alves V., et.al., "A computational environment for medical diagnosis support systems. Medical Data Analysis", Second International Symposium, Spain, Proceedings LNCS 2199 Springer, 2001.
- [31] Schmid H.P., et al., "Update on screening for prostate cancer with prostate specific antigen", Crit. Rev. Oncology Hematology, vol.50, pp.71-78, 2004.
- [32] Richie J.P., Catalona W.J., et al., "Effective patient age and early detection of prostate cancer with serum prostate specific antigen and digital rectal examination", Urology, vol.42, no.4, pp.365, 1993.
- [33] Stamey T.A., et al., "Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate", The Journal of Urology., vol.1088, no.141, 1989.
- [34] Yuan J.J., et al., "Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography, an needle biopsy on serum prostate specific antigen levels", The Journal of Urology., no.147, pp.810-814, 1992.
- [35] Catalona W. J., et al., "Prostate cancer detection in men with sérum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/m Land benign prostate examination", Enhancement of specificity with free PSA measurements, J. Med. Assoc., vol.277, no.5, 1997.

- [36] Brawer M.K., "Prostate specific antigen: current status", *CA: a cancer journal for clinicians*, vol.49, no.5, pp.264-281, 1999.
- [37] Oesterling J.E., et al., "Influence of patient age on the serum PSA concentration: An important clinical observation", *Urol.Clin.North Am.*, vol.20, no.4, pp.671-680, 1993.
- [38] Catalona W.J., et al., "A multicenter clinical trial evaluation of free PSA and the differentiation of prostate cancer from benign disease", *The Journal of Urology.*, 1997.
- [39] Carter H.P., et al., "Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease", *JAMA*, vol.267, no.16, pp.2215-2220, 1992.
- [40] Iqbal N., Chaughtai N., "Evaluation of the diagnostic use of the free prostates specific antigen/total prostate cancer", *CMAJ*, vol.176, no.13, 2007.
- [41] Carlson G.D., et al., "An algorithm combining age, total prostate specific antigen and percent free prostate specific antigen to predict prostate cancer", *Urology*, no.42, pp.455-461, 1998.
- [42] Seaman E., et al., "PSA density: role in patient evaluation and management", *Urol.Clin.North Am*, no.20, 1993.
- [43] Catalona W.J., et al., "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men", *The Journal of Urology*, no.151, 1994.
- [44] Wetter T., "Lessons learnt from bringing knowledge based decision support into routine use", *Artificial Intelligence in Medicine*, vol.24, pp.195-202, 2002.
- [45] Shu-Hsien L., "Expert Systems methodologies and applications - a decade review from 1995-2004", Elsevier, vol.28, no.1, pp.93-103, 2005.
- [46] Wu C., Lee S.J., "Enhance high level Petri nets with multiple colors for knowledge verification/ validation of rule-based expert systems", *Systems, Man and Cybernetics, Part B, Cybernetics*, IEEE, vol.27, no.5, pp.760-773, 1997.
- [47] Marchevsky A., et al., "A rule based expert system for the automatic classification of DNA ploidy histograms measured by the CAS 200 image analysis system", *Cytometry*, vol.30, no.1, pp.39-46, 1997.

- [48] Wasiewicz P., et al., "The inference based on molecular computing", *Cybernetics and Systems: An International Journal*, vol. 31, pp. 283-315, 2000.
- [49] Wiig K.M., "Knowledge management, the central management focus for intelligent acting organization", Arlington, 1994.
- [50] Alonso A., et al., "An expert system for homeopathic glaucoma treatment (SEHO)", *Expert Systems with Applications*, vol.8, pp.89-99, 1995.
- [51] Matsatsinis N.F., et al., "Knowledge acquisition and representation for expert systems in the field of financial analysis", *Expert Systems with Applications*, vol.12, pp.247-262, 1997.
- [52] El-Hawary, M.E. "Fuzzy System Theory in Electrical Power Engineering", IEEE press, 1998
- [53] Meza E.B.M., et al., "Utilização de um modelo neuro-fuzzy para a localização de defeitos em sistemas de potência", *Sociedade Brasileira de Automática*, vol.17, no.1, pp.103-114, 2006.
- [54] Tsiouras M., et al., "A Framework for fuzzy expert system creation application to cardiovascular diseases", *Biomedical Engineering IEEE Transactions*, vol.54, no.11, pp.2089-2105, 2007.
- [55] Held C.M., Roy R.J., "Hemodynamic management of congestive heart failure by means of a multiple mode rule based control system using fuzzy logic", *Biomedical Engineering IEEE Transactions*, vol.47, no.1, pp.115-123, 2000.
- [56] Rocha J., Oliveira, E., "ARCA - An integrated system for cardiac pathologies diagnosis and treatment", *Knowledge Based Systems in Medicine: Methods, Applications and Evaluation*, *Lecture Notes in Medical Informatics*, no.47, pp.193-204, 1991.
- [57] Shortliffe E., "Computer Based Medical Consultation - MYCIN", Elsevier, 1976.
- [58] Szolovits P., Pauker S.G., "Categorical and probabilistic reasoning in medical diagnosis", *Artificial Intelligence*, vol.17, 1978.
- [59] Morio S., et.al., "An expert system for early detection of cancer of the breast", *Computers in Biology and Medicine*, vol.19, no.5, 1989.
- [60] Madsen C., Adamatti D., "NeuroFURG - uma ferramenta de apoio ao ensino de Redes Neurais Artificiais", *RBIE*, vol.19, no.2, 2011.

- [61] Steiner M.T.A., “Uma metodologia para o reconhecimento de padrões multivariados com resposta dicotômica”, Curitiba, Universidade Federal de Santa Catarina, 1995.
- [62] Prechelt L.P., “A set of neural network benchmark problems benchmarking rules”, Technical Report, pp.21-94, 1994.
- [63] Martins L.W., et.al., “Aplicação de Redes Neurais para o Diagnóstico Diferencial da doença Meningocócica”, IX Congresso Brasileiro em Informática em Saúde, Ribeirão Preto, 2004.
- [64] Jemal A., Siegel R., et al., “Cancer Statistics, 2008”, CA: a cancer journal for clinicians, vol.58, no.2, pp.71-96, 2008.
- [65] Partin A.W., Oesterling J.E., “The clinical usefulness of prostate specific antigen”, Urology, vol.152, pp.1358-1368, 1994.
- [66] Schmid H.P., et al., “Diagnosis of prostate cancer - the clinical use of prostate specific antigen”, IEEE, vol.1, pp.3-8, 2003.
- [67] Stephan C., et al., “Prostate Specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer”, Urology, vol.59, pp.2-8, 2002.
- [68] Krane R. M., et al., “A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis”, The Prostate, vol.68, no.15, pp-1674-1680, 2008.
- [69] Snow P.B., et al., “Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer - a pilot study”, The Journal of Urology, vol.152, no.5, 1994.
- [70] Stamey T. A., et al., “Effectiveness of ProstAsure in detecting prostate prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in men age 50 and older”, The Journal of Urology, vol.155, no.5, 1996.
- [71] Russel S., Norvig P., “Artificial Intelligence - A modern approach”, Prentice-Hall, New Jersey, USA, 1995.
- [72] Russel S., Norvig P., “Inteligência Artificial”, 2ª edição, Rio de Janeiro, 2004.
- [73] Russel S., Norvig P., “Artigo de inteligência artificial e documentação”, pp.65-93, 2002.

- [74] Brandom P., Watson I., "Professional involvement in development of expert systems for construction industry", *Journal of Computing in Civil Engineering*, vol.8, no4, pp-331-342, 1994.
- [75] Turban E., Liebowits J., "Managing expert systems", Harrisburg, Idea Group Publishing, 1992.
- [76] Reis, P., "Sistemas de Decisão", Universidade Aberta, 1999.
- [77] Ramos C., "Introdução aos Sistema Periciais", Instituto Superior de Engenharia do Porto, Departamento de Engenharia Informática, 2004.
- [78] Miller R. A., et al., "Internist, an experimental computer based diagnostic consultant for general internal medicine", *New England Journal of Medicine*, vol.307, no.8, pp.468-476, 1982.
- [79] Aikins J. S., et al., "PUFF, an expert system for interpretation of pulmonary function data", *Computers and Biomedical Research*, vol.16, no.3, pp.199-208, 1983.
- [80] Dym C., Levitt R.E., "Knowledge based systems in Engineering", McGraw Hill, 1991.
- [81] Rezende, S.O., "Sistemas Inteligentes: fundamentos e aplicações", Manole, 2003.
- [82] Santos M., "Inteligência Artificial - Dossier 2003/2004", Universidade do Minho.
- [83] McCulloch W.W., Pitts W., "A logical calculus of the ideas imminent in nervous activity, *Bull*", *Math, Biophys*, no.5, pp.115-133, 1943.
- [84] Abe S., "Neural Networks and Fuzzy Systems", Kluwer Academic Publishers, pp.1-125, 1997.
- [85] Haykin S., "Neural Networks - A comprehensive foundation", Prentice-Hall, 2ª edição, New Jersey, 1999.
- [86] Patterson D., "Artificial Neural Networks - Theory and Application", Prentice-Hall, Singapore, 1996.
- [87] Azoff E., "Neural Network Time Series Forecasting of Financial Markets", John Wiley & Sons, 1994.

- [88] Denuth H., Beale M., Hagan M., “Neural Networks Toolbox User’s Guide”, Mathworks, 2006.
- [89] Denuth H., Beale M., Hagan M., “Neural Network Design”, PWS - Publishing Company, 1996.
- [90] Hornik K., et al., “Multilayer feedforward networks are universal approximators”, Neural Networks, no.2, pp.359-366, 1989.
- [91] Linko S., et al., “Applying neural networks as software sensors for enzyme engineering”, Trends in Biotechnology, vol.17, no.4, pp.155-162, 1999.
- [92] Neves, A.R.M., “Aplicação de redes neurais artificiais na predição de valores genéticos em bovinos de leite da raça Pardo-Suíca”, Dissertação de Mestrado, Instituto de Tecnologia, Universidade Federal do Pará, Belém, 2007.
- [93] <http://www.hec.nasa.gov/news/features/2008/matlab.072508.html> (consultado em 18/06/2012)
- [94] - Forster, C.H.Q., “Análise de Regressão”, Introdução à análise de padrões, Instituto Tecnológico de Aeronáutica, 2009.
- [95] Getzenberg R.H., Partin A.W., “Prostate Cancer Tumor Markers in: Wein, AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA”, Campbell Walsh Urology, 10ª edição, Elsevier, 2011.
- [96] Barry M.J., “Screening for prostate cancer”, Primary Care Medicine: Office Evaluation and Management of the Adult Patient, 6ª edição, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

# Anexo 1

 Centro  
Hospitalar  
Cova da Beira, E.P.E.

Núcleo de  
Investigação  
19 AGO. 2011

Parecer:	Despacho: <i>em 09/08/2011</i> <i>autorizado</i> <i>enf. aces.</i> <i>[Handwritten signatures]</i>
<b>ASSUNTO:</b> Projecto de Investigação nº55/2011 - "Sistema pericial de apoio ao diagnóstico clínico do carcinoma da próstata"	
<b>PARA:</b> Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	<b>N.º</b> 66/2011
<b>DE:</b> Núcleo de Investigação	<b>Data</b> 19/07/2011
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Amílcar Tiago Moniz Faria, aluno do Mestrado em Engenharia Electrónica e de Computadores da Universidade da Beira Interior para a realização de um estudo subordinado ao tema "Sistema pericial de apoio ao diagnóstico clínico do carcinoma da próstata", a realizar no Hospital do Fundão e nos Departamentos de Cirurgia e Medicina deste Centro Hospitalar.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: ---</p> <p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".</p> <p>Com os melhores cumprimentos, <i>perovici</i></p> <p>P'lo Núcleo de Investigação</p> <p><i>[Handwritten signature]</i> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p>	
Nota: Solicita-se aos investigadores a entrega de um exemplar do trabalho final.	