



15º Congresso Nacional de Iniciação Científica

TÍTULO: SISTEMA DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA A ANÁLISE DO POTENCIAL DE IMPLANTAÇÃO DO EMBRIÃO NO SERVIÇO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA.

CATEGORIA: CONCLUÍDO

ÁREA: CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE

SUBÁREA: MEDICINA

INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO

AUTOR(ES): NATHALIA RODRIGUES BETTINI, GISELLE PULICE DE BARROS, LARISSA SAMPAIO DE PAULA, MARCUS VINICIUS CARVALHO MAURE, PÉROLA RAFAELLA CEDANO GODOY P. DE SOUZA

ORIENTADOR(ES): ANA KARINA BARTMANN

COLABORADOR(ES): MILTON FARIA JUNIOR, VICTOR CESAR NASCIMENTO

Realização:



Apoio:



RESUMO

Apesar das chances globais de gestação por Fertilização *in vitro* (FIV) serem cerca de 35-40%, elas variam muito de acordo com características individuais. Neste trabalho, desenvolvemos um sistema de informática que determina as chances de gravidez de cada paciente de acordo com suas características clínicas e laboratoriais. Para tal, criamos um sistema de inteligência artificial dentro do Centro de Reprodução Humana da clínica ana bartmann/UNAERP. O sistema é alimentado com as informações clínicas e laboratoriais das pacientes e com o resultado obtido da fertilização, ou seja, gestação ou não-gestação. Foram utilizadas as seguintes variáveis na análise: 1) Idade; 2) Contagem de folículos antrais; 3) Contagem de folículos maduros; 4) FORT (Follicular Output Rate); 5) Número de oócitos obtidos e; 6) Número de embriões obtidos. Também foi feita análise discriminante multivariada para determinar quais as variáveis que são mais importantes para o resultado.

Os resultados nos permitiram concluir que o sistema apresentou um alto potencial de prever gravidez. A partir das variáveis estudadas, observou-se que o número de embriões é mais correlacionado à gestação do que idade e os outros parâmetros. Dessa forma, o mesmo método pode ser usado para inúmeras análises multivariadas dentro de um Centro de Reprodução Humana, sendo útil para quantificar a chance real de uma mulher engravidar em ciclos de fertilização *in vitro*.

INTRODUÇÃO

Desde o início da Reprodução Assistida existe o desejo de se determinar quais parâmetros clínicos estão relacionados à obtenção de gestação. Sabe-se, por exemplo, que com o aumento da idade, a fecundidade natural e as taxas de gestação declinam mesmo em procedimentos de reprodução assistida (RA) [1]. A mulher após os trinta e cinco anos de idade tem sua fertilidade diminuída, pois as células germinativas não são reabastecidas durante a vida [2]. A utilização de folículos leva a um declínio na quantidade e qualidade dos oócitos até a menopausa [3,4,5].

A Contagem de Folículos Antrais (CFA) é usada como parâmetro de possibilidade de gravidez, pois demonstra o potencial de oócitos aptos a serem estimulados no ciclo menstrual em questão e desta forma tem a capacidade, em última análise, de fazer avaliação preditiva de resposta ovariana. Uma baixa quantidade de folículos antrais está correlacionada com uma menor resposta do ovário durante a hiperestimulação para FIV. Assim, durante o início do ciclo menstrual – do 2º ao 4º dia -, por US transvaginal é possível se fazer a contagem dos folículos de 2 a 6mm (chamados de antrais). A somatória do número obtido em ambos os ovários é dado clínico relevante, pois não é possível obter mais folículos maduros do que foi encontrado no início do ciclo [6,7,8].

O termo FORT (Follicular Output Rate) foi criado pelo grupo de pesquisadores da Universidade de Paris/Hospital Antoine Bécclère com o intuito de se avaliar a taxa de “aproveitamento” dos folículos, ou seja, trata-se da razão entre a contagem de folículos pré-ovulatórios no dia da utilização do hCG $\times 100$ / contagem de folículos antrais (CFA). Isso está intimamente relacionado à capacidade individual de resposta ao estímulo ovariano e conseqüentemente ao prognóstico reprodutivo [9].

Em relação ao número de embriões obtidos, existe uma grande variação em termos de quantidade e qualidade. Em RA se faz uma superestimulação com o intuito de aumentar matematicamente as chances de gravidez. Então quanto mais embriões, maior será a chance - em tese - de se obter o sucesso. No caso de pacientes com idade superior a 38 anos, as chances de gravidez caem drasticamente, independentemente do número de embriões [10]. Isso se deve provavelmente à redução da qualidade dos embriões de pacientes mais velhas.

Apesar de cada uma das variáveis clínicas/laboratoriais descritas acima já terem sido exaustivamente estudadas, ainda é desconhecida a força desses

parâmetros quando associados aos outros. Por esse motivo, criamos um programa de Inteligência Artificial (IA) que possa prever a probabilidade de gravidez de acordo com as características de cada paciente e do resultado de cada etapa do tratamento de FIV.

A curva ROC utilizada é um método gráfico de exibição de um marcador discriminatório de alta acurácia que distingue dois grupos. Ela é uma forma de representar a relação entre a sensibilidade e a especificidade de um teste quantitativo sobre todos os valores de limiar possíveis [11,12,13].

Análise de Correlação é uma ferramenta importante para as diferentes áreas do conhecimento, não somente como resultado final, mas como uma das etapas para a utilização de outras técnicas de análise. O coeficiente de correlação de Pearson (r) é uma medida de associação linear entre variáveis. Em estatística, duas variáveis se associam quando demonstram semelhanças na distribuição dos seus escores. Dessa forma, o coeficiente de correlação de Pearson varia de -1 a 1. O sinal indica direção positiva ou negativa e o valor sugere força da relação entre as variáveis. Uma correlação perfeita, seja ela positiva ou negativa, indica maior grau de dependência estatística linear entre as variáveis. No outro oposto, uma correlação de valor zero indica que não há relação linear entre as variáveis. Quanto mais próximo de zero, menor é a força dessa relação [14,15].

A IA tem como objetivo criar sistemas computacionais cujo o funcionamento seja similar ao comportamento humano. Estes sistemas apoiam os profissionais de saúde, auxiliando-os em sua rotina clínica, em tarefas de manuseio de dados e de conhecimentos. Assim são capazes de analisar os dados de pacientes individualizados de forma racional [16].

OBJETIVO

Apresentar ferramenta de IA que determine as chances de gravidez por meio da análise de múltiplas variáveis clínicas (parâmetros) de pacientes em ciclos de FIV.

METODOLOGIA

Sessenta casos obtidos a partir da base de dados do Centro de Reprodução Humana da clínica ana bartmann/UNAERP foram usados para alimentar o software de IA. Os casos de sucesso e insucesso alimentaram a rede neural artificial “multilayer perceptron” usando a rotina “backpropagation”.

Foram utilizadas as seguintes variáveis na análise: Idade, Contagem de folículos antrais, Contagem de folículos maduros (considerados com diâmetro médio acima de 16 mm), FORT (razão entre a contagem de folículos pré-ovulatórios no dia da utilização do hCG \times 100 / CFA), Número de oócitos captados e Número de embriões obtidos. Também foi realizada uma análise discriminante multivariada para determinar quais variáveis são mais importantes no resultado.

Durante a “rede de nutrição” foi realizada análise da confiabilidade do sistema pela curva ROC. Esse método é usado para visualização e seleção de classificadores baseado no seu desempenho.

Em relação a metodologia de Pearson, segundo Callegari- Jacques (2003), o coeficiente de correlação pode ser avaliado qualitativamente da seguinte forma: $r= 0$ até 0,3 (correlação fraca); $r= 0,3$ até 0,6 (correlação moderada); $r= 0,6$ até 0,9 (correlação forte); $r= 0,9$ até 1 (correlação muito forte).

A IA médica se preocupa primariamente com a construção de programas que calculam prognósticos

DESENVOLVIMENTO

O trabalho de pesquisa foi realizado no Centro de Reprodução Humana da clínica ana bartmann em parceria com os Departamentos de Medicina (Disciplina de Ginecologia) e de Ciências Exatas da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) entre os meses janeiro a agosto de 2015.

Os pesquisadores e alunos estiveram envolvidos em todas as etapas do desenvolvimento do trabalho, desde a análise clínica e laboratorial das 60 mulheres e dos estudos gráficos baseados na curva ROC até o desenvolvimento do próprio software utilizado.

RESULTADOS

A análise dos atributos utilizando a curva ROC garantiu a confiabilidade do sistema. Durante a análise de dados do sistema de IA desenvolvido, conseguimos uma acurácia de 93,33%, com um erro $\varepsilon=0,002$ em um treinamento com 60 casos. Isso nos permite concluir que o sistema bimodal apresenta um alto potencial de prever gravidez.

O número de Embriões obtidos teve área sob a curva ROC de 0,917, com significância de p valor $< 0,001$, sensibilidade de 72,73% e especificidade de 95,45%, sendo assim o melhor parâmetro encontrado para o sucesso da gravidez nas 121 mulheres.

A Contagem de folículos maduros teve área sob a curva ROC de 0,888, com significância de p valor $< 0,001$, sensibilidade de 72,73%, e especificidade de 90,91%.

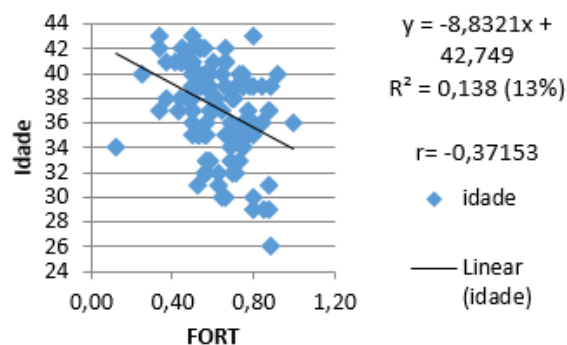
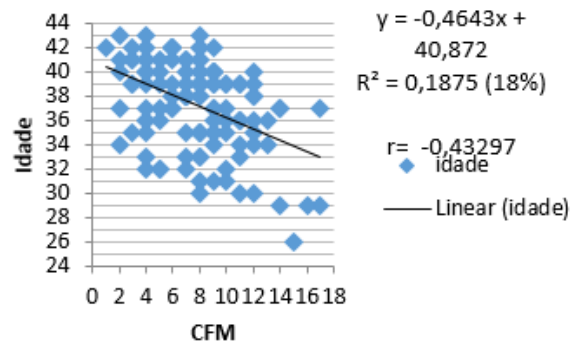
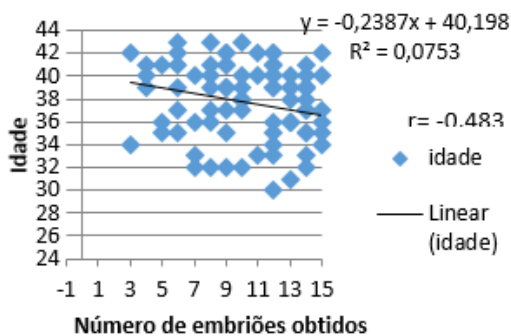
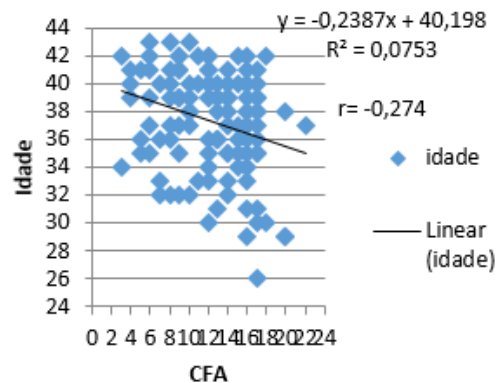
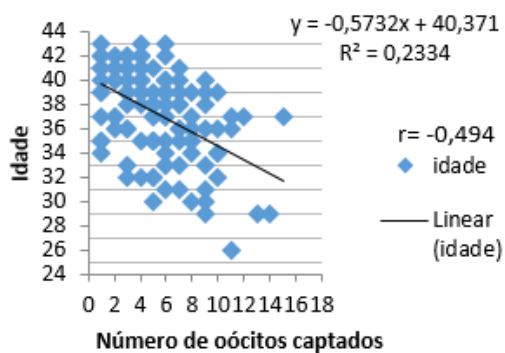
O Número de Oócitos captados teve área sob a curva ROC de 0,881, com significância de p valor $< 0,001$, sensibilidade de 72,73% e especificidade de 90,91%.

O FORT teve área sob a curva ROC de 0,822, significância de p valor $< 0,001$, sensibilidade de 81,82% e especificidade de 69,32%.

A Contagem de folículos antrais teve área sob a curva ROC de 0,773, significância de p valor $< 0,001$, sensibilidade de 81,82% e especificidade de 60,23%. Nesse caso, obtivemos que CFAs superiores a 12 estão associados à maior probabilidade de gestação. Isso demonstra alta confiabilidade do estudo, uma vez que na literatura considera-se adequada uma CFA superior a 10 e 15 [9].

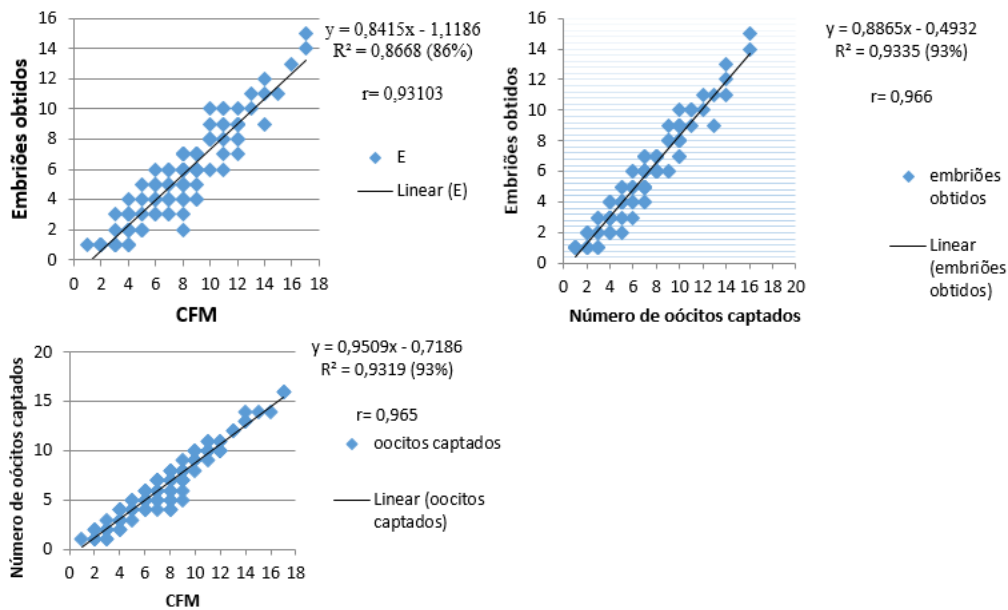
A Idade teve área sob a curva ROC de 0,701, significância de p valor de 0,001, Youden index J de 0,3220, critério de associação < 37 , sensibilidade de 69,70% e especificidade de 62,50%.

A análise dos atributos utilizando a curva ROC garantiu a confiabilidade do sistema. Durante a análise de dados do sistema de IA desenvolvido, conseguimos uma acurácia de 93,33%, com um erro $\varepsilon=0,002$ em um treinamento com 60 casos.



Gráficos 1: Correlação entre idade e os outros parâmetros: oócitos capturados, CFA, número de embriões obtidos, CFM e FORT.

Analisando a idade com os outros parâmetros clínicos estudados podemos notar pelos gráficos de correlação de Pearson que a mesma não é um bom fator discriminante. Obtivemos correlações lineares negativas mais próximas de 0 que de -1. Ou seja, há uma fraca correlação da idade com as outras variáveis.



Gráficos 2 – Correlação entre CFM e oócitos captados e embriões obtidos; correlação entre oócitos captados e embriões obtidos.

Dentre os gráficos obtidos encontramos que as variáveis mais correlacionadas são as que envolvem número de embriões obtidos e número de oócitos captados. Pelos gráficos vimos que apresentaram uma correlação linear positiva com um valor de r momento de Pearson maior que 0,9. Ou seja, existe uma correlação positiva e muito forte entre os parâmetros citados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que a ferramenta de IA criada tem alto potencial de utilização em programas de saúde, incluindo Serviços de Reprodução Humana Assistida. O mesmo método pode ser usado para inúmeras análises multivariadas dentro de um Centro de Reprodução Humana, incluindo a seleção de embriões para transferência intrauterina, uma vez que o método é capaz de criar um bom escore com alta taxa de sensibilidade e especificidade.

FONTES CONSULTADAS:

1. Van Rooij, I.A.; Bancsi, L.F.; Broekmans, F.J.; Looman, C.W.; Habbema, J.D.; te Velde, E.R. **Women older than 40 years of age and those with elevated**

folliclestimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. Fert Steril. 2003;79(3):482-8.

2. Abdalla, H.; Thum, M.Y. **An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve.** Hum Reprod. 2004;19(4):893-8.

3. Baird, D.T.; Collins, J.; Egozcue, J.; Eyers, L.H.; Gianaroli, L.; Leridon, H.; et al. **Fertility and ageing.** Hum Reprod Update. 2005;11(3):261-76.

4. Toner, J.P. **Modest follicle-stimulating hormone elevations in younger women: warn but don't disqualify.** Fertil Steril. 2004;81(6):1493-5.

5. Toner, J.P. **Age = egg quality, FSH level = egg quantity.** Fertil Steril. 2003;79(3):491.

6. da Silva, G.M.; Diniz, A. L. D.; Neto, M. B.; Marcolini, T. T.; Perillo, L. C. A.; Pires, W. P.; Pessoa, S. M. **Número de folículos antrais e o sucesso da fertilização in vitro: uma análise multivariada.** Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia. 2014;36(10):473-79

7. Adibi, A.; Mardanian, F.; Hajjahmadi, S. **Comparison of ovarian volume and antral follicle count with endocrine test for prediction of responsiveness in ovulation induction protocols.** Advanced Biomedical Reserch., Isfahan. 2012; 1(71).

8. Carvalho, B.R.; Rosa e Silva, A.C.J.S. **Hormônio anti-mulleriano e contagem de folículos antrais como marcadores de reserva ovariana.** Sobrage. 2007;7(32):5-8.

9. Gallot, V.; Berwanger da Silva, A.L.; Genro, V.; Grynberg, M.; Frydman, N.; Fanchin, R. **Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in**

vitro fertilization-embryo transfer outcome. Human Reproduction, 2012;27(4):1066–72.

10. Boomsma, C.M.; Macklon, N.S. **What can the clinician do to improve implantation?** Reprod Biomed Online, 2007.

11. Prati, R.C.; Flach, P. **“ROCCER: an algorithm for rule learning based on ROC analysis”**, in **Proceedings of the Nineteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI'2005)**. Edinburgh (UK), 2005.

12. Fawcett, T.; Flach, P.A. **“A response to Webb and Ting’s On the application of ROC analysis to predict classification performance under varying class distributions”**. Machine Learning, 2005; 58(1):33– 8.

13. Fluss, R.; Faraggi, D.; Reiser, B. **Estimation of the Younden Index and it’s associated cutoff point.** Biom J. 2005;47(4):458-72.

14. Filho, D.B.F.; Júnior, J.A.S. **Desvendando os Mistérios do Coeficiente de Correlação de Pearson (r)**. Revista Política Hoje, 2009; 18(1).

15. Anscombe, F.J. **"Graphs in Statistical Analysis"**. The American Statistician, 1973;27: 17-21.

16. Coeira, E. **Inteligência Artificial na Medicina.** Informática Médica,1998.