



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Câmpus de Presidente Prudente

LUAN HENRIQUE COSTA DA SILVA

**CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE NEFROTOXICIDADE EM PACIENTES EM
TRATAMENTO COM FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA: UMA
ABORDAGEM UTILIZANDO ALGORITMOS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA**

PRESIDENTE PRUDENTE

2025

LUAN HENRIQUE COSTA DA SILVA

**CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE NEFROTOXICIDADE EM PACIENTES EM
TRATAMENTO COM FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA: UMA
ABORDAGEM UTILIZANDO ALGORITMOS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Relatório Final para Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Estatística da FCT/Unesp para aproveitamento na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Puziol de Oliveira

PRESIDENTE PRUDENTE

2025

S586c

Silva, Luan Henrique Costa da

Classificação do risco de nefrotoxicidade em pacientes em tratamento com Fumarato de Tenofovir Desoproxila : uma abordagem utilizando algoritmos de aprendizado de máquina / Luan Henrique Costa da Silva. -- Presidente Prudente, 2025

59 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Estatística) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente

Orientador: Ricardo Puziol de Oliveira

1. Machine learning. 2. Neural networks (Computer science). 3. HIV (Vírus). I. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

LUAN HENRIQUE COSTA DA SILVA

CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE NEFROTOXICIDADE EM PACIENTES EM TRATAMENTO COM FUMARATO DE TENOFOSFATE DE SÓDIO: UMA ABORDAGEM UTILIZANDO ALGORITMOS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA

Relatório de Final de Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito para obtenção de créditos na disciplina Trabalho de Conclusão do curso de graduação em Estatística da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Unesp, pela seguinte banca examinadora:

Documento assinado digitalmente



RICARDO PUZIOL DE OLIVEIRA
Data: 01/12/2025 22:47:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador: _____

Prof. Dr. Ricardo Puziol de Oliveira
Departamento de Estatística

Documento assinado digitalmente



GUILHERME APARECIDO SANTOS AGUILAR
Data: 02/12/2025 09:18:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Guilherme Aparecido Santos Aguilár
Departamento de Estatística

Presidente Prudente, 27 de novembro de 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, com muito amor e gratidão, à minha família, especialmente aos meus pais, Elaine Cristina da Costa e Fabiano José da Silva, que sempre me apoiaram e incentivaram, mesmo que de longe, a continuar trilhando esse caminho. Sem eles, essa conquista não seria possível.

Agradeço profundamente ao Professor Dr. Ricardo Puziol de Oliveira, meu orientador, por ter aceitado me orientar nesse processo tão complexo, mas muito gratificante. Agradeço a paciência, incentivo e todos os ensinamentos compartilhados.

Agradeço, também, a todos os meus amigos que compartilharam comigo os momentos mais desafiadores das nossas vidas até o momento, sempre nos apoiando, dividindo ideias e momentos que tornaram essa caminhada mais leve e divertida.

Por fim, agradeço à faculdade e todos os outros que tornaram possível e fizeram parte, mesmo que pouco ou de longe, desse momento tão especial e importante da minha vida.

RESUMO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) continua sendo um importante problema de saúde pública mundial e, apesar dos grandes avanços nos tratamentos com terapias antirretrovirais (TARV), esses medicamentos ainda causam diversos efeitos colaterais, sendo um deles a nefrotoxicidade, que é comumente associada ao uso do Fumarato de Tenofovir Desoproxila (TDF). Este trabalho teve como objetivo desenvolver e validar modelos preditivos para a classificação do risco de nefrotoxicidade em pacientes usando TDF, utilizando algoritmos de redes neurais artificiais baseados em técnicas de aprendizado de máquina. Foram analisadas variáveis clínicas e laboratoriais de pacientes, cedidas por um estudo realizado em um hospital na Zâmbia. Foi desenvolvida uma rede neural do tipo Multilayer Perceptron (MLP) com duas camadas ocultas e função de ativação sigmoide, a qual apresentou desempenho satisfatório na tarefa de classificação, alcançando acurácia de 92,1%, especificidade e precisão de 100%, além de área sob a curva ROC (AUC) de 0,869. A sensibilidade de aproximadamente 64,4% revelou possível influência do desbalanceamento das classes – 77,83% dos pacientes não desenvolveram nefrotoxicidade, enquanto 22,17% tiveram a doença. Para tentar mitigar esse efeito, foram aplicadas estratégias de divisão da base de dados em 70% para treinamento e 30% para teste. Com isso, foram testados modelos adicionais, com uma única camada oculta e função de ativação logística, variando o número de neurônios (13 e 26). Porém, ambos apresentaram desempenho inferior ao modelo inicial, com reduções significativas em todas as métricas analisadas. Dessa forma, o modelo com duas camadas ocultas se mostrou o mais robusto e eficaz para a classificação do risco de nefrotoxicidade, evidenciando que o uso de redes neurais artificiais representa uma ferramenta promissora no apoio ao diagnóstico e à tomada de decisão clínica, contribuindo para um tratamento mais seguro e personalizado de pessoas que vivem com HIV.

Palavras-chave: HIV; Tenofovir; nefrotoxicidade; aprendizado de máquina; redes neurais.

ABSTRACT

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) remains a major global public health issue. Despite significant advances in treatment through antiretroviral therapy (ART), these medications are still associated with several adverse effects, one of which is nephrotoxicity, commonly linked to the use of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). This study aimed to develop and validate predictive models for classifying the risk of nephrotoxicity in patients receiving TDF, using artificial neural network algorithms based on machine learning techniques. Clinical and laboratory variables from patients were analyzed, provided by a study conducted in a hospital in Zambia. A Multilayer Perceptron (MLP) neural network with two hidden layers and a sigmoid activation function was developed, showing satisfactory performance in the classification task, achieving an accuracy of 92.1%, specificity and precision of 100%, and an area under the ROC curve (AUC) of 0.869. The sensitivity of approximately 64.4% indicated a possible influence of class imbalance – 77.83% of patients did not develop nephrotoxicity, while 22.17% did. To try and mitigate this effect, a data split of 70% for training and 30% for testing were applied. Additional models with a single hidden layer and logistic activation function were tested, varying the number of neurons (13 and 26). However, both presented inferior performance compared to the initial model, with significant reductions across all evaluated metrics. Therefore, the model with two hidden layers proved to be the most robust and effective for classifying nephrotoxicity risk, demonstrating that artificial neural networks are a promising tool to support diagnosis and clinical decision-making, contributing to safer and more personalized treatment for people living with HIV.

Keywords: HIV; Tenofovir; nephrotoxicity; machine learning; artificial neural networks.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Curva ROC do modelo de rede neural proposto.	36
Figura 2 - Importância das variáveis utilizando o método de Olden.	37
Figura 3 - Curva ROC do novo modelo de rede neural proposto com 26 neurônios.	41
Figura 4 - Importância das variáveis utilizando o método de Garson.	42
Figura 5 - Curva ROC do novo modelo de rede neural proposto com 13 neurônios.	44
Figura 6 - Importância das variáveis utilizando o método de Garson.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Matriz de confusão utilizada para avaliação do desempenho do modelo de rede neural na classificação.	22
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes (em relação as variáveis contínuas).	23
Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes (em relação as variáveis categóricas).....	25
Tabela 4 - Matriz de correlações entre as variáveis do estudo.	31
Tabela 5 - Resultados da matriz de confusão do modelo de redes neurais proposto com ativação na camada oculta via tanh e na camada de saída via sigmoide.	34
Tabela 6 - Resultados da matriz de confusão do modelo de redes neurais proposto com ativação na camada oculta com 26 neurônios via função logística e na camada de saída via sigmoide.....	40
Tabela 7 - Resultados da matriz de confusão do modelo de redes neurais proposto com ativação na camada oculta com 13 neurônios via função logística e na camada de saída via sigmoide.....	43
Tabela 8 - Comparação entre os modelos propostos.	47

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	5
LISTA DE TABELAS	6
1 INTRODUÇÃO	8
1.1 OBJETIVOS	10
1.1.1 OBJETIVO GERAL	10
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 TRABALHOS RELACIONADOS.....	12
2.2 REDES NEURAS	14
2.3 ESTRUTURA BÁSICA DE UMA REDE NEURAL.....	16
2.4 FUNÇÕES DE ATIVAÇÃO.....	17
2.5 MEDIDAS DE PERFORMANCE	20
3 MATERIAIS E METÓDOS	23
3.1 BASE DE DADOS.....	23
3.2 PROCESSO DE MODELAGEM.....	26
3.3 PROPAGAÇÃO DIRETA E RETROPROPAGAÇÃO	27
4 RESULTADOS.....	31
4.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS DADOS	31
4.2 ANÁLISE VIA REDES NEURAS	32
4.2.1 OUTRAS ARQUITETURAS	38
5 CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS.....	48
APÊNDICE A – CÓDIGO EM R UTILIZADO	51

1 INTRODUÇÃO

Desde o seu primeiro caso registrado nos Estados Unidos, em 1981, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) continua a afetar muitas pessoas em todo o mundo, tendo causado a morte de mais de 42 milhões de indivíduos ao longo dos últimos 43 anos, como apontam os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). A doença, que compromete o sistema imunológico e reduz a capacidade do organismo de combater infecções, devastou a vida de muitas de pessoas. De acordo com o UNAIDS, em 2023, quase 40 milhões de pessoas ao redor do mundo viviam com HIV e cerca de 630 mil vieram a óbito pela doença. Do total de infectados, 53% eram do sexo feminino. Na África Subsaariana, está concentrada a maior porção dos casos de HIV, tendo cerca de 25,5 milhões de pessoas vivendo com o vírus (Okano, Justin T; et al. 2020). Somente a Zâmbia, um país com 18 milhões de habitantes, é responsável por aproximadamente 21% dos casos de HIV e 5% das mortes pelo vírus na África.

Sendo responsável por atacar o sistema imunológico humano, especialmente os linfócitos T CD4+, o HIV é um retrovírus capaz de inserir seu material genético no DNA dessas células, utilizando-as para produzir cópias de si mesmo e, assim, infectar novas células, como explica o Ministério da Saúde do Brasil. No estágio inicial, a infecção pode causar sintomas parecidos com os da gripe, mas a medida em que avança e reduz progressivamente os níveis de linfócitos T CD4+, o organismo torna-se mais vulnerável a diversas doenças oportunistas. Quando não tratado, o HIV pode evoluir para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

Anualmente, novos diagnósticos continuam a ser registrados, sobretudo entre populações com acesso limitado à informação sobre as formas de transmissão do vírus, que incluem relações sexuais desprotegidas, compartilhamento de seringas, transfusões de sangue contaminado, entre outras. No entanto, persistem estigmas associados à infecção, como sua vinculação equivocada a práticas homossexuais, perpetuando preconceitos e barreiras que dificultam a educação e a conscientização sobre o HIV. Isto acarreta discriminação social, fazendo com que os indivíduos afetados não busquem diagnóstico e tratamento, o que contribui para a propagação do vírus. Embora a infecção pelo HIV ainda não tenha cura, os avanços no tratamento permitiram que pessoas soropositivas tenham hoje qualidade e expectativa de vida semelhantes às da população geral. Em 2023, aproximadamente 30,7 milhões de

peessoas estavam em tratamento antirretroviral em todo o mundo, representando um crescimento expressivo em comparação com a década anterior. Esses tratamentos são denominados terapias antirretrovirais (TAR), cuja principal função é inibir a multiplicação do HIV no organismo, preservar a função imunológica e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos infectados.

As TARs são compostas por diferentes classes de medicamentos, divididas de acordo com seus mecanismos de ação: os inibidores nucleosídeos da transcriptase inversa, os inibidores não nucleosídeos da transcriptase inversa e os inibidores de protease (NETO, et al. 2007). Existem vinte e dois medicamentos como, por exemplo: Abacavir (ABC), Emtricitabina (FTC), Lamivudina (3TC), Fumarato de Tenofovir Disoproxila (FTD), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), entre outros (PAU, A.K.; GEORGE, J.M.; 2015). Apesar de serem tratamentos muito eficazes no controle da replicação viral e na restauração da função imunológica, esses medicamentos também podem causar efeitos colaterais diversos, como os de curto prazo: toxicidades gastrointestinais, anemia e irritações na pele, e os de longo prazo: complicações cardiovasculares, hepáticos e renais, como a nefrotoxicidade (HAWKINS, T. 2010).

A nefrotoxicidade é o dano causado aos rins por substâncias tóxicas, entre as quais alguns medicamentos apresentam elevado potencial nefrotóxico, o que torna imprescindível o monitoramento contínuo da função renal em pacientes que os utilizam. Um exemplo já citado é o FTD que é um dos antirretrovirais mais associados à nefrotoxicidade, devido à sua capacidade de provocar lesões tubulares renais e redução da função glomerular. Esse medicamento, em particular, pode causar a redução da Taxa de Filtração Glomerular (eGFR), efeito adverso que frequentemente surge já nos primeiros três meses de tratamento, podendo evoluir para insuficiência renal se não monitorado adequadamente (SUZUKI, et al. 2017). Considerando essa e outras implicações clínicas, a busca de soluções para minimizar esta adversidade se torna cada vez mais necessária, motivando estudos que visam identificar variáveis e fatores diretamente relacionados à nefrotoxicidade induzida pelo FTD, bem como o desenvolvimento de modelos preditivos capazes de antecipar o risco individual de comprometimento renal.

No entanto, ainda hoje são escassos os modelos preditivos voltados para a avaliação da nefrotoxicidade em pacientes com HIV, o que ressalta a relevância de aprofundar as investigações nessa área. Com o avanço das técnicas de Aprendizado

de Máquina, essa lacuna tem gradualmente diminuído, uma vez que esses métodos permitem explorar grandes bases de dados com maior eficiência e precisão (IZBICKI E SANTOS, 2020). Ao integrar informações clínicas, laboratoriais e demográficas, os modelos baseados em Aprendizado de Máquina possibilitam a identificação de fatores de risco complexos e interdependentes, contribuindo para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na nefrotoxicidade induzida pelo tratamento.

Neste contexto, o presente estudo, alinhado com a literatura clínica atual, tem como objetivo investigar a ocorrência de nefrotoxicidade em pacientes submetidos ao tratamento com FTD. A pesquisa será conduzida com base em dados clínicos de pacientes da Zâmbia, os quais também foram utilizados no estudo de Chabala et al. (2021), referência teórica para este trabalho. A análise envolverá múltiplas variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos, histórico médico e características demográficas dos pacientes. Além disso, serão aplicadas técnicas de aprendizado de máquina para o desenvolvimento de modelos preditivos, baseados em redes neurais, para identificar padrões associados à nefrotoxicidade.

Esse objetivo se alinha ao Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) número 3 da Organização das Nações Unidas (ONU), que é promover uma vida saudável e bem-estar para todos, independentemente da idade (Nações Unidas Brasil, 2024). Mais especificamente, o item 3.3 traz o combate a doenças epidêmicas, como o caso da AIDS, ocasionada pela infecção do HIV. Este projeto também se insere em um esforço mais amplo de promoção da saúde pública, uma vez que o HIV é um problema global e as técnicas de tratamento do vírus precisam sempre evoluir, visando uma saúde de mais qualidade para todos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Conforme dito anteriormente, o presente estudo tem por objetivo geral construir e validar modelos preditivos baseados em técnicas de aprendizado de máquina, com ênfase em redes neurais artificiais, para investigar a ocorrência de nefrotoxicidade em pacientes vivendo com HIV em tratamento antirretroviral com FTD, a partir da análise de variáveis clínicas, laboratoriais e demográficas, visando à estratificação do risco e ao apoio à tomada de decisão em contextos terapêuticos.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos adversos renais associados ao uso do FTD em pacientes vivendo com HIV, com ênfase em estudos que aplicam técnicas estatísticas e computacionais para avaliação da nefrotoxicidade.
- Organizar e explorar os dados clínicos e laboratoriais (obtidos como fonte secundária do estudo de Chabala et al. (2021)) de pacientes HIV positivos em tratamento com FTD, com destaque para variáveis potencialmente associadas à função renal, como taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), creatinina sérica, idade, comorbidades e histórico medicamentoso.
- Pré-processar e tratar os dados coletados, incluindo etapas de imputação de dados ausentes, codificação de variáveis categóricas e normalização de variáveis contínuas, assegurando a qualidade e a consistência dos dados utilizados nos modelos.
- Desenvolver modelos preditivos supervisionados utilizando diferentes algoritmos de aprendizado de máquina, com foco em redes neurais artificiais, visando à classificação dos pacientes quanto ao risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade.
- Avaliar e comparar o desempenho dos modelos construídos por meio de métricas apropriadas (como, por exemplo, acurácia, sensibilidade, precisão, especificidade, curva ROC), selecionando o(s) modelo(s) mais eficaz(es) para aplicação clínica.
- Interpretar os resultados obtidos à luz da literatura clínica, destacando os fatores mais relevantes na predição de nefrotoxicidade e discutindo as possíveis implicações clínicas e epidemiológicas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TRABALHOS RELACIONADOS

Um exemplo de estudo do mesmo tema é o de Kwak e Lee (1997), que, por meio da construção de diferentes modelos de redes neurais, fizeram uma classificação do estado de saúde de pacientes com HIV/AIDS. Os autores utilizaram uma rede neural de três camadas com algoritmos de retropropagação, composta por uma camada de entrada contendo as variáveis clínicas de interesse, uma camada oculta relativa ao processamento intermediário e uma camada de saída que indicava se o estado do paciente era saudável ou não saudável, com base em informações clínicas e demográficas obtidas dos dados do AIDS Cost and Utilization Survey (ACSUS), que incluem variáveis como contagem de células CD4, presença de sintomas clínicos, tratamentos em uso e outros indicadores relevantes de progressão da doença.

Em outra vertente, os algoritmos de aprendizado de máquina também têm sido aplicados na previsão de desfechos clínicos em pacientes com HIV, utilizando dados extraídos de prontuários médicos eletrônicos (EMR) de diversas instituições de saúde (Ridgway, J. P.; et al. 2021). Por exemplo, Robbins et al. (2010) desenvolveram e validaram um modelo preditivo de falha virológica, incorporando variáveis como carga viral prévia, contagem de linfócitos T CD4+, regime de terapia antirretroviral, histórico de abuso de substâncias e frequência de consultas médicas. Essa abordagem permite identificar precocemente pacientes com maior risco de falha terapêutica ou abandono do tratamento, viabilizando intervenções mais eficazes para garantir a adesão e a continuidade do cuidado clínico.

No estudo de Di Teodoro et al. (2025), foi desenvolvido um modelo de previsão de desfechos da terapia antirretroviral (TAR) em pacientes com HIV-1, baseado em redes neurais gráficas (Graph Neural Networks, GNNs) com robustez para dados fora da distribuição (out-of-distribution, OOD). O objetivo central da pesquisa foi criar uma ferramenta capaz de antecipar a eficácia de combinações terapêuticas em pacientes, levando em consideração a heterogeneidade das mutações virais e as interações entre medicamentos utilizados na TAR. O modelo proposto integra duas abordagens complementares: redes totalmente conectadas (fully connected, FC) para processar dados tabulares clínicos e GNNs para capturar relações complexas entre mutações

virais e medicamentos, utilizando como referência a tabela de mutações de resistência a antirretrovirais da Stanford.

A avaliação do modelo foi conduzida considerando cenários OOD, nos quais alguns medicamentos presentes nos testes não estavam incluídos no conjunto de treinamento, refletindo a realidade clínica em que novos fármacos ou combinações podem ser administrados. Os resultados demonstraram que a abordagem baseada em GNN superou os modelos FC tradicionais, mostrando maior precisão na previsão de sucesso ou falha da TAR e melhor generalização para medicamentos OOD. Em particular, a incorporação das pontuações de resistência da Stanford foi essencial para o desempenho robusto do modelo.

Por fim, no estudo de Lew (2022) desenvolveu um modelo de rede neural para simular a infecção pelo HIV nas fases aguda e crônica, com e sem intervenção antirretroviral, visando aprofundar a compreensão da progressão da doença e os efeitos das terapias sobre a contagem de células T. O estudo parte do contexto em que, embora a terapia antirretroviral tenha transformado o HIV de uma doença fatal em uma condição controlável, indivíduos infectados continuam a desenvolver comorbidades não relacionadas à AIDS significativamente mais cedo do que pessoas não infectadas, evidenciando a necessidade contínua de pesquisas que melhorem a qualidade de vida desses pacientes.

O modelo proposto utiliza redes neurais treinadas para resolver um modelo matemático da infecção pelo HIV, permitindo representar de forma precisa as alterações na população de células T não infectadas e infectadas ao longo do tempo. Diferentemente de abordagens anteriores mais simplificadas, este modelo incorpora explicitamente fatores terapêuticos, como a administração de diferentes regimes de antirretrovirais, permitindo avaliar os efeitos de intervenções clínicas ao longo da evolução da doença. A rede neural foi projetada para capturar a dinâmica das fases aguda e crônica, incluindo o rápido aumento da carga viral na fase inicial da infecção, seguido da estabilização na fase crônica, bem como a modulação desses padrões pela aplicação de terapias antirretrovirais.

Os resultados demonstram que a rede neural consegue reproduzir consistentemente o comportamento esperado da infecção pelo HIV, mostrando reduções significativas na carga viral e manutenção da contagem de células T quando a intervenção terapêutica é aplicada. Além disso, o modelo oferece uma ferramenta poderosa para explorar diferentes cenários de tratamento e investigar o impacto

potencial de novas terapias experimentais, facilitando análises que podem orientar decisões clínicas e estratégias de intervenção.

2.2 REDES NEURAIS

As Redes Neurais são modelos computacionais inspirados na forma como as informações são processadas pelas redes neurais biológicas no cérebro humano (Lichtner-Bajjaoui, 2020). Isto é, de maneira análoga à transmissão de impulsos entre neurônios, as redes neurais transmitem informações através de unidades interconectadas, em que cada unidade processa a entrada recebida e a propaga às demais. Cada neurônio biológico recebe sinais de múltiplas fontes, integra essas informações e gera um impulso quando determinado limiar é atingido; de forma similar, as unidades de uma rede neural recebem entradas, realizam uma soma ponderada, aplicam uma função de ativação e transmitem o resultado às camadas subsequentes.

Do ponto de vista estatístico, estes modelos podem ser entendidos como modelos paramétricos compostos por múltiplas camadas de funções não-lineares, que estabelecem uma relação complexa entre variáveis preditoras e resposta. Em uma rede neural, cada unidade, ou neurônio artificial, executa uma transformação matemática sobre os inputs recebidos, seguida da aplicação de uma função de ativação que introduz não-linearidade ao modelo. A arquitetura típica inclui uma camada de entrada, responsável por receber e codificar as variáveis explicativas, uma ou mais camadas ocultas que realizam transformações intermediárias por meio de combinações ponderadas dos inputs, e uma camada de saída que gera a predição ou classificação final.

As redes neurais apresentam diversas arquiteturas, adaptadas para diferentes tipos de problemas. Entre as mais comuns, destaca-se o **Perceptron**, também denominado *rede neural de camada única*, que constitui a forma mais elementar de rede neural. Ele recebe entradas multidimensionais e as processa por meio de uma soma ponderada, seguida da aplicação de uma função de ativação. O processo de treinamento ocorre a partir de dados rotulados e de um algoritmo de aprendizado que ajusta os pesos associados às conexões. Uma limitação intrínseca ao Perceptron, no entanto, consiste em sua incapacidade de representar relações não-lineares.

A restrição do Perceptron, no entanto, é superada pelas *redes neurais multicamadas* que introduzem uma ou mais camadas ocultas entre a camada de entrada e a camada de saída, permitindo lidar com problemas de natureza não linear. Um exemplo deste tipo de rede é o **Perceptron Multicamadas** (MLP – Multilayer Perceptron), caracterizado por camadas totalmente conectadas que utilizam funções de ativação não lineares para modelar relações complexas em dados tabulares, sendo amplamente empregado em tarefas de classificação e regressão. Nestas redes, a informação é propagada sucessivamente da camada de entrada às camadas ocultas e, finalmente, à camada de saída, enquanto os pesos das conexões são ajustados de acordo com uma *regra de aprendizado*.

Diversas regras de aprendizado são aplicáveis no contexto das redes neurais, destacando-se: o método dos mínimos quadrados médios, o algoritmo de descida do gradiente, a regra de Newton, o gradiente conjugado, entre outras. Tais regras podem ser associadas ao *método de retropropagação do erro*, no qual o erro é inicialmente calculado na camada de saída e, em seguida, propagado de forma reversa pelas camadas ocultas. Esse procedimento garante que o erro atribuído a cada unidade seja proporcional à sua contribuição para o erro total observado na saída.

Outros exemplos de redes neurais, incluem as **Feedforward** (FFNN – Feedforward Neural Networks) que são redes implementadas em pacotes como *nnet*, *neuralnet* e *caret* em R, e em Keras, TensorFlow e PyTorch em Python. São adequadas para tarefas de classificação e regressão, caracterizando-se pela propagação direta da informação da camada de entrada até a camada de saída, sem ciclos ou retroalimentação. Por outro lado, tem-se as **Redes Neurais Convolucionais** (CNN – Convolutional Neural Networks) que são especialmente indicadas para dados com estrutura espacial ou temporal, como imagens, onde as camadas convolucionais aplicam filtros que capturam padrões locais, facilitando a extração automática de características relevantes. Estas redes, em particular, podem ser implementadas, em R ou Python, por meio dos pacotes Keras, TensorFlow e Torch.

Já as **Redes Neurais Recorrentes** (RNN – Recurrent Neural Networks) são projetadas para processar dados sequenciais, mantendo estados internos que permitem modelar dependências temporais, com variantes como **LSTM** (Long Short-Term Memory) e **GRU** (Gated Recurrent Unit) que aprimoram o aprendizado em sequências longas, por meio da utilização de células de memória e mecanismos de portas (*gates*) que regulam o fluxo de informações. Além dessas, os **Autoencoders**

são redes neurais utilizadas para aprendizado não supervisionado e redução de dimensionalidade, enquanto as **Redes Generativas Adversariais** (GANs – Generative Adversarial Networks) envolvem uma estrutura competitiva entre dois modelos, visando a geração de dados sintéticos realistas.

2.3 ESTRUTURA BÁSICA DE UMA REDE NEURAL

Considere uma rede composta por L camadas, onde cada camada l , para $l = 1, \dots, L$, é formada por n_l neurônios artificiais. A entrada da rede é representada por um vetor $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{n_0}$, que contém as variáveis explicativas do problema. Então, para cada camada l , calcula-se inicialmente um vetor linear $\mathbf{z}^{(l)}$, obtido por meio da multiplicação da matriz de pesos $\mathbf{W}^{(l)} \in \mathbb{R}^{n_l \times n_{l-1}}$ pelos vetores da camada anterior $\mathbf{a}^{(l-1)}$, somado a um vetor de vieses $\mathbf{b}^{(l)} \in \mathbb{R}^{n_l}$. Isto é,

$$\mathbf{z}^{(l)} = \mathbf{W}^{(l)}\mathbf{a}^{(l-1)} + \mathbf{b}^{(l)} \quad (2.1)$$

em que, para a primeira camada, define-se $\mathbf{a}^{(0)} = \mathbf{x}$. Esta operação, em particular, pode ser interpretada como uma combinação ponderada das entradas, na qual cada peso $w_{ij}^{(l)}$ controla a intensidade da contribuição da ativação $a_j^{(l-1)}$ para o neurônio i da camada l . O vetor de vieses, $\mathbf{b}^{(l)}$, permite que cada neurônio ajuste sua resposta independentemente da entrada.

Em seguida, aplica-se, elemento a elemento, uma *função de ativação* $\sigma^{(l)}(\cdot)$ com o objetivo de introduzir não-linearidade ao modelo, gerando as ativações da camada l , denotadas por:

$$\mathbf{a}^{(l)} = \sigma^{(l)}(\mathbf{z}^{(l)}) \quad (2.2)$$

Essa composição iterativa de transformações lineares seguidas de funções não lineares é aplicada em cada uma das camadas ocultas da rede neural. Isto é, em cada camada, o vetor de entrada é multiplicado pelos pesos associados às conexões, somado a um vetor de vieses e, em seguida, processado pela função de ativação, que introduz não-linearidade ao modelo. Ao final desse processo, a camada de saída produz o vetor de ativação $\mathbf{a}^{(L)}$ que representa a *predição final do modelo*, podendo

assumir diferentes interpretações dependendo da função de ativação utilizada na saída. Assim, a rede neural define uma função paramétrica:

$$f(\mathbf{x}; \theta) = \mathbf{a}^{(L)} \quad (2.3)$$

em que o vetor $\mathbf{a}^{(L)}$ representa as ativações da camada de saída, correspondendo à predição final do modelo para a entrada $\mathbf{x}$. O conjunto de parâmetros da rede, $\theta = \{\mathbf{W}^{(l)}, \mathbf{b}^{(l)}\}_{l=1}^L$, engloba todos os pesos e vieses de cada camada, os quais determinam a transformação linear e a combinação das ativações em toda a arquitetura. Esses parâmetros são ajustados durante o processo de treinamento por meio da minimização de uma função de perda, que quantifica o desvio entre as respostas observadas e as previsões geradas pelo modelo. A escolha da função de perda depende da natureza do problema e sua minimização permite que a rede aprenda padrões presentes nos dados.

2.4 FUNÇÕES DE ATIVAÇÃO

Como dito anteriormente, uma função de ativação serve para introduzir não-linearidade, para isso, ela é aplicada na saída de cada neurônio da rede. Ela trabalha com base na soma ponderada das entradas que recebe, determinando se a saída de um neurônio será transmitida adiante para as camadas subsequentes da rede, como um filtro. Há diversas funções de ativação disponíveis, cada uma com características próprias que influenciam o comportamento do modelo, a capacidade de generalização e a estabilidade do processo de treinamento. A seguir, são apresentadas algumas das funções de ativação mais utilizadas em problemas de redes neurais.

1. Sigmoid: É uma função de ativação utilizada para classificação binária. Sua principal característica é a capacidade de transformar os valores de entrada em um intervalo entre 0 e 1, o que a torna adequada para modelar probabilidades associadas a duas classes mutuamente exclusivas. Entretanto, um ponto negativo dessa função é o fenômeno conhecido como *desvanecimento do gradiente*, que ocorre para valores extremos da entrada — muito grandes ou muito pequenos —, fazendo com que a derivada da função tenda a zero, podendo comprometer a eficiência do aprendizado,

ao dificultar a propagação do gradiente durante o processo de retropropagação. A formulação matemática dessa função é dada por:

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (2.4)$$

onde $x \in \mathbb{R}$ representa a entrada da função. O valor $\sigma(x) \in (0,1)$ pode ser interpretado como a probabilidade estimada da classe positiva em tarefas de classificação binária.

2. Tangente Hiperbólica: É uma função de ativação utilizada, em geral, em arquiteturas profundas. Assim como a função sigmoide, ela apresenta um comportamento não-linear e um gradiente suave, o que favorece a convergência dos algoritmos de treinamento baseados em gradiente. A principal diferença em relação à sigmoide é o intervalo de saída: enquanto a sigmoide mapeia os valores da entrada para o intervalo $(0, 1)$, a tangente hiperbólica transforma a entrada em valores no intervalo $(-1, 1)$, o que pode conferir vantagens numéricas no treinamento de redes profundas, por centralizar os dados em torno de zero. Matematicamente, a função tangente hiperbólica é definida por:

$$\tanh(y) = \frac{e^y - e^{-y}}{e^y + e^{-y}} \quad (2.5)$$

onde $x \in \mathbb{R}$ representa a entrada da função. Essa função é diferenciável em todo o domínio dos números reais e seu gradiente é dado por:

$$\frac{d}{dx} \tanh(x) = 1 - \tanh^2(x) \quad (2.6)$$

3. Unidade Linear Retificada (ReLU): É uma das funções de ativação mais utilizadas em redes neurais modernas. Sua popularidade se deve à simplicidade computacional e ao fato de mitigar, em muitos casos, o problema do desvanecimento do gradiente, comumente observado em funções de ativação como a sigmoide ou a tangente hiperbólica. Matematicamente, a ReLU é definida por:

$$\text{ReLU}(t) = \max(0, t) \quad (2.7)$$

onde $t \in \mathbb{R}$ representa a entrada da função. Com essa ativação, a saída do neurônio é igual à entrada se esta for positiva e zero caso contrário. No entanto, essa função não está isenta de limitações. Uma das principais desvantagens é a chamada *morte dos neurônios*: quando os valores de entrada de determinados neurônios são sempre negativos, suas saídas e gradientes permanecem nulos, o que impede a atualização dos pesos durante o treinamento. Diversas variantes da função ReLU foram propostas com o intuito de mitigar suas limitações, em especial o problema da *morte dos neurônios*. Entre as mais relevantes, destacam-se: (I) **Leaky ReLU**: Introduz uma pequena inclinação para valores negativos, em vez de zerar completamente; (II) **Parametric ReLU** que generaliza a Leaky ReLU ao tornar um parâmetro α ajustável durante o treinamento, de forma que a própria rede aprenda a inclinação ótima para a região negativa; (III) **Randomized Leaky ReLU** que, nesse caso, α é amostrado aleatoriamente a partir de um intervalo pré-definido durante o treinamento e fixado na fase de inferência. Essa estratégia atua como forma de regularização estocástica, contribuindo para a redução de *overfitting*; e (IV) **Exponential Linear Unit (ELU)** que, para valores negativos, a função cresce exponencialmente em vez de ser linear ou nula.

4. Softmax: É uma função de ativação empregada em problemas de classificação multiclasse, especialmente na camada de saída de redes neurais. Seu principal objetivo é transformar um vetor de valores reais (logits) em uma distribuição de probabilidade, na qual a soma dos elementos é igual a 1. Isso permite interpretar cada saída como a probabilidade estimada de pertencimento a uma determinada classe. Matematicamente, seja $\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_K)$ o vetor de entradas da camada de saída de uma rede neural com K neurônios. A função Softmax é definida como:

$$\text{Softmax}(z_i) = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^K e^{z_j}} \quad (2.8)$$

para $i = 1, \dots, K$. Cada elemento z_i é elevado à base exponencial e , garantindo que todos os termos sejam estritamente positivos, e então normalizado pela soma total

das exponenciais dos K componentes do vetor. Com isso, obtém uma saída $y_i \in (0,1)$ para cada classe i , e:

$$\sum_{i=1}^K \text{Softmax}(z_i) = 1 \quad (2.9)$$

Do ponto de vista estatístico, a Softmax pode ser interpretada como a generalização da função logística (sigmoide) para múltiplas categorias. A função é diferenciável, o que permite seu uso em procedimentos de otimização baseados em gradiente, como o gradiente descendente. Além disso, ela é comumente associada à função de perda log-verossimilhança (ou entropia cruzada), que mede a divergência entre as probabilidades preditas pela rede e as classes reais dos dados observados. Embora a Softmax seja eficaz em muitos contextos, pode ser sensível à escala dos valores de entrada, o que pode impactar a estabilidade numérica. Por isso, é comum aplicar técnicas de regularização ou normalização antes da ativação.

2.5 MEDIDAS DE PERFORMANCE

Após a construção do modelo de rede neural com os dados de treinamento, é fundamental proceder à avaliação de seu desempenho para verificar a capacidade preditiva em relação ao objetivo do estudo. Essa avaliação consiste na comparação entre as classes reais dos pacientes e as classes previstas pela rede, permitindo mensurar a acurácia do modelo na classificação. Para tanto, utiliza-se a *matriz de confusão*, que organiza as classificações corretas e incorretas em categorias específicas, conforme apresentado na Tabela I. A partir da matriz de confusão apresentada na Tabela 1, são obtidas as seguintes métricas de desempenho, que possibilitam uma avaliação abrangente da eficácia do classificador baseado nas redes neurais construídas:

- **Acurácia:** é a medida de desempenho que representa a proporção da observação corretamente prevista para o total de observações.

$$\text{Acurácia} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}}$$

- **Sensibilidade:** também conhecida *recall*, é a proporção de verdadeiros positivos em relação ao total de positivos reais, ou seja, pacientes que desenvolveram nefrotoxicidade, calculada como a proporção de verdadeiros positivos sobre o total de positivos reais.

$$\text{Sensibilidade (ou Recall)} = \frac{TP}{TP + FN}$$

- **Especificidade:** é a proporção de verdadeiros negativos em relação ao total de negativos reais, representando a habilidade do classificador em identificar corretamente os exemplos negativos.

$$\text{Especificidade} = \frac{TN}{TN + FP}$$

- **Precisão:** é uma métrica que mede a proporção de instâncias corretamente classificadas em relação ao total de instâncias previstas para a classe.

$$\text{Precisão} = \frac{TP}{TP + FP}$$

- **Previsão Negativa:** é a proporção de instâncias incorretamente classificadas em relação ao total de instâncias previstas para a classe.

$$\text{Previsão Negativa} = \frac{TN}{TN + FN}$$

- **Taxa de Falsos Positivos (FPR):** é a medida que representa a proporção de instâncias negativas erroneamente classificadas como positivas em relação ao total de instâncias negativas reais.

$$\text{FPR} = \frac{FP}{FP + TN}$$

- **Taxa de Falsos Negativos (FNR):** é a medida que representa a proporção de instâncias positivas erroneamente classificadas como negativas em relação ao total de instâncias positivas reais.

$$\text{FNR} = \frac{FN}{FN + TP}$$

- **F-Score:** também conhecido como *F-Measure* ou F1, é uma métrica de avaliação de desempenho de um modelo de classificação que leva em consideração tanto a precisão quanto o *recall*, sendo útil quando há um desequilíbrio entre as classes.

$$F\text{Score} = 2 \times \frac{\text{Precisão} \times \text{Recall}}{\text{Precisão} + \text{Recall}}$$

- **Curva ROC:** é utilizada para representar graficamente a relação entre a sensibilidade e a taxa de falsos positivos em diferentes limiares de decisão do classificador. A área sob a curva ROC (AUC) quantifica o desempenho global do modelo, variando de 0,5 (classificador aleatório) a 1 (classificador perfeito), e é calculada pela integral da curva dada por:

$$AUC = \int_{-\infty}^{\infty} \text{Recall}(t) \text{FPR}(t) dt$$

em que t é um parâmetro contínuo associado aos limiares de decisão do classificador.

Tabela 1 - Matriz de confusão utilizada para avaliação do desempenho do modelo de rede neural na classificação.

		Previsão das Classes		
		Positivo	Negativo	
Classes Atuais	Positivo	<i>True Positive</i> (TP)	<i>False Negative</i> (FN)	Sensibilidade $\frac{TP}{TP + FN}$
	Negativo	<i>False Positive</i> (FP)	<i>True Negative</i> (TN)	Especificidade $\frac{TN}{TN + FP}$
		Precisão $\frac{TP}{TP + FP}$	Previsão Negativa $\frac{TN}{TN + FN}$	Acurácia $\frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$

3 MATERIAIS E METÓDOS

3.1 BASE DE DADOS

Para execução deste estudo, será considerada uma base de dados, coletada como fonte secundária, de pacientes de um hospital da Zâmbia, disponibilizada por Chabala, et al. (2021). A base de dados contém informações de 203 indivíduos que já haviam iniciado a terapia antirretroviral com o FTD. O período de coleta e acompanhamento dos pacientes compreendeu o intervalo entre o final de 2018 e o início de 2020. Em relação as variáveis, a base contempla um total de 25 variáveis, classificadas em três categorias principais: (a) **variáveis demográficas**, como idade e sexo dos pacientes; (b) **variáveis clínicas**, como média da pressão arterial e contagem de linfócitos TCD4+; e (c) **variáveis laboratoriais**, como os níveis de creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), esta última aferida no início do tratamento e após três meses. A variável resposta deste estudo será a ocorrência de nefrotoxicidade.

De todas as variáveis presentes na base, foram escolhidas 13 delas, pois algumas estão “duplicadas”, como exemplo: as variáveis eGFR e SCR, que na base tem outra coluna com seus valores divididos por 10, e as variáveis lnUACR e lnVL, que possuem seus valores sem a transformação logarítmica. Dessa forma, foram selecionadas aquelas que mais faziam sentido usar para o estudo. Abaixo, estão a Tabela II contendo as variáveis contínuas e a Tabela III com as variáveis categóricas incluídas no estudo. Ambas as tabelas sintetizam as principais informações clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes considerados na base de dados.

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes (em relação as variáveis contínuas).

Variável	Nefrotoxicidade	
	Não (158)	Sim (45)
MAP (mmHg)	98,44 ± 16,59	100,99 ± 16,66
CD4 (cél/mm ³)	333,58 ± 304,00	372,02 ± 420,22
eGFR (mL/min/1,73m ²)	124,09 ± 28,26	131,82 ± 53,23
SCR (μmol/L)	69,00 ± 29,54	77,40 ± 99,01
CHOL (mmol/L)	4,13 ± 1,29	3,84 ± 1,26
PHCR (mg/L)	3,61 ± 11,24	5,10 ± 17,15

InUACR	4,94 ± 1,77	5,12 ± 1,85
InVL	9,68 ± 4,30	9,69 ± 4,06
GLU (mmol/L)	4,43 ± 0,88	4,32 ± 1,03
AGE (anos)	35,09 ± 8,09	36,67 ± 9,89

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A Tabela 2 apresenta as variáveis contínuas selecionadas para a análise, que correspondem a importantes indicadores clínicos e laboratoriais relacionados ao estado geral e à função renal dos pacientes incluídos no estudo. A seguir, detalham-se as principais variáveis contínuas consideradas:

- **MAP (Mean Arterial Pressure):** como o próprio nome já diz, é a pressão arterial média de cada paciente medida durante o período do estudo;
- **CD4:** contagem de células T CD4+ em cada paciente. Para esta variável, se um indivíduo tem mais do que 500 cél/mm³ sua imunidade é considerada normal, caso essa contagem seja menor do que 200 cél/mm³, então tem-se imunossupressão grave (AIDS).
- **eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate):** é a taxa de filtração glomerular de cada paciente, ou seja, a quantidade de sangue que os rins conseguem filtrar por minuto. Para esta variável, se o indivíduo tem uma eGFR maior do que 90 mL/min/1,73m², não há lesão renal significativa, se está abaixo de 15 mL/min/1,73m², é necessário diálise e até transplante;
- **SCR (Serum Creatinine):** é a creatinina sérica, a concentração de creatinina presente no sangue, que indica se os rins estão filtrando adequadamente;
- **CHOL (Cholesterol):** é o colesterol de cada paciente;
- **PHCR (Urine Phosphate-to-creatinine Ratio):** é a quantidade de fosfato excretado na urina em relação à creatinina urinária;
- **InUACR (In transformed Urine Albumin-to-creatinine Ratio):** é a razão albumina/creatinina urinária, foi usada a transformação logarítmica para normalizar os valores;
- **InVI (In transformed Urine Viral Load):** é a carga viral de HIV presente na

urina, o logaritmo foi usado pela mesma razão do anterior;

- **GLU (Fasting Blood Glucose):** é a concentração de glicose no sangue medida nos pacientes em jejum;
- **AGE:** idade dos pacientes medida em anos.

Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes (em relação as variáveis categóricas).

Variável	Categoria	Nefrotoxicidade	
		Não (158)	Sim (45)
SEX	Feminino	89 (56,3%)	31 (68,9%)
	Masculino	69 (43,7%)	14 (31,1%)
VIREMIA	Sem viremia	30 (19%)	8 (17,8%)
	Viremia	128 (81%)	37 (82,2%)
SUPPRESSED	Suprimido	25 (15,8%)	7 (15,6%)
	Não suprimido	133 (84,2%)	38 (84,4%)

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A Tabela 3 apresenta as variáveis categóricas selecionadas para o estudo, as quais fornecem informações qualitativas essenciais para a compreensão do perfil dos pacientes e a avaliação do desfecho clínico relacionados à nefrotoxicidade. A seguir, são descritas as variáveis categóricas consideradas:

- **SEX:** é o sexo de cada paciente, na amostra temos 120 indivíduos do sexo feminino e 83 indivíduos do sexo masculino;
- **VIREMIA:** é a presença de vírus no sangue, para o estudo foi medida a carga viral de cada paciente, aqueles que apresentaram números menores do que 50 foram classificados como sem viremia, pois o vírus nessa quantidade é considerado indetectável, já quem apresentou números maiores do que 50 foram classificados com viremia;
- **SUPPRESSED:** indica se a quantidade de vírus presente no sangue está controlada. Aqueles que tiveram um número de carga viral maior do que 1000 foram classificados como “não suprimido”, indicando que o vírus ainda está bem ativo no paciente, e aqueles com um número menor do que 1000, foram

classificados como “suprimido”, indicando um controle da carga viral.

3.2 PROCESSO DE MODELAGEM

O processo de modelagem adotado neste estudo está intrinsecamente alinhado aos objetivos propostos, consistindo na construção de modelos de redes neurais do tipo Multilayer Perceptron (MLP) para investigar a ocorrência de nefrotoxicidade em pacientes com HIV em tratamento antirretroviral com FTD.

(I) Preparação dos dados: Inicialmente, será realizada a etapa de preparação do conjunto de dados, que compreende a verificação da consistência interna do banco, o tratamento de valores ausentes (por meio de imputação adequada), a codificação de variáveis categóricas (utilizando representações binárias ou fatoriais) e a normalização das variáveis contínuas, de modo a garantir compatibilidade com os algoritmos propostos de redes neurais. Essa etapa garante a integridade e a homogeneidade do conjunto de dados, reduzindo vieses decorrentes de escalas distintas e preparando-o adequadamente para a modelagem preditiva.

(II) Definição da arquitetura da rede neural: Após a preparação dos dados, será definida a arquitetura da rede neural, considerando o número de camadas ocultas e o número de neurônios em cada camada. Para a construção da rede proposta neste estudo, em particular, será adotada a seguinte arquitetura:

- **Camada de Entrada (Input Layer):** Composta por 13 neurônios, correspondentes as 13 variáveis preditoras.
- **Camada Oculta (Hidden Layer):** Serão consideradas duas camadas ocultas, a primeira com 5 neurônios, e a segunda com 3 neurônios.
- **Camada de Saída (Output Layer):** Contém um único neurônio, pois o problema considerado corresponde a uma tarefa de classificação binária.
- **Saída do Modelo (Output):** Corresponde à probabilidade de a observação pertencer à classe positiva, assumindo valores no intervalo (0,1).
- **Regra de Decisão:** Para converter a probabilidade em uma predição binária, será adotado um limiar igual a 0,5.

(III) Configuração dos parâmetros de treinamento: Como terceira etapa, será realizada a configuração dos parâmetros de treinamento da rede neural, incluindo a definição da função de ativação da camada oculta, o critério de parada, o limiar de convergência do erro e o número máximo de iterações. Estes parâmetros serão calibrados por meio de experimentações sucessivas, observando princípios de parcimônia e equilíbrio entre complexidade e capacidade preditiva, de modo a minimizar o risco de sobreajuste aos dados de treinamento.

(IV) Treinamento da rede neural: A fase seguinte consiste no treinamento da rede, que será conduzido por meio do algoritmo de retropropagação. Este algoritmo permite a atualização iterativa dos pesos sinápticos a partir da minimização de uma função de perda, promovendo a aprendizagem gradual das relações entre as variáveis preditoras e o desfecho de nefrotoxicidade.

(V) Avaliação do desempenho preditivo: Após o treinamento, será realizada a avaliação do desempenho da rede neural por meio de métricas apropriadas à classificação binária. Entre estas, destacam-se: acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, além da análise da área sob a curva ROC (AUC).

(VI) Análise interpretativa dos resultados: Por fim, será conduzida uma análise interpretativa dos resultados, visando identificar as variáveis com maior influência na classificação de risco de nefrotoxicidade. Esta etapa permite não apenas a compreensão do comportamento do modelo, mas também fornece *insights* clínicos relevantes sobre fatores associados à toxicidade renal em pacientes com HIV em tratamento antirretroviral com FTD.

3.3 PROPAGAÇÃO DIRETA E RETROPROPAGAÇÃO

Após a definição da arquitetura, o próximo passo consiste em detalhar o fluxo de informação na rede, isto é, o *processo de propagação direta*. Este processo consiste nas seguintes etapas:

(1) Camada de Entrada → 1ª Camada Oculta: Note que cada observação da amostra, $\mathbf{x}^{(i)}$, fornece treze valores, correspondentes às variáveis preditoras, que alimentam os neurônios da camada de entrada. Esses valores, em particular, serão combinados linearmente com um conjunto inicial de pesos, $W^{[1]}$, e vieses, $b^{[1]}$, gerando as ativações lineares da camada oculta, isto é, $z^{[1](i)} = W^{[1]}\mathbf{x}^{(i)} + b^{[1]}$.

(2) Ativação da Camada Oculta: Em seguida, para introduzir não-linearidade ao modelo, será aplicado a função de ativação definida pela *tangente hiperbólica* a cada componente de $z^{[1](i)}$, obtendo as ativações dos neurônios da camada oculta, isto é, $a^{[1](i)} = \tanh(z^{[1](i)})$.

(3) 1ª Camada Oculta → 2ª Camada Oculta: Em seguida, as ativações da camada oculta serão, então, combinadas com um novo conjunto de pesos, $W^{[2]}$, e vieses, $b^{[2]}$, produzindo a ativação da segunda camada oculta, isto é, $z^{[2](i)} = W^{[2]}a^{[1](i)} + b^{[2]}$.

(4) Ativação da 2ª Camada Oculta: Em seguida, será aplicado novamente a função de ativação definida pela *tangente hiperbólica* a cada componente de $z^{[2](i)}$, obtendo as ativações dos neurônios da segunda camada oculta, isto é, $a^{[2](i)} = \tanh(z^{[2](i)})$.

(5) 2ª Camada Oculta → Camada de Saída: Por fim, as ativações da camada oculta serão, então, combinadas com um novo conjunto de pesos, $W^{[3]}$, e vieses, $b^{[3]}$, produzindo a ativação linear da saída, isto é, $z^{[3](i)} = W^{[3]}a^{[2](i)} + b^{[3]}$.

(6) Ativação da Camada de Saída: Nesta etapa, a função sigmoide transforma $z^{[3](i)}$ na probabilidade predita $\hat{y}$, isto é,

$$\hat{y}^{(i)} = a^{[3](i)} = \sigma(z^{[3](i)}) = \frac{1}{1 + e^{-z^{[3](i)}}}$$

(7) Regra de Decisão: Por fim, a saída é convertida na classe predita de acordo com o limiar adotado que, neste caso, é de 0,5, isto é,

$$\hat{y}_{\text{classe}}^{(i)} = \begin{cases} 1, & \hat{y}^{(i)} > 0,5 \\ 0, & \hat{y}^{(i)} \leq 0,5 \end{cases}$$

Com esse processo de propagação direta, a rede neural é capaz de produzir uma saída para cada observação de entrada. No entanto, para que o modelo aprenda de forma adequada, é necessário introduzir um mecanismo de avaliação do erro e ajuste dos parâmetros. Neste caso, a discrepância entre as probabilidades preditas e os valores verdadeiros é medida pela *função de custo de entropia cruzada binária*, definida como:

$$\mathcal{J} = -\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m [y^{(i)} \log(\hat{y}^{(i)}) + (1 - y^{(i)}) \log(1 - \hat{y}^{(i)})] \quad (2.10)$$

em que m representa o número de observações no conjunto de dados, $y^{(i)}$ o valor real da classe e $\hat{y}^{(i)}$ é a probabilidade predita pela rede para a i -ésima observação. A etapa subsequente é, então, o *processo de retropropagação*, na qual são calculados os gradientes da função de custo em relação a cada peso e viés da rede. Esses gradientes permitem atualizar os parâmetros segundo o *método da descida do gradiente*, reduzindo progressivamente o valor da função de custo. O processo completo — propagação direta, cálculo do erro, retropropagação e atualização dos parâmetros — é, então, repetido ao longo de várias épocas de treinamento. Ao final, espera-se que a rede neural aprenda um conjunto de pesos e vieses capazes de gerar previsões precisas e com boa capacidade de generalização para dados não observados. O *processo de retropropagação* é descrito pelas etapas:

(1) Erro na Camada de Saída: A primeira etapa resume a calcular a diferença entre a saída prevista, $\hat{y}^{(i)}$, e o valor verdadeiro, $y^{(i)}$, isto é, $dZ^{[3](i)} = a^{[3](i)} - y^{(i)}$.

(2) Gradiente na Camada de Saída: A partir de $dZ^{[3](i)}$, calcula-se o gradiente em relação aos pesos e aos vieses da camada de saída. Isto é, $dW^{[3]} = dZ^{[3](i)}a^{[2](i)T}$ e $db^{[3]} = dZ^{[3](i)}$.

(3) Propagação do Erro → 2ª Camada Oculta: O erro na camada de saída influencia os neurônios da segunda camada oculta de acordo com os pesos de saída, isto é, $dA^{[2](i)} = W^{[3]T}dZ^{[3](i)}$. Como a camada oculta usa a função tangente hiperbólica como ativação, aplica-se a derivada (usando a *regra da cadeia*) da função de ativação para obter o erro linear na camada oculta, isto é, $dZ^{[2](i)} = dA^{[2](i)} \odot [1 - (a^{[2](i)})^2]$, em que $\odot$ representa o produto elemento a elemento (Hadamard). O fator $1 - (a^{[2](i)})^2$ é a derivada da função tangente hiperbólica aplicada às ativações da camada oculta. O processo se repete da 2ª camada oculta para a 1ª camada oculta.

(4) Gradiente na 1ª Camada Oculta: Com $dZ^{[1](i)}$, calcula-se o gradiente em relação aos pesos e aos vieses da camada oculta. Isto é, $dW^{[1]} = dZ^{[1](i)}x^{(i)T}$ e $db^{[1]} = dZ^{[1](i)}$.

(5) Atualização dos Parâmetros: A partir de uma *taxa de aprendizado* α , atualiza-se os pesos e vieses usando os gradientes calculados, isto é,

$$\begin{aligned} W^{[3]} &\leftarrow W^{[3]} - \alpha dW^{[3]}, & b^{[3]} &\leftarrow b^{[3]} - \alpha db^{[3]} \\ W^{[2]} &\leftarrow W^{[2]} - \alpha dW^{[2]}, & b^{[2]} &\leftarrow b^{[2]} - \alpha db^{[2]} \\ W^{[1]} &\leftarrow W^{[1]} - \alpha dW^{[1]}, & b^{[1]} &\leftarrow b^{[1]} - \alpha db^{[1]} \end{aligned}$$

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS DADOS

A base apresenta informações de 203 indivíduos, dos quais 120 são do sexo feminino, compreendendo 59,11% da amostra, enquanto o sexo masculino, 40,89% com 83 pacientes. É interessante levar em conta os dados trazidos na introdução, que informam que a maior parte dos infectados pelo HIV são do sexo feminino, o que é corroborado pelos dados analisados. Ao observar as idades, observa-se que a média está em torno dos 35 anos, evidenciando uma população majoritariamente adulta. No que diz respeito as variáveis clínicas, a contagem média dos linfócitos T CD4+ dos pacientes se mostrou em torno de 235 $\text{cél}/\text{mm}^3$, o que indica uma imunidade muito baixa. Fazendo uma análise mais detalhada, temos 85 pacientes com menos de 200 $\text{cél}/\text{mm}^3$, ou seja, 41,87% da base é composta por pessoas que têm AIDS. Estratificando estas informações de acordo com a nossa variável de interesse, observamos que, dos 45 pacientes que apresentaram nefrotoxicidade, 68,9% são do sexo feminino e 31,1% são do sexo masculino. Quanto a contagem de CD4+, temos que 35,56% dos indivíduos que possuem AIDS, também têm a doença renal. Por fim, a Tabela IV ilustra a matriz de correlação entre as 10 variáveis numéricas escolhidas inicialmente para o estudo.

Tabela 4 - Matriz de correlações entre as variáveis do estudo.

	MAP	CD4	eGFR	SCR	CHOL	PHCR	lnUACR	lnVL	GLU	AGE
MAP	1	0,14	-0,16	0,05	0,08	0,08	0,02	-0,10	-0,01	0,29
CD4	0,14	1	0,01	-0,06	0,11	0,19	0,02	-0,33	-0,09	0,10
eGFR	-0,16	0,01	1	-0,64	-0,16	0,01	-0,07	0,04	-0,09	-0,41
SCR	0,05	-0,06	-0,64	1	0,06	-0,01	0,04	0,11	-0,01	0,12
CHOL	0,08	0,11	-0,16	0,06	1	0,02	-0,01	-0,26	-0,04	0,15
PHCR	0,08	0,19	0,01	-0,01	0,02	1	0,53	0,06	0,00	0,08
lnUACR	0,02	0,02	-0,07	0,04	-0,01	0,53	1	0,16	-0,08	0,12
lnVL	-0,10	-0,33	0,04	0,11	-0,26	0,06	0,16	1	0,06	-0,10
GLU	-0,01	-0,09	-0,09	-0,01	-0,04	0,00	-0,08	0,06	1	-0,10
AGE	0,29	0,10	-0,41	0,12	0,15	0,08	0,12	-0,19	-0,10	1

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A matriz de correlação é uma métrica que, através dos valores obtidos, mostra as relações lineares entre as variáveis numéricas. Aquelas que apresentam valores próximos de 1, indicam forte correlação positiva, enquanto as que estão próximas de -1, indicam forte correlação negativa. Os valores próximos de 0 indicam pouca ou nenhuma relação linear entre as variáveis. Em um panorama geral, a maior parte delas possuem correlações fracas ou moderadas. As que apresentam maior correlação são:

- I. **eGFR e SCR, com -0,64, indicando forte correlação negativa:** isso nos diz que, quanto menor for a taxa de filtração glomerular, maior será a quantidade de creatinina sérica (e vice-versa). Isso já é esperado, uma vez que o aumento de creatinina indica prejuízo da função renal;
- II. **PHCR e InUACR, com 0,53, indicando forte correlação positiva:** ambas estão relacionadas a função renal, o que indica que elas podem estar capturando similaridades da condição do paciente;
- III. **eGFR e AGE, com -0,41, indicando moderada correlação negativa:** quanto maior a idade, mais prejudicadas as funções renais ficam, o que é esperado com o envelhecimento;
- IV. **CD4 e InVL, com -0,33, indicando moderada correlação negativa:** isso também é esperado, já que pacientes com menor contagem de T CD4+ possuem uma maior carga viral.

4.2 ANÁLISE VIA REDES NEURAIS

Inicialmente, foi realizada a preparação da base de dados, com o objetivo de tornar o banco o mais satisfatório possível para a implementação do modelo de rede neural. Através das análises feitas, foi notado que não existiam dados faltantes na base, dessa forma, não houve a necessidade de realizar uma possível imputação. Na continuação, foi feita a codificação das variáveis categóricas, transformando-as em binárias. Como a variável resposta do estudo é a ocorrência de nefrotoxicidade, ela também foi convertida, passando a ser 1 para sim e 0 para não. As variáveis contínuas foram normalizadas para o intervalo 0 e 1, utilizando uma transformação linear com base nos valores mínimos e máximos de cada uma.

A arquitetura da rede neural MLP descrita na Seção 3.2 foi configurada utilizando o pacote *neuralnet*, com parâmetros cuidadosamente escolhidos para adequar o modelo à tarefa de classificação binária, conforme segue:

- `hidden`: Este parâmetro define a *arquitetura da rede*, especificando a quantidade de camadas ocultas e o número de neurônios em cada uma. Para esta primeira aplicação, foram selecionadas duas camadas ocultas, uma com 5 neurônios, e outra com 3 neurônios.
- `linear.output`: Determina a função de ativação aplicada na camada de saída. Quando definido como `FALSE`, indica que a camada de saída utiliza uma função de ativação não-linear adequada a problemas de classificação binária. No pacote escolhido, a função sigmoide é aplicada automaticamente, permitindo que a saída da rede seja interpretada como uma probabilidade no intervalo (0,1).
- `err.fct`: Define a função de erro utilizada durante o treinamento. Para problemas de classificação binária, a escolha apropriada é a entropia cruzada ("`ce`"), que mede a diferença entre a distribuição prevista pelo modelo e a distribuição real dos dados, favorecendo uma convergência mais eficiente.
- `likelihood`: Quando definido como `TRUE`, permite o cálculo da função de verossimilhança do modelo, oferecendo informações adicionais sobre a qualidade do ajuste e permitindo comparações estatísticas entre diferentes arquiteturas de rede.
- `stepmax`: Estabelece o critério de parada do treinamento, definindo o número máximo de iterações permitidas para a retropropagação. Para este estudo, foi adotado um limite de 1.000.000 de iterações, garantindo que o processo de otimização tenha tempo suficiente para convergir sem interromper prematuramente a aprendizagem da rede.

Após a conclusão do treinamento da rede neural, foram realizadas as *predições* sobre os dados de interesse. Para a conversão das probabilidades previstas pelo modelo em categorias binárias, foi adotado um limite de corte (threshold) de 0,5, de modo que valores inferiores a 0,5 foram classificados como ausência de

nefrotoxicidade (classe 0), enquanto valores iguais ou superiores a 0,5 indicaram a presença de nefrotoxicidade (classe 1). Com base nessas classificações, procedeu-se à *avaliação do desempenho preditivo do modelo*, utilizando métricas derivadas da matriz de confusão, que fornece informações detalhadas sobre o número de verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos. A matriz de confusão obtida está apresentada na Tabela V e serve de base para o cálculo de métricas complementares, como acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo.

Tabela 5 - Resultados da matriz de confusão do modelo de redes neurais proposto com ativação na camada oculta via tanh e na camada de saída via sigmoide.

		Previsão das Classes		
		Positivo (nefro = 1)	Negativo (nefro = 0)	
Classes Atuais	Positivo (nefro = 1)	29	16	Sensibilidade 64,4%
	Negativo (nefro = 0)	0	158	Especificidade 100%
		Precisão 100%	Previsão Negativa 90,8%	Acurácia 92,1%

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Como observado na matriz de confusão acima, conclui-se que:

- O modelo classificou corretamente 158 pacientes que não desenvolveram nefrotoxicidade, evidenciando uma excelente capacidade de identificar indivíduos saudáveis.
- Entre os pacientes que efetivamente desenvolveram nefrotoxicidade, 29 foram corretamente identificados.

- Não houve nenhum caso de falso positivo, ou seja, o modelo não superestimou a presença de nefrotoxicidade. Isso resulta em uma especificidade de 100%.
- Por outro lado, 16 pacientes com nefrotoxicidade foram incorretamente classificados como negativos, resultando em uma sensibilidade de 64,44%, o que indica uma limitação na detecção completa dos casos positivos.

A partir da matriz de confusão, obtivemos mais métricas que nos ajudam a avaliar o desempenho do modelo. Começando pela acurácia que indica que o modelo classificou corretamente 92,1% dos pacientes, refletindo a proporção total de classificações corretas. Porém, é importante analisar essa informação em conjunto com as demais, para chegar na melhor análise possível. Com isso, tivemos que o modelo identificou corretamente 64,4% dos pacientes com nefrotoxicidade, o que nos informa que 35,6% dos casos positivos se perderam, sendo um informe crítico em casos clínicos.

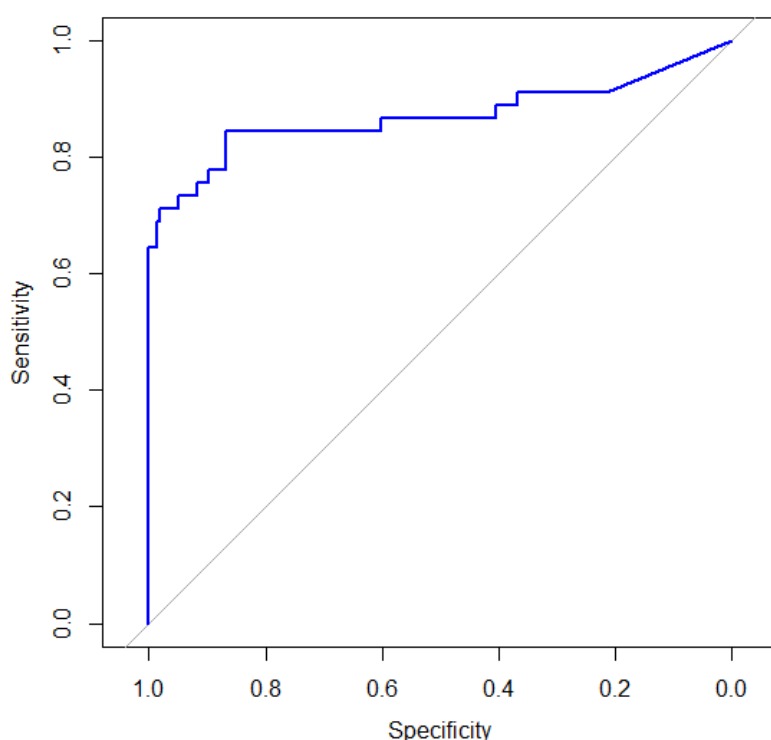
Avaliando o desempenho preditivo do modelo de forma detalhada, observou-se que a especificidade atingiu 100%, indicando que todos os 158 pacientes sem nefrotoxicidade foram corretamente classificados como pertencentes à classe negativa. Esse resultado evidencia que o modelo é altamente eficaz na prevenção de falsos positivos, o que é particularmente importante para evitar diagnósticos incorretos e intervenções clínicas desnecessárias. Por outro lado, a precisão (valor preditivo positivo) também apresentou 100%, ou seja, todas as observações classificadas como positivas correspondiam a casos reais de nefrotoxicidade. Tal desempenho demonstra que qualquer predição de nefrotoxicidade feita pelo modelo reflete com confiabilidade a ocorrência da condição, garantindo segurança clínica ao orientar decisões terapêuticas.

No que diz respeito ao valor preditivo negativo, obteve-se 90,8%, indicando que a maioria das predições negativas estava correta, embora exista uma pequena margem para falsos negativos. Isso sugere que, embora o modelo seja altamente confiável para detectar a presença de nefrotoxicidade, há uma probabilidade residual de não identificar alguns casos positivos, aspecto relevante para interpretações clínicas cuidadosas.

Outras métricas de desempenho também foram consideradas. O F-Score, que combina precisão e recall em uma medida única, apresentou 78,4%, refletindo um

equilíbrio satisfatório entre a capacidade do modelo de detectar corretamente casos positivos e a exatidão das predições. Por fim, a área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,869, demonstrando que o modelo possui excelente poder discriminativo na distinção entre pacientes com e sem nefrotoxicidade. A curva ROC correspondente está apresentada na Figura 1, permitindo visualizar graficamente a relação entre sensibilidade e especificidade em diferentes limiares de corte, reforçando a robustez do modelo MLP na classificação binária.

Figura 1 - Curva ROC do modelo de rede neural proposto.



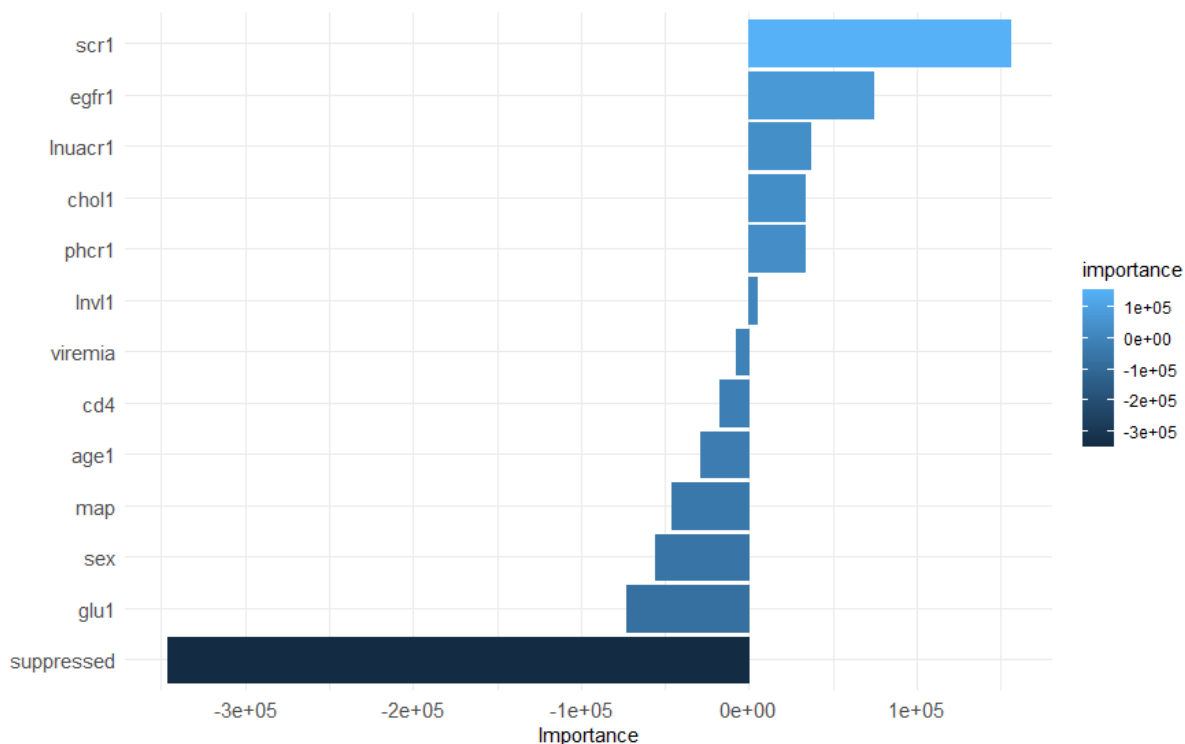
Fonte. Elaborado pelo autor (2025).

Por fim, mais uma métrica foi utilizada para a análise da rede neural: o cálculo da importância das variáveis. Esta medida indica o quanto cada variável de entrada contribui para a predição feita pelo modelo, ou seja, quais delas têm maior peso na decisão da rede neural. Dessa forma, podemos identificar aquelas mais relevantes para o risco de nefrotoxicidade.

Através do pacote NeuralNetTools, é possível realizar esse cálculo utilizando certas funções. Algumas são indicadas para modelos com uma única camada oculta, o que não se aplica ao nosso caso no momento, em que o modelo possui duas camadas ocultas. Dessa forma, a abordagem mais propícia é a função `olden`,

permitindo a estimaco da importância de cada variável em arquiteturas mais complexas. Abaixo, temos o gráfico que representa esta métrica:

Figura 2 - Importância das variáveis utilizando o método de Olden.



Fonte. Elaborado pelo autor (2025).

No eixo horizontal, temos as variáveis de entrada e no eixo vertical, a importância calculada. Cada barra do gráfico indica quanto e em qual direcção cada variável contribui para o risco de nefrotoxicidade. As positivas, representam o aumento desse risco e as negativas, a diminuição. Assim, podemos dizer que as variáveis que mais contribuem para o surgimento da doença são a creatinina sérica (SCR), taxa de filtração glomerular (eGFR) e a razão albumina/creatinina urinária (lnUACR). Do outro lado, temos como destaque se a quantidade de vírus no sangue está controlada (SUPRESSED). O restante das variáveis, como idade, sexo, pressão arterial (MAP), contagem de linfócitos (CD4), apresentaram menor contribuição para o modelo. Os resultados estão de acordo com a literatura, reforçando que o principal determinante da nefrotoxicidade é a função renal.

4.2.1 OUTRAS ARQUITETURAS

Com a finalidade de comparação entre resultados de diferentes modelos, foram consideradas duas novas arquiteturas para a rede neural MLP proposta. A primeira mudança realizada, foi a divisão da base de dados em treino (70%) e teste (30%), com o objetivo de evitar problemas no particionamento dos dados, já que existe um desequilíbrio de classes. Para os dois novos modelos, foi considerada a mesma arquitetura da rede, mudando apenas a quantidade de neurônios da camada oculta em cada uma delas:

- **Camada de Entrada (Input Layer):** Composta por 13 neurônios, correspondentes as 13 variáveis preditoras.
- **Camada Oculta (Hidden Layer):** Para o primeiro teste, foi considerada uma camada oculta formada por vinte e seis neurônios (dobro das variáveis explicativas) e, para o segundo, treze neurônios. Estes valores foram definidos de forma a permitir uma maior capacidade de representação sem tornar a rede excessivamente complexa.
- **Camada de Saída (Output Layer):** Contém um único neurônio, pois o problema considerado corresponde a uma tarefa de classificação binária.
- **Saída do Modelo (Output):** Corresponde à probabilidade de a observação pertencer à classe positiva, assumindo valores no intervalo (0,1).
- **Regra de Decisão:** Para converter a probabilidade em uma predição binária, será adotado um limiar igual a 0,5.

Quanto aos parâmetros, foram definidos da seguinte forma:

- `hidden`: Para as aplicações, foi selecionada uma camada oculta com 26 neurônios e depois uma com 13 neurônios. Estas configurações permitem que a rede capture relações não-lineares entre as variáveis preditoras, mantendo um equilíbrio entre capacidade de representação e simplicidade do modelo, evitando sobreajuste.
- `linear.output`: Determina a função de ativação aplicada na camada de saída. Quando definido como `FALSE`, indica que a camada de saída utiliza uma

função de ativação não-linear adequada a problemas de classificação binária. No pacote escolhido, a função sigmoide é aplicada automaticamente, permitindo que a saída da rede seja interpretada como uma probabilidade no intervalo (0,1).

- `err.fct`: Define a função de erro utilizada durante o treinamento. Para problemas de classificação binária, a escolha apropriada é a entropia cruzada ("ce"), que mede a diferença entre a distribuição prevista pelo modelo e a distribuição real dos dados, favorecendo uma convergência mais eficiente.
- `likelihood`: Quando definido como TRUE, permite o cálculo da função de verossimilhança do modelo, oferecendo informações adicionais sobre a qualidade do ajuste e permitindo comparações estatísticas entre diferentes arquiteturas de rede.
- `stepmax`: Estabelece o critério de parada do treinamento, definindo o número máximo de iterações permitidas para a retropropagação. Para este estudo, foi adotado um limite de 1.000.000 de iterações, garantindo que o processo de otimização tenha tempo suficiente para convergir sem interromper prematuramente a aprendizagem da rede.
- `algorithm`: Neste caso, foi selecionado o algoritmo "rprop+", que ajusta individualmente o tamanho dos passos de atualização de cada peso, com base no sinal do gradiente. Com isso, é possível acelerar a convergência e reduzir a influência de problemas de escala nos gradientes.
- `act.fct`: Estipula a função de ativação aplicada nas camadas ocultas. Foi adotada a função logística, que transforma os valores de entrada em uma saída no intervalo (0, 1), introduzindo não linearidade no modelo e permitindo capturar relações complexas entre as variáveis.

Os novos resultados são apresentados nas Tabelas VI e VII:

Tabela 6 - Resultados da matriz de confusão do modelo de redes neurais proposto com ativação na camada oculta com 26 neurônios via função logística e na camada de saída via sigmoide.

		Previsão das Classes		
		Positivo (nefro = 1)	Negativo (nefro = 0)	
Classes Atuais	Positivo (nefro = 1)	4	11	Sensibilidade 26,7%
	Negativo (nefro = 0)	10	36	Especificidade 78,3%
		Precisão 28,6%	Previsão Negativa 76,6%	Acurácia 65,6%

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A matriz de confusão acima nos deu os seguintes resultados:

- O modelo classificou corretamente 36 pacientes que não desenvolveram nefrotoxicidade.
- Entre os pacientes que efetivamente desenvolveram nefrotoxicidade, 4 foram corretamente identificados.
- Houve 10 casos de falsos positivos, resultando em 78,3% de especificidade.
- E 11 pacientes com nefrotoxicidade foram incorretamente classificados como negativos, resultando em uma sensibilidade de 26,7%.

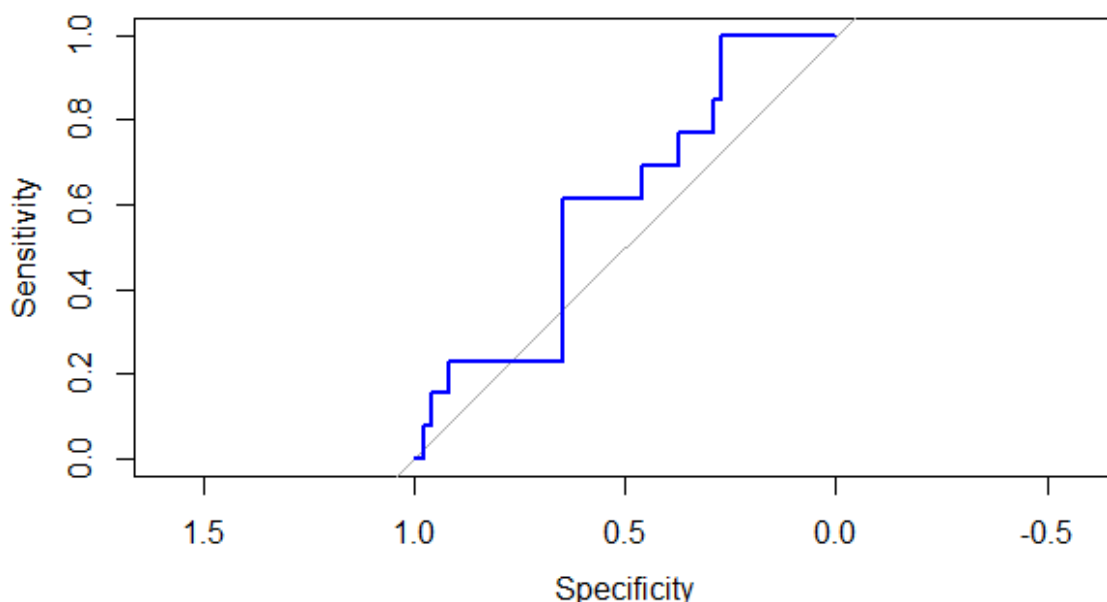
Este modelo teve uma acurácia de 65,6%, o que não indica boa capacidade de classificação. Quanto a sensibilidade, 26,7% dos pacientes com nefrotoxicidade foram identificados, resultando em 73,3% de casos positivos que se perderam, sendo um grave problema para casos clínicos. A especificidade atingiu 78,3%, indicando que 36 pacientes sem nefrotoxicidade foram corretamente classificados como pertencentes à

classe negativa. Esse resultado evidencia que o modelo não é muito eficaz na prevenção de falsos positivos, o que pode resultar em diagnósticos incorretos. A precisão (valor preditivo positivo) apresentou 28,6%, ou seja, o modelo não é com para classificar os casos reais de nefrotoxicidade.

No que diz respeito ao valor preditivo negativo, obteve-se 76,6%, indicando que boa parte das predições negativas estavam corretas, existindo margem para falsos negativos, o que mostra que o modelo pode identificar a presença de nefrotoxicidade, mas há chances de não identificar casos positivos.

Quanto as outras métricas de desempenho consideradas, o F-Score, que combina precisão e recall em uma medida única, apresentou 27,6%, refletindo um baixo equilíbrio entre a capacidade do modelo de detectar corretamente casos positivos e a exatidão das predições. Por fim, a área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,619, demonstrando que o modelo possui um poder discriminativo abaixo do esperado na distinção entre pacientes com e sem nefrotoxicidade. A curva ROC correspondente está apresentada na Figura III, permitindo visualizar graficamente a relação entre sensibilidade e especificidade em diferentes limiares de corte.

Figura 3 - Curva ROC do novo modelo de rede neural proposto com 26 neurônios.

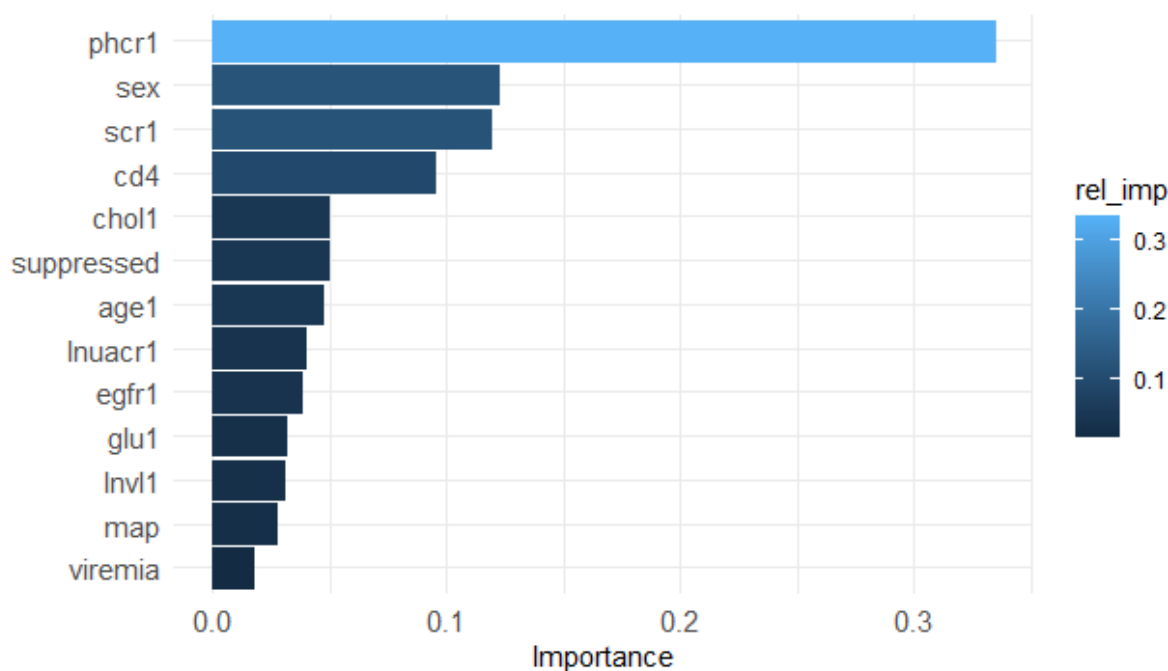


Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Por fim, a última métrica utilizada para a análise da rede neural também foi o cálculo da importância das variáveis. Através do pacote NeuralNetTools, a função

garson foi a escolhida, por ser mais apropriada para casos de modelos com uma única camada oculta. Abaixo, temos o gráfico que representa esta métrica:

Figura 4 - Importância das variáveis utilizando o método de Garson.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

No eixo horizontal, temos a importância calculada e no eixo vertical, as variáveis de entrada. Cada barra do gráfico indica quanto cada variável contribui para o risco de nefrotoxicidade. Assim, de acordo com o gráfico, podemos dizer que a variável que mais contribuiu para o surgimento da doença é a “PHCR”, a quantidade de fosfato excretado na urina em relação à creatinina urinária, logo em seguida temos o sexo e a quantidade de linfócitos T CD4+. Esse resultado está em mais desacordo com a literatura do que o primeiro obtido, porém ainda reforça que o principal determinante da nefrotoxicidade é a função renal.

Tabela 7 - Resultados da matriz de confusão do modelo de redes neurais proposto com ativação na camada oculta com 13 neurônios via função logística e na camada de saída via sigmoide.

		Previsão das Classes		
		Positivo (nefro = 1)	Negativo (nefro = 0)	
Classes Atuais	Positivo (nefro = 1)	5	7	Sensibilidade 41,7%
	Negativo (nefro = 0)	10	39	Especificidade 79,6%
		Precisão 33,3%	Previsão Negativa 84,8%	Acurácia 72,1%

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A matriz de confusão acima nos deu os seguintes resultados:

- O modelo classificou corretamente 39 pacientes que não desenvolveram nefrotoxicidade.
- Entre os pacientes que efetivamente desenvolveram nefrotoxicidade, 5 foram corretamente identificados.
- Houve 10 casos de falsos positivos, resultando em 79,6% de especificidade.
- E 7 pacientes com nefrotoxicidade foram incorretamente classificados como negativos, resultando em uma sensibilidade de 41,7%.

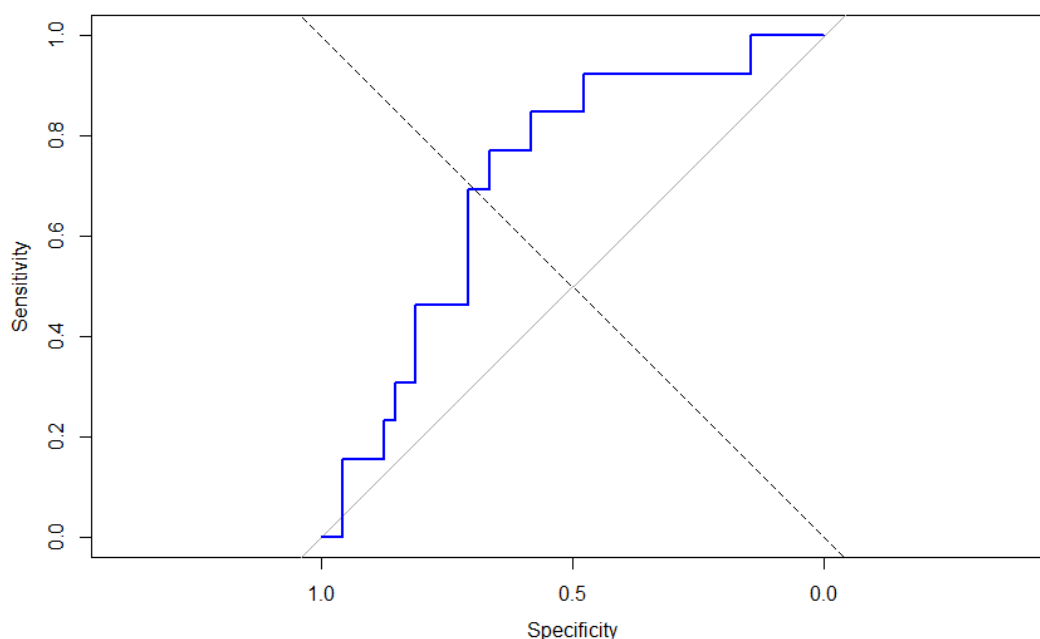
Este modelo teve uma acurácia de 72,1%, o que indica uma boa e melhorada capacidade de classificação em relação ao anterior. Quanto a sensibilidade, 41,7% dos pacientes com nefrotoxicidade foram identificados, resultando em 58,3% de casos positivos que se perderam, demonstrando um problema em potencial para casos clínicos. A especificidade atingiu 79,6%, indicando que 39 pacientes sem

nefrotoxicidade foram corretamente classificados como pertencentes à classe negativa. Esse resultado evidencia que o modelo não é muito eficaz na prevenção de falsos positivos, o que pode resultar em diagnósticos incorretos. A precisão (valor preditivo positivo) apresentou 33,3%, ou seja, o modelo não é bom para classificar os casos reais de nefrotoxicidade.

No que diz respeito ao valor preditivo negativo, obteve-se 84,8%, indicando que grande parte das predições negativas estavam corretas, mas ainda existe margem para falsos negativos, o que mostra que o modelo pode identificar a presença de nefrotoxicidade, mas há chances de não identificar casos positivos.

Quanto as outras métricas de desempenho consideradas, o F-Score, que combina precisão e recall em uma medida única, apresentou 37%, refletindo um equilíbrio não muito bom entre a capacidade do modelo de detectar corretamente casos positivos e a exatidão das predições. Por fim, a área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,512, demonstrando que o modelo possui o poder discriminativo mais baixo na distinção entre pacientes com e sem nefrotoxicidade de todos os modelos comparados. A curva ROC correspondente está apresentada na Figura V, permitindo visualizar graficamente a relação entre sensibilidade e especificidade em diferentes limiares de corte.

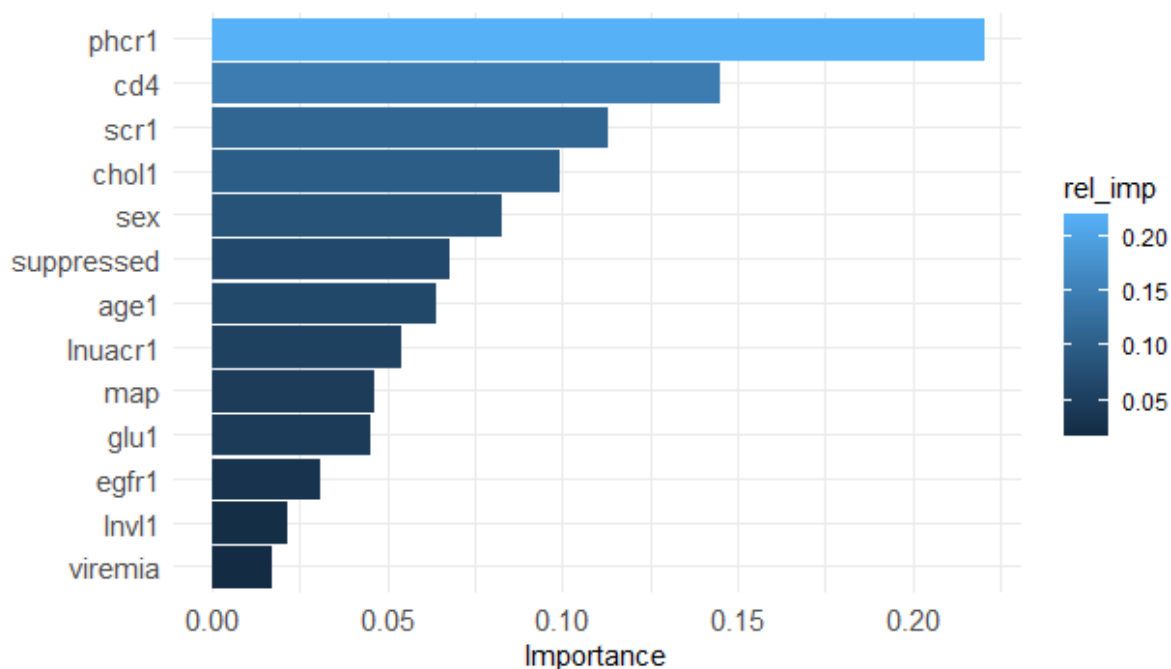
Figura 5 - Curva ROC do novo modelo de rede neural proposto com 13 neurônios.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Por fim, a última métrica utilizada para a análise da rede neural também foi o cálculo da importância das variáveis. Através do pacote NeuralNetTools, a função garson foi a escolhida, por ser mais apropriada para casos de modelos com uma única camada oculta. Abaixo, temos o gráfico que representa esta métrica:

Figura 6 - Importância das variáveis utilizando o método de Garson.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Pelo gráfico, também podemos dizer que a variável que mais contribuiu para o surgimento da doença é a “PHCR”, a quantidade de fosfato excretado na urina em relação à creatinina urinária, o diferencial é que, em seguida, temos a quantidade de linfócitos T CD4+ e a creatinina sérica. Esse resultado mostra um melhor acordo com a literatura do que anterior, ainda ressaltando que o principal determinante da nefrotoxicidade é a função renal.

5 CONCLUSÕES

Este trabalho teve como objetivo desenvolver um modelo preditivo de classificação do risco de nefrotoxicidade em pacientes em tratamento com Fumarato de Tenofovir Desoproxila, utilizando algoritmos de aprendizado de máquina, com foco em redes neurais. O modelo com duas camadas ocultas obteve um desempenho geral satisfatório na sua tarefa de classificação, tendo bons resultados nas suas métricas: acurácia acima de 90%, especificidade e precisão em 100%. A sensibilidade foi pouco maior que 60%, o que pode ser um problema de desbalanceamento das classes. Com todas essas informações obtidas, pode-se inferir que este tipo de algoritmo de aprendizado de máquina venha a se tornar uma ferramenta eficaz no auxílio ao diagnóstico de nefrotoxicidade, melhorando a qualidade do cuidado com as pessoas que vivem com HIV e realizam tratamento.

Apesar da obtenção de resultados iniciais promissores, é fundamental destacar algumas questões que podem influenciar a interpretação e a robustez das análises. Primeiramente, o tamanho relativamente reduzido da base de dados representa uma limitação, pois bases pequenas podem aumentar a variabilidade das estimativas e reduzir a capacidade de generalização do modelo para populações externas. Outro ponto relevante refere-se ao balanceamento das classes. Na base utilizada, 77,83% dos pacientes não desenvolveram nefrotoxicidade, enquanto apenas 22,17% apresentaram a condição. Esse desbalanceamento pode induzir vieses no treinamento do modelo, favorecendo a classe majoritária e afetando o desempenho preditivo, sobretudo em métricas de sensibilidade e recall. Para contornar essa limitação, foram incluídas estratégias, como a divisão da base de dados em 70% para treinar o modelo e 30% para testá-lo.

Além disso, visando aumentar a eficácia do modelo, foi relevante ajustar os parâmetros da rede MLP, incluindo a quantidade de camadas ocultas, o número de neurônios em cada camada e a exploração de diferentes funções de ativação. Com isso, foram testados dois novos modelos, ambos com uma única camada oculta e a função logística como ativação, tendo como diferencial a quantidade de neurônios proposta para cada um. Abaixo, temos a tabela com o comparativo entre as métricas obtidas em cada um dos modelos de redes neurais feitos.

Tabela 8 - Comparação entre os modelos propostos.

Métricas	Duas camadas ocultas (5 neurônios e 3 neurônios	Uma camada oculta de 26 neurônios	Uma camada oculta de 13 neurônios
	%	%	%
Acurácia	92,1	65,6	72,1
Sensibilidade	64,4	26,7	41,7
Especificidade	100	78,3	79,6
Precisão	100	28,6	33,3
Previsão Negativa	90,8	76,6	84,8
F-Score	78,4	27,6	37
AUC	86,9	61,9	51,2

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Como resultado, os modelos com uma única camada oculta não foram tão satisfatórios quanto o primeiro, com as duas camadas ocultas. Os dois apresentaram métricas muito abaixo do esperado, com o de treze neurônios se saindo um pouco melhor que o de vinte e seis, exceto quanto à área sob a curva ROC. Apesar da divisão em treino e teste e da troca da função de ativação, os modelos testados não conseguiram superar o primeiro feito, evidenciando que este é o melhor modelo para classificar o risco de nefrotoxicidade nos pacientes.

REFERÊNCIAS

AYUSH. Maths behind Neural Network Simplified. Medium, 20 dez. 2022. Disponível em: <https://medium.com/@ayush260201/maths-behind-neural-network-simplified-5f49594def0d>. Acesso em 18 out. 2024.

BREIMAN, L. Random Forests. Machine Learning, v. 45, p. 5–32, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>. Acesso em 18 out. 2024.

CHABALA, F. W.; SIEW, E. D.; MUTALE, W.; MULENGA, L.; MWEEMBA, A.; GOMA, F.; et al. Prognostic model for nephrotoxicity among HIV-positive Zambian adults receiving tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy. PLOS ONE, v. 16, n. 7, p. e0252768, 12 jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252768>. Acesso em 17 out. 2024.

DI TEODORO, G.; SICILIANO, F.; GUARRASI, V.; VANDAMME, A.; GHISSETTI, V.; SÖNNERBORG, A.; ZAZZI, M.; SILVESTRI, F.; PALAGI, L. A graph neural network-based model with out-of-distribution robustness for enhancing antiretroviral therapy outcome prediction for HIV-1. Computerized Medical Imaging and Graphics, v. 120, mar. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2024.102484>. Acesso em 12 out. 2025.

HAWKINS, T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. Antiviral Research, v. 85, n. 1, p. 201-209, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.016>. Acesso em: 17 out. 2024.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. Applied Logistic Regression, 3rd Edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, INC, 2013. Acesso em: 18 out. 2024.

IZBICKI, R.; SANTOS, T. Aprendizado de máquina: uma abordagem estatística. Rafael Izbicki, 2020. Acesso em: 17 out. 2024.

KWAK, N. K.; LEE, C. A Neural Network Application to Classification of Health Status of HIV/AIDS Patients. *Journal of Medical Systems*, v. 21, n. 2, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1022890223449>. Acesso em: 11 mai. 2025.

LAZRI, M.; et al. Extreme Learning Machine versus Multilayer perceptron for rainfall estimation from MSG Data. *E3S Web Conf*, v. 353, n. 01006, 29 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202235301006>. Acesso em: 1 nov. 2024.

LEW, C. Neural Network Modeling of HIV Acute and Chronic Phases With and Without Antiretroviral Intervention. 2022 Fourth International Conference on Transdisciplinary AI (TransAI), Laguna Hills, CA, USA, p. 47-54, 18 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/TransAI54797.2022.00014>.

LICHTNER-BAJJAOU, A. A Mathematical Introduction to Neural Networks. Dipòsit Digital de la Universitat de Barcelona, 12 jan. 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/2445/180441>. Acesso em 18 out. 2024.

NAÇÕES Unidas Brasil: Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável no Brasil, 2024. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>. Acesso em: 17 out. 2024.

NETO, R; OLIVEIRA, G; PESTANA, M. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Acta Med Port*, v. 20, n. 1, p. 59-63, 23 mai. 2007. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/831>. Acesso em: 17 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. HIV e AIDS. World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Acesso em: 17 out. 2024.

OKANO, J. T.; et al. HIV transmission and source–sink dynamics in sub-Saharan Africa. *The Lancet HIV*, v. 7, n. 3, p. 209-214, mar. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7259817/>. Acesso em: 17 out. 2024.

PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am*, v. 28, n. 3, p. 371-402. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>. Acesso em: 17 out. 2024.

RIDGWAY, J. P.; et al. Machine Learning and Clinical Informatics for Improving HIV Care Continuum Outcomes. *eHealth and HIV (J Simoni and J Stekler, Section Editors)*, v. 18, p. 229-236, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11904-021-00552-3>. Acesso em: 11 de maio de 2025.

ROBBINS, G. K., et al. Predicting Virologic Failure in an HIV Clinic. *Clinical Infectious Diseases*, v. 50, n. 5, p. 779–786, mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/650537>. Acesso em: 11 de maio de 2025.

SUZUKI, S.; NISHIJIMA, T.; KAWASAKI, Y.; KUROSAWA, T.; MUTOH, Y.; KIKUCHI, Y.; GATANAGA, H.; OKA, S. Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Incidence of Chronic Kidney Disease and Rate of Estimated Glomerular Filtration Rate Decrement in HIV-1–Infected Treatment-Naïve Asian Patients: Results from 12-Year Observational Cohort. *AIDS Patient Care and STDs*, v. 31, n. 3, 1 mar. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1089/apc.2016.0286>. Acesso em: 17 out. 2024.

UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet, 2023. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acesso em: 17 out. 2024.

APÊNDICE A – CÓDIGO EM R UTILIZADO

```
# --- Pacotes necessários ---
library(readxl)
library(dplyr)
library(skimr)
library(neuralnet)
library(NeuralNetTools)
library(ggplot2)
library(pROC)
library(caret)

# --- Carregando a base ---
dados <- read_excel("~/TCC/HIV-Data - Atualizado.xlsx")

# --- Análises iniciais ---
# Geral
summary(dados)
str(dados)
skim(dados)

# Nefrotoxicidade
round(prop.table(table(dados$nephtox)) * 100, 2)

# CD4
sum(dados$cd4 < 200)
round(sum(dados$cd4 < 200) / nrow(dados) * 100, 2)

table(dados$cd4 < 200, dados$nephtox)
prop.table(table(dados$cd4 < 200, dados$nephtox), margin = 2) * 100

# Sexo
table(dados$sex)
```

```

round(prop.table(table(dados$sex)) * 100, 2)

# Seleção de variáveis contínuas
var_cont <- dados %>%
  select(map, cd4, egfr1, scr1, chol1, phcr1, lnuacr1, lnvl1, glu1,
age1)

# Matriz de correlação
matriz_corr <- cor(var_cont, use = "complete.obs")
print(round(matriz_corr, 2))

# --- Redes Neurais ---

# --- Conversões necessárias ---
# Convertendo variáveis categóricas para numéricas
dados$sex <- ifelse(dados$sex == "male", 1, 0)
dados$viremia <- ifelse(dados$viremia == "supressed", 0, 1)
dados$suppressed <- ifelse(dados$supressed == "supressed", 1, 0)
dados$nephtox <- ifelse(dados$nephtox == "yes", 1, 0) #variável
resposta

# --- Normalização ---
variaveis_continuas <- c("map", "cd4", "egfr1", "scr1", "chol1",
                        "phcr1", "lnuacr1", "lnvl1", "glu1", "age1")

maxs <- apply(dados[, variaveis_continuas], 2, max, na.rm = TRUE)
mins <- apply(dados[, variaveis_continuas], 2, min, na.rm = TRUE)

dados_norm <- as.data.frame(scale(dados[, variaveis_continuas],
center = mins, scale = maxs - mins))
dados_norm$sex <- dados$sex
dados_norm$viremia <- dados$viremia
dados_norm$suppressed <- dados$suppressed

```

```

dados_norm$nephtox <- dados$nephtox

# --- Definição da fórmula ---
formula_nn <- nephtox ~ map + cd4 + egfr1 + scr1 + chol1 + phcr1 +
lnuacr1 + lnvl1 + glu1 + age1 + sex + viremia + suppressed

# --- Treinamento da rede neural ---
set.seed(789)
rede <- neuralnet(formula = formula_nn,
                  data = dados_norm,
                  hidden = c(5, 3),
                  linear.output = FALSE,
                  err.fct = "ce",
                  likelihood = TRUE,
                  stepmax = 1e6)

# --- Predição ---
pred <- neuralnet::compute(rede, dados_norm[, names(dados_norm) !=
"nephtox"])
prob_pred <- pred$net.result[, 1]
cutoff <- 0.5
class_pred <- ifelse(prob_pred > cutoff, 1, 0)

# --- Matriz de Confusão ---
conf_mat <- confusionMatrix(factor(class_pred),
factor(dados_norm$nephtox), positive = "1")
print(conf_mat)

# --- Cálculo das métricas ---
acuracia <- conf_mat$overall['Accuracy']
sensibilidade <- conf_mat$byClass['Sensibilidade']
especificidade <- conf_mat$byClass['Especificidade']
precisao <- conf_mat$byClass['Precision']

```

```

f1_score <- conf_mat$byClass['F1']

# Taxa de falsos positivos (FPR) e falsos negativos (FNR)
FPR <- 1 - especificidade
FNR <- 1 - sensibilidade

# Imprimindo as respostas
cat(sprintf("Acurácia: %.3f\n", acuracia))
cat(sprintf("Sensibilidade (Recall): %.3f\n", sensibilidade))
cat(sprintf("Especificidade: %.3f\n", especificidade))
cat(sprintf("Precisão (Precision): %.3f\n", precisao))
cat(sprintf("F1-Score: %.3f\n", f1_score))
cat(sprintf("Taxa de Falsos Positivos (FPR): %.3f\n", FPR))
cat(sprintf("Taxa de Falsos Negativos (FNR): %.3f\n", FNR))

# --- Curva ROC e AUC ---
roc_obj <- roc(dados_norm$nephtox, prob_pred)
auc_val <- auc(roc_obj)
cat(sprintf("Área Sob a Curva (AUC): %.3f\n", auc_val))

plot(roc_obj, col = "blue")

# --- Importância das variáveis ---
olden_plot <- olden(rede, bar_plot = TRUE)
olden_plot + coord_flip() + theme_minimal() +
  labs(
    x = "Variável",
    y = "Importância") +
  theme(axis.text = element_text(size = 11))

```

```

##Código das outras arquiteturas
# --- Pacotes necessários ---
library(readxl)
library(dplyr)
library(skimr)
library(neuralnet)
library(NeuralNetTools)
library(pROC)
library(caret)

# --- Carregando a base ---
dados <- read_excel("~/TCC/HIV-Data - Atualizado.xlsx")

# --- Análises iniciais ---
# Geral
summary(dados)
str(dados)
skim(dados)

# Nefrotoxicidade
round(prop.table(table(dados$nephtox)) * 100, 2)

# CD4
sum(dados$cd4 < 200)
round(sum(dados$cd4 < 200) / nrow(dados) * 100, 2)
table(dados$cd4 < 200, dados$nephtox)
prop.table(table(dados$cd4 < 200, dados$nephtox), margin = 2) * 100

# Sexo
table(dados$sex)
round(prop.table(table(dados$sex)) * 100, 2)

# Seleção de variáveis contínuas

```

```

var_cont <- dados %>%
  select(map, cd4, egfr1, scr1, chol1, phcr1, lnuacr1, lnvl1, glu1,
age1)

# Matriz de correlação
matriz_corr <- cor(var_cont, use = "complete.obs")
print(round(matriz_corr, 2))

# --- Redes Neurais ---

# --- Conversões necessárias ---
# Convertendo variáveis categóricas para numéricas
dados$sex <- ifelse(dados$sex == "male", 1, 0)
dados$viremia <- ifelse(dados$viremia == "supressed", 0, 1)
dados$suppressed <- ifelse(dados$suppressed == "supressed", 1, 0)
dados$nephtox <- ifelse(dados$nephtox == "yes", 1, 0) #variável
resposta

# --- Normalização ---
variaveis_continuas <- c("map", "cd4", "egfr1", "scr1", "chol1",
                        "phcr1", "lnuacr1", "lnvl1", "glu1", "age1")

maxs <- apply(dados[, variaveis_continuas], 2, max, na.rm = TRUE)
mins <- apply(dados[, variaveis_continuas], 2, min, na.rm = TRUE)

dados_norm <- as.data.frame(scale(dados[, variaveis_continuas],
center = mins, scale = maxs - mins))
dados_norm$sex <- dados$sex
dados_norm$viremia <- dados$viremia
dados_norm$suppressed <- dados$suppressed
dados_norm$nephtox <- dados$nephtox

# --- Definição da fórmula ---

```

```

formula_nn <- nephtox ~ map + cd4 + egfr1 + scr1 + chol1 + phcr1 +
lnuacr1 + lnl1 + glu1 + age1 + sex + viremia + suppressed

# --- Divisão dos dados em treino (70%) e teste (30%) ---
n <- nrow(dados_norm)
train_idx <- sample(1:n, size = 0.7 * n)
dados_treino <- dados_norm[train_idx, ]
dados_teste <- dados_norm[-train_idx, ]

# --- Treinamento da rede neural ---
set.seed(789)
rede <- neuralnet(formula = formula_nn,
                  data = dados_treino,
                  hidden = c(26),
                  linear.output = FALSE,
                  err.fct = "ce",
                  likelihood = TRUE,
                  stepmax = 1e6,
                  algorithm = "rprop+",
                  act.fct = "logistic")

# --- Predição ---
pred <- neuralnet::compute(rede, dados_teste[, names(dados_teste) !=
"nephtox"])
prob_pred <- pred$net.result[, 1]
cutoff <- 0.5
class_pred <- ifelse(prob_pred > cutoff, 1, 0)

# --- Matriz de Confusão ---
conf_mat <- confusionMatrix(factor(class_pred),
                              factor(dados_teste$nephtox),
                              positive = "1")

```

```

print(conf_mat)

# --- Cálculo das métricas ---
acuracia <- conf_mat$overall['Accuracy']
sensibilidade <- conf_mat$byClass['Sensitivity']
especificidade <- conf_mat$byClass['Specificity']
precisao <- conf_mat$byClass['Precision']
f1_score <- conf_mat$byClass['F1']

# Taxa de falsos positivos (FPR) e falsos negativos (FNR)
FPR <- 1 - especificidade
FNR <- 1 - sensibilidade

# Imprimindo as respostas
cat(sprintf("Acurácia: %.3f\n", acuracia))
cat(sprintf("Sensibilidade (Recall): %.3f\n", sensibilidade))
cat(sprintf("Especificidade: %.3f\n", especificidade))
cat(sprintf("Precisão (Precision): %.3f\n", precisao))
cat(sprintf("F1-Score: %.3f\n", f1_score))
cat(sprintf("Taxa de Falsos Positivos (FPR): %.3f\n", FPR))
cat(sprintf("Taxa de Falsos Negativos (FNR): %.3f\n", FNR))

# --- Curva ROC e AUC ---
roc_obj <- roc(dados_teste$nephtox, prob_pred)
auc_val <- auc(roc_obj)
cat(sprintf("Área Sob a Curva (AUC): %.3f\n", auc_val))

plot(roc_obj, col = "blue")

# --- Importância das variáveis ---
garson_plot <- garson(rede, bar_plot = TRUE)
garson_plot + coord_flip() + theme_minimal() +
  labs(

```

```
x = "Variáveis",  
y = "Importância") +  
theme(axis.text = element_text(size = 11))
```