

Desafios e Tendências na Predição de Sepses

Lourival G. Silva Jr.¹, Rossana M. C. Andrade¹, Joaquim Celestino Jr.²

¹ Grupo de Redes de Computadores, Engenharia de Software e Sistemas (GREAT)
Mestrado e Doutorado em Ciência da Computação (MDCC)
Universidade Federal do Ceará (UFC) - Fortaleza, CE - Brasil

² Grupo de Redes e Sistemas Inteligentes (INETSYS)
Universidade Estadual do Ceará (UECE) - Fortaleza, CE - Brasil

`lourival_junior@uwanet.br, rossana@ufc.br, celestino@uece.br`

Abstract. *Sepsis is one of the main causes of death in Intensive Care Units (ICU) and has high costs for health systems worldwide. Therefore, it is important to discover the challenges and trends on this topic to contribute to future research. This work presents a Systematic Literature Mapping (SLM) in which articles were analyzed within the range of 2016 to 2020 with a focus on sepsis prediction. The results showed, in addition to other evidences, that the diversity of sepsis prediction models found reveals a clear need for standardization in this area.*

Resumo. *A sepsis é uma das principais causas de mortes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e possui elevados custos para os sistemas de saúde em todo o mundo. Sendo assim, é importante descobrir quais os desafios e tendências sobre este tema para contribuir com pesquisas futuras. Este trabalho apresenta um Mapeamento Sistemático da Literatura (MSL) em que os artigos foram analisados dentro do intervalo de 2016 a 2020 com foco em predição de sepsis. Os resultados mostraram, além de outras evidências, que a diversidade de modelos de predição de sepsis encontrados revela uma clara necessidade de padronização nesta área.*

1. Introdução

A Sepsis [Singer 2016] continua sendo um grande desafio para a medicina em virtude da sua alta taxa de mortalidade em todo mundo e seu alto custo no tratamento de pacientes em hospitais públicos e privados [Chiew 2019][Zabihi 2019][Abromavičius 2020].

Os protocolos assistenciais de sepsis adotados mundialmente são voltados objetivamente para o diagnóstico de sepsis, no entanto, sugere-se buscar a predição de sepsis visto que inferir que determinado paciente irá desenvolver tal enfermidade com algumas horas de antecedência aumentariam suas chances de sobrevivência ou mesmo reduzir ou eliminar sequelas permanentes [Saqib 2018][Sajila 2020].

Desta forma, foi desenvolvido um Mapeamento Sistemático da Literatura (MSL) [Petersen 2015] sobre predição de sepsis para analisar seus principais desafios, tendências e lacunas no intervalo de 2016 a 2020. Assim, estruturamos o artigo em Trabalhos Relacionados; Materiais e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Trabalhos Futuros.

2. Trabalhos Relacionados

Na busca por trabalhos relacionados ao nosso na literatura, selecionamos três revisões sistemáticas sobre predição de sepse. Nesta seção, apresentamos um breve resumo sobre esses trabalhos e ressaltamos a principal diferença para a nossa revisão.

Em [Yan 2022] é apresentada uma revisão sistemática sobre predição e detecção de sepse usando textos clínicos não estruturados em técnicas de *Machine Learning* (ML). Foram usadas as bases de dados PubMed, Scopus, ACM DL, DBLP e IEEE Xplore para pesquisa e, textos clínicos usando ML e *Natural Language Processing* (NLP) para detecção, identificação, reconhecimento, diagnóstico ou predição, desenvolvimento, progresso ou prognóstico de *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), sepse, sepse grave e choque séptico foram incluídos. Definição de sepse, *dataset*, tipos de dados, modelos de ML, técnicas NLP e métricas de avaliação foram extraídas. O estudo concluiu que utilizar texto não estruturado (narrativas escritas por enfermeiros, médicos e especialistas) combinado com dados estruturados (sinais vitais, informações demográficas dos pacientes e medicamentos) aplicado com uma técnica de ML podem prever a sepse mais cedo e com mais precisão do que usando dados estruturados sozinhos. Os autores analisaram nove artigos dos 2273 gerados das cinco bases de dados.

Em [Moor 2021] é apresentada uma revisão sistemática e metanálise que avaliou o desempenho de modelos que predizem sepse em tempo real usando ML. Foram usadas as bases de dados PubMed, Embase e Scopus para extrair os artigos. Trabalhos que tratavam do tema sepse, sepse grave e choque séptico usando ML para predição dessas condições em qualquer ambiente hospitalar foram colocados como elegíveis. A qualidade da evidência foi avaliada usando o Sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [Schünemann 2013], a ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) para avaliar o risco de viés e a aplicabilidade de estudos primários de precisão diagnóstica e a *Area Under the Curve of the Receiver Operating* (AUROC) como métrica de performance [Whiting 2011]. Ao final, os autores destacam que em estudos retrospectivos as técnicas de ML podem prever com precisão o início da sepse. Ressaltou ainda que a enorme heterogeneidade entre estudos em termos de desenvolvimento de modelo, definição de sepse, janelas de tempo de previsão e resultados impediu uma metaanálise. Por último, apenas dois estudos forneceram fontes acessíveis ao público com código-fonte que promovem a reprodutibilidade dos experimentos. Os autores analisaram 28 artigos dos 5281 encontrados nas três bases de dados.

Já [Fleuren 2020] apresentou uma revisão sistemática que analisou estudos que empregaram ML para predição de sepse em pacientes adultos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Os autores extraíram artigos das bases Embase, Google Scholar, PubMed, Scopus e Web of Science (WoS) e usaram os critérios PRISMA [Moher 2009] para selecionar artigos para leitura completa. Concluiu-se que há um crescente uso de ML para predição de sepse por meio de biomarcadores digitais, no entanto, há várias limitações nas abordagens atuais visto a baixa comparabilidade e reprodutibilidade dos trabalhos. Dos 972 estudos, os autores consideraram 22 para análise.

O que nos difere dos demais trabalhos apresentados aqui é que o nosso foca em desafios e tendências na predição de sepse. Neste artigo também ressaltamos as lacunas em predição de sepse.

3. Materiais e Métodos

A metodologia utilizada neste trabalho para realizar o mapeamento foi baseada nas diretrizes de [Kitchenham 2015]. Na execução do MSL, utilizou-se as seguintes fases: **i) Planejamento**, que consiste na construção do protocolo de revisão; **ii) Acompanhamento**, para coleta, extração e seleção dos dados e **iii) Registro**, para análise e discussão dos resultados.

Questões de Pesquisa (QP)

As questões de pesquisa foram construídas em função do objetivo do MSL que é apresentar desafios, tendências e lacunas sobre predição de sepse. Ficou evidente nos estudos preliminares que o foco da solução para superar esse desafio está voltado para aplicação de técnicas de predição, sejam elas usando abordagens analíticas (matemática) ou abordagens computacionais (aprendizagem de máquina). Além disso, identificamos outras evidências pertinentes na construção de modelos completos na predição de sepse e que serão apresentadas e discutidas como respostas das questões de pesquisa na seção Resultados e Discussão. A Tabela 1 exibe as questões de pesquisa e suas justificativas.

Tabela 1. Questões de pesquisa e suas justificativas

Questões de Pesquisa	Justificativa
QP1 - Quais técnicas estão sendo utilizadas na construção de modelos de predição de sepse?	Descobrir que técnicas estatísticas, probabilísticas ou de aprendizagem de máquina estão sendo utilizadas na predição de sepse.
QP2 - Quais os principais desafios enfrentados para a construção desses modelos?	Descobrir as principais dificuldades na implementação dos modelos
QP3 - Quais tendências se apresentam sobre o tema?	Descobrir evidências iniciais ou ocultas na predição da sepse.
QP4 - Quais as lacunas existentes sobre o tema?	Descobrir oportunidades para explorar novas pesquisas.

Estratégia de busca

Para realizar a busca, utilizou-se três bases/indexadores de grande relevância em Saúde Digital: Scopus, Web of Science (WoS) e PubMed [Kitchenham 2015]. A Scopus inclusive indexa artigos de bases conceituadas em computação como ACM e IEEE.

A estratégia PICO (População, Interesse e Contexto) [Stern 2014] foi aplicada para definir a *string* de busca. Consideraram-se como População, “*sepsis*”, como Interesse, “*prediction*” e como Contexto, “*approach*” ou “*model*” ou “*technique*” ou “*method*”, formando assim nossa *string* (“*sepsis*”) AND (“*prediction*”) AND (“*approach*” OR “*method*” OR “*model*” OR “*technique*”).

Para cada base considerada, a *string* foi adaptada e o resultado pode ser consultado no *link* do protocolo de revisão na seção Material Suplementar.

Critérios de elegibilidade e seleção de estudos

Investigou-se, inicialmente, a adoção de técnicas de aprendizagem de máquina para a predição de sepse em virtude da importância de se detectar sepse horas antes do seu diagnóstico. Intentou-se saber, também, se técnicas estatísticas e probabilísticas estavam sendo usadas para este fim. Por esta razão, definiu-se como critério de inclusão artigos

que apresentassem estudos sobre predição de sepse. Em seguida, filtrou-se como critério de exclusão, o intervalo de 2016 a 2020, visto que a Campanha de Sobrevivência a Sepse (CSS) atualizou suas definições sobre sepse em 2016, surgindo assim o protocolo Sepse-3 [Singer 2016].

Além disso, foram considerados como critérios de exclusão: artigos que não estavam em inglês ou em português, artigos não completos, artigos não publicados em conferência, revista ou jornal, artigos que não apresentassem uma abordagem ou modelo ou técnica ou método para predição de sepse. Por fim, foram excluídos artigos que não eram estudos primários e, artigos que não estavam disponíveis para *download*. O processo de seleção dos artigos está apresentado na Figura 1.

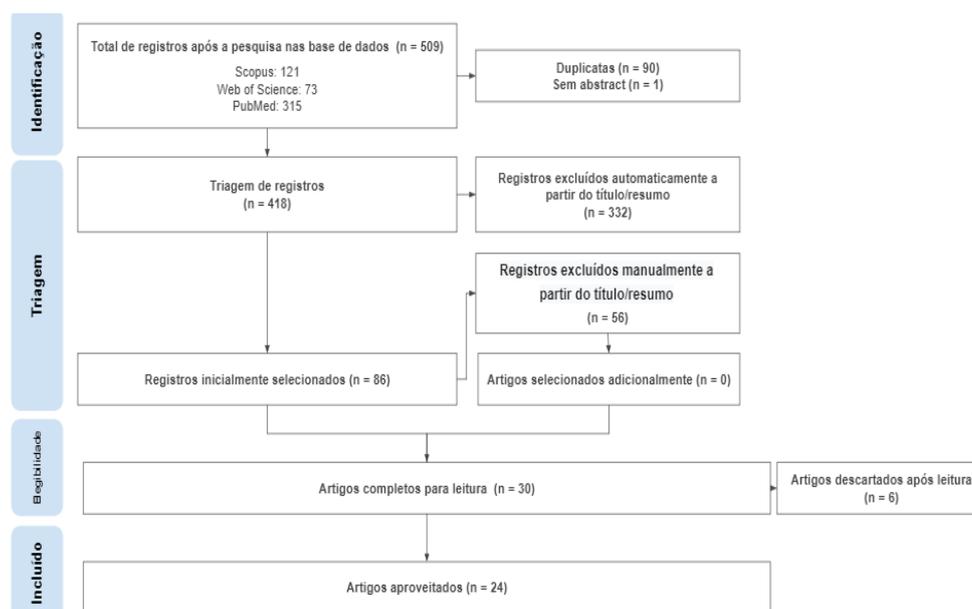


Figura 1. Fluxograma PRISMA adaptado de [Moher 2009]

Para integração dos registros, remoção de suas duplicatas, exclusões automáticas a partir da consulta de seus títulos/resumos, exclusões manuais a partir da leitura de seus títulos/resumos e seleção final dos mesmos para leitura completa foi utilizada a ferramenta TheEnd (<https://easii.ufpi.br/theend>) [Da Silva 2020], que também realizou o calculado automático do índice KAPPA [Carletta 1996], ficando esse, acima de 0,6 para evitar vieses.

No início de 2021, após um problema no servidor do TheEnd, o trabalho teve que ser registrado na ferramenta Parsifal (<https://parsif.al/>), no entanto, mantivemos o trabalho realizado até aquele momento pelo TheEnd pois já tínhamos realizado os processos de identificação e triagem dos artigos usando recursos importantes que tinham no TheEnd: a exclusão automática de artigos a partir de palavras-chave consultadas no título/resumo dos trabalhos e o cálculo automático do índice KAPPA.

Está disponível na seção Material Suplementar o *link* para o protocolo de revisão desse MSL, bem como a planilha com a relação e informações extraídas dos 24 artigos.

4. Resultados e Discussão

Nesta seção respondemos as questões de pesquisa apresentadas na Tabela 1, a partir da análise dos 24 artigos resultantes da busca nos indexadores citados anteriormente. Outros gráficos, tais como a distribuição de artigos por anos e quantidades por base de pesquisa, não foram adicionados por problema de espaço, mas podem ser encontrados através do *link* da seção Material Suplementar.

A Figura 2 apresenta o resumo das abordagens, tipos e técnicas utilizadas nas pesquisas sobre predição de sepse dos artigos analisados deste MSL. Os valores numéricos apresentados na coluna da extrema direita da figura, representam as quantidades de artigos que utilizaram determinada técnica.

Abordagem	Tipo	Técnica	
Analítica	Estatística	Multivariable analysis	1
	Probabilística	Hidden Markov Models	1
Computacional ou Aprendizagem de máquina	Aprendizado profundo	BGRU	1
		GRU	1
		Improved Cascade Deep Forest	1
		LSTM	1
	Tradicional	Decision trees	1
		Gentle boosting	1
		Gradient boosting	3
		InSight	2
		LightGBM	1
		LightGBM e RNN	1
		Logistic regression	3
		Modified Weibull-Cox proportional hazards	1
		New signature-based regression	1
		Random forest	2
SVM	1		
XGboost	1		

Figura 2. Abordagens, tipos e técnicas utilizadas para predição de sepse.

QP1 - Quais técnicas estão sendo utilizadas na construção de modelos de predição de sepse?

No estudo dos 24 artigos, identificamos duas abordagens gerais, analítica ou matemática e computacional ou aprendizagem de máquina. Na abordagem analítica, há dois tipos de técnicas, a probabilística, *Hidden Markov Models* e, uma estatística, *Multivariable Analysis*. Ambas foram utilizadas para a predição de sepse em recém-nascidos, sendo que a primeira foi utilizada também para comparar seu desempenho com outras técnicas de aprendizagem de máquina. Os pesquisadores dos dois trabalhos chegaram a resultados promissores em seus estudos [Honoré 2020][Goldberg 2020]. Portanto, as técnicas analíticas representaram apenas 8% dos estudos (2 artigos). Na abordagem computacional ou aprendizagem de máquina, também encontramos dois tipos de técnicas, aprendizagem de máquina tradicional e aprendizado profundo, sendo 12 técnicas do primeiro tipo e 4 técnicas do segundo tipo. Observa-se que dentro desta classificação, vemos que as técnicas de aprendizagem de máquina tradicional foram utilizadas em 18 artigos (75%) e técnicas de aprendizado profundo foram utilizadas em

4 artigos apenas (17%). Juntas, elas representaram 92% das técnicas utilizadas nos estudos.

Dentro das técnicas de aprendizado profundo não encontramos nenhuma que se destacasse na quantidade de artigos que a utilizaram, no entanto, técnicas do tipo GRU são geralmente consideradas técnicas LSTM mais simples [Sajila 2020]. Já as técnicas tradicionais de aprendizagem de máquina, quatro técnicas se destacaram, *Gradient boosting* e *Logistic regression* com 3 artigos cada e, *Insight* e *Random Forest* com 2 artigos cada. Juntas, elas representam 42% aproximadamente das técnicas utilizadas nos artigos.

Os resultados evidenciaram a predominância da abordagem computacional sobre a abordagem analítica, tanto na quantidade quanto na variedade de técnicas utilizadas. Isso se deve, dentre outros fatores, pela modernização de ambientes hospitalares e pelos desempenhos superiores de técnicas de aprendizagem de máquina em pesquisas científicas [Thakur 2017][Lin 2018][Chiew 2019].

Há também predominância de técnicas de aprendizagem de máquina tradicionais sobre aprendizagem profunda. Essa diferença pode ser justificada porque modelos de aprendizagem profunda são mais complexos do que modelos tradicionais e isso gera uma dificuldade natural tanto de implementação quanto de aceitação por especialistas na área [Norrie 2018][Wang 2020].

QP2 - Quais os principais desafios enfrentados para a construção desses modelos?

Identificamos alguns desafios que sugerimos atenção especial para pesquisadores.

Base de dados

Um dos pontos críticos para se construir modelos de predição de sepse é se obter uma base de dados com dados clínicos suficientes, fidedignos e necessários para conhecer a condição de saúde do paciente regularmente. Para reduzir essas dificuldades, os autores utilizaram para o preenchimento dos valores ausentes, diversas medidas ou técnicas, tais como: mínimo, máximo, média, mediana, moda, variância, desvio padrão, último valor válido, interpolação e entropia de Shannon [Calvert 2016] [Nemati 2018] [Zabihi 2019] [Li 2020][Sajila 2020][Abromavičius 2020]. Dos 24 artigos analisados, todos precisaram utilizar de algumas dessas medidas ou técnicas de imputação de dados.

Identificamos nos artigos selecionados, seis diferentes bases de dados, sendo 20 delas que dizem respeito a MIMIC, uma na versão II, uma que usou dados da MIMIC-III na fase de treinamento e com dados da base *Emory Healthcare System* na fase de teste e, as outras 18 na versão III. Outras três dizem respeito a bases de dados fechadas para estudos livres e uma única base de dados que não foi definida claramente em seu estudo. A Tabela 2 lista todas as bases de dados identificadas nos estudos.

Tabela 2. Base de dados de pacientes usadas nos 24 artigos

Item	Base de dados de pacientes	Quantidade de artigos
1	Singapore General Hospital (HGS)	1
2	Schneider Children's Medical Center	1
3	Rabin Medical Center	1

4	Não definido explicitamente	1
5	MIMIC II	1
6	MIMIC III e Emory Healthcare System	1
7	MIMIC III	18

Vimos pela Tabela 2 que 75% dos artigos utilizaram a MIMIC III, isso se deve pela sua disponibilidade e por estar em constante atualização dos seus dados. Ressalta-se que o acesso às informações de pacientes para se realizar pesquisa na área de saúde requer uma série de autorizações por organizações de cada país por se tratar de dados sensíveis, no entanto, há instituições que disponibilizam essas informações de forma anonimizada para fins de pesquisa como é o caso do *MIT Laboratory for Computational Physiology* e que hoje mantém a plataforma *PhysioNet* onde há diversas bases disponíveis para estudos científicos incluindo a MIMIC [Goldberger 2000].

Grupos de informações clínicas dos pacientes

Percebeu-se nos artigos analisados que há uma grande variedade de informações clínicas dos pacientes que são utilizadas como entradas para os algoritmos realizarem a predição de sepse. Identificamos 3 grupos: Sinais Vitais (SV), como temperatura, pressão, frequência cardíaca, frequência respiratória entre outros, Informações Laboratoriais (LAB) que são coletadas a partir de exames de sangue, urina ou outro meio e, Informações Demográficas do Paciente (DEMO), tais como, idade, peso, sexo, altura entre outros. Desta forma, levantamos como estava a distribuição desses grupos dentre os 24 artigos. Notou-se que em 5 artigos foram utilizados apenas sinais vitais do paciente. Já nos demais artigos, há combinações entre os três grupos conforme Tabela 3.

Tabela 3. Combinações dos grupos de informações clínicas dos pacientes.

Combinações	Quantidade de artigos
LAB e DEMO	1
SV e DEMO	3
SV e LAB	3
SV, LAB e DEMO	12

Evidencia-se que em 12 artigos (50%) utilizaram as combinações máximas entre os grupos SV, LAB e DEMO para realizar a predição de sepse e em uma única ocorrência (0,04%) não utilizou sinais vitais, que foi a combinação LAB e DEMO. A justificativa para essas combinações pode ser explicada por [Pierrakos 2010], que afirma que um único biomarcador é insuficiente, somente certas combinações provêm confiança para a predição de sepse.

Não foram encontrados nos artigos selecionados limitações quanto à quantidade de informações que podem ser utilizadas para a predição de sepse, por exemplo, em [Calvert 2016] é utilizado apenas 9 informações clínicas dos pacientes, já em [Reyna 2019] é sugerido no desafio utilizar até 40 informações clínicas dos pacientes da base MIMIC III [Johnson 2016].

QP3 - Quais tendências se apresentam sobre o tema?

Um dos principais objetivos de MSL é identificar tendências que possam surgir a partir do cruzamento de tecnologias utilizadas no estudo, portanto, destacamos na Tabela 4 aquelas que aparecem mais claramente nos estudos.

Tabela 4. Tendências na análise dos 25 artigos dentro do intervalo de 2016 a 2020

Tipos de técnicas	As técnicas de aprendizado de máquina tradicional se apresenta como tipo mais promissor na predição de sepse representando 75% dos modelos de predição utilizados, ou seja, 18 artigos de 24.
Grupos de informações clínicas dos pacientes	Em termos percentuais, a combinação SV, LAB e DEMO representa 50% da preferência dos pesquisadores pelo motivo já citado anteriormente.
Base de dados	Vimos então que a MIMIC vem se consolidando como a principal base de dados adotada para pesquisas científicas em predição de sepse dentro do referido intervalo. Ela representou 75% dos trabalhos analisados. É importante destacarmos neste momento que já está disponível a versão IV da MIMIC [Johnson 2020].
Departamento hospitalar	Dos 24 trabalhos analisados, 19 optaram por usar dados de Registro Eletrônico de Saúde de UTI, ou seja, 79%. Essa preferência se dá em virtude de dados de pacientes serem rotineiramente coletados neste departamento [Li 2020].
Protocolo Sepse	Percebe-se que, apesar das críticas do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) sobre o protocolo Sepse 3 [Machado 2016], ele tem sido o padrão mais utilizado, pelo menos, a nível de pesquisa científica desde sua criação em 2016. Dos 24 artigos, ele foi utilizado em 16, ou seja, 66%.

Fizemos o cruzamento dessas informações para saber quais agrupamentos se destacaram.

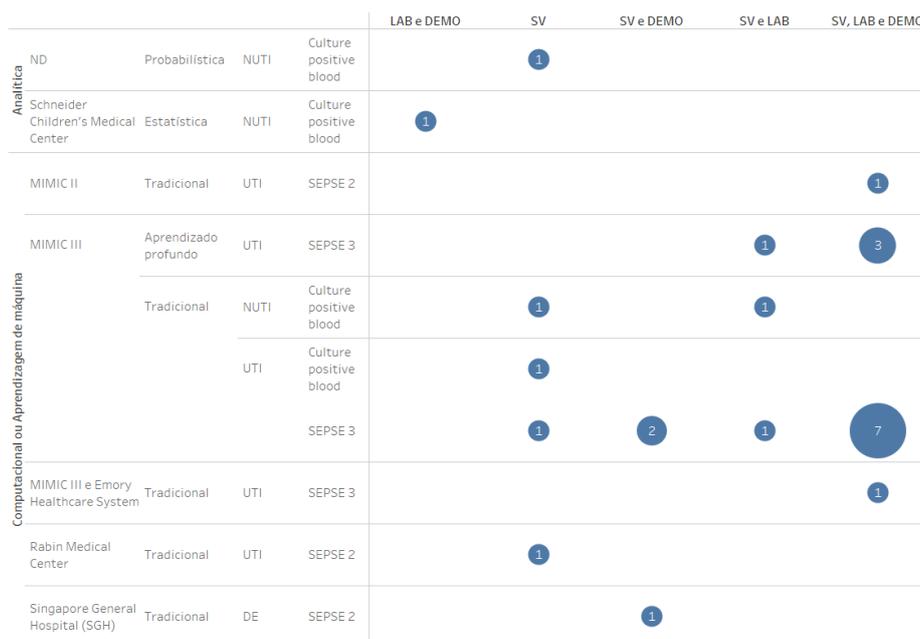


Figura 3. Gráfico de bolhas apresentando agrupamentos surgidos a partir do cruzamento de informações relevantes para a predição de sepse

A Figura 3 representa um gráfico de bolhas onde o valor contido nelas representa a quantidade de artigos que determinado agrupamento totaliza. Há 3 agrupamentos em destaque. A maior bolha contendo o número 7, significa dizer que há **7 artigos** que construíram seus modelos utilizando a combinação de **uma técnica de aprendizagem de máquina tradicional, a base de dados MIMIC-III, dados de registro eletrônicos de saúde da UTI, o protocolo Sepse-3 e dados clínicos dos tipos SV, LAB e DEMO**. Um segundo agrupamento que merece destaque é a bolha com o valor 3. Significa dizer que 3 autores optaram por combinar o uso da **MIMIC-III como sua base de dados, de técnicas de aprendizagem profunda, de dados de registro eletrônicos de saúde de UTI, o protocolo Sepse-3 e dados clínicos dos tipos SV, LAB e DEMO** para a construção do seu modelo. Por fim, o terceiro agrupamento representado pela bolha de valor 2 significa dizer que apenas 2 autores optaram pela combinação do uso da **MIMIC-III, técnicas tradicionais de aprendizagem de máquina, dados de registro eletrônicos de saúde da UTI, protocolo Sepse-3 e dados clínicos do tipo SV, LAB e DEMO** para seu modelo.

Outras combinações poderiam ser interessantes, no entanto, não é prudente neste trabalho em virtude da limitação de páginas pois diversos gráficos precisariam ser apresentados para trazer essas informações de forma mais visual e clara.

QP4 - Quais as lacunas existentes sobre o tema?

Identificamos algumas lacunas importantes dentro do tema predição de sepse e acreditamos que elas serão dadas atenção nos próximos anos em virtude da necessidade crítica que permeia a área de saúde digital.

Ausência de diretrizes para predição de sepse

Há diretrizes para o diagnóstico de sepse que são revisadas constantemente pela Campanha de Sobrevivência em Sepse, mesmo não sendo adotadas em consenso no mundo na sua aplicabilidade na prática clínica, mas são referências iniciais e contribuem consideravelmente para pesquisas no combate à sepse. Desta forma, há de se pensar em evoluir na mesma dinâmica com o tema predição de sepse.

Ausência de um modelo preditivo que possa ser padronizado

No nosso estudo, vimos 24 artigos para predição de sepse onde cada um, em termos práticos, usam métodos específicos, o que torna a comparação entre eles difícil devido à falta de generalização da solução.

Carência de estudos que implementa modelos de predição em tempo real

Todos os artigos contidos neste MSL, apenas um se propôs a ser um modelo aplicado em tempo real [Li 2020]. Todos os outros estudos foram classificados como estudos retrospectivos, ou seja, com base em dados passados.

Carência no uso de técnicas LSTM

Foi estranho ver apenas um trabalho [Macias 2019] explorando técnicas do tipo LSTM visto que sua especialidade é trabalhar com séries temporais, o que é desejado pela predição de sepse para estruturar melhor os dados clínicos dos pacientes em intervalos regulares. Isso talvez também possa ser explicado por [Norrie 2018][Wang 2020] que

diz respeito à dificuldade de implementação e aceitação de modelos complexos por parte da comunidade médica.

5. Conclusão e Trabalhos futuros

A predição de sepse tem se demonstrado promissora nos últimos anos em estudos científicos quando usada em estudos retrospectivos, ou seja, a partir de dados históricos de pacientes que desenvolveram sepse a partir de sua estadia em UTI de hospitais, principalmente, usando a combinação de técnicas de aprendizagem de máquina, a base de dados MIMIC e o protocolo Sepsis-3. A variedade dos modelos para predição de sepse vistos nos trabalhos deste MSL nos leva a pensar em algum tipo de padronização para predição de sepse assim como existe para o diagnóstico de sepse. Talvez uma arquitetura de um sistema onde contemple a definição dos dados dos pacientes que efetivamente irão contribuir para a predição, uma base de dados adequada para armazenamento dessas informações em intervalos de tempo regulares como séries temporais e o uso de uma técnica adequada para trabalhar com essa temporalidade como o LSTM. Sugerimos também como trabalho futuro a atualização deste mapeamento incluindo os anos de 2021, 2022 e 2023.

Material Suplementar

Acesso ao protocolo de revisão e a planilha com as informações extraídas dos artigos (https://drive.google.com/drive/folders/1DN2RIJi9P3GUk_WRTx7J5STeYjwT6dJE?usp=sharing)

Agradecimentos

Queremos agradecer aos colegas do Grupo de Redes de Computadores, Engenharia de Software e Sistema (GREat) da UFC, especificamente ao GT-Saúde, e ao Grupo de Redes e Sistemas Inteligentes (INETSYS) da UECE. Os autores agradecem também ao CNPq pela Bolsa de Produtividade DT-1D (nº 315543 / 2018-3) de Rossana Maria de Castro Andrade e DT-2 (nº 305511/2021-1) de Joaquim Celestino Júnior.

Referências

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810
- Chiew, Calvin J., et al. "Heart rate variability based machine learning models for risk prediction of suspected sepsis patients in the emergency department." *Medicine* 98.6 (2019).
- Zabihi, Morteza, Serkan Kiranyaz, and Moncef Gabbouj. "Sepsis prediction in intensive care unit using ensemble of XGboost models." *2019 Computing in Cardiology (CinC)*. IEEE, 2019.
- Abromavičius, Vytautas, et al. "Two-stage monitoring of patients in intensive care unit for sepsis prediction using non-overfitted machine learning models." *Electronics* 9.7 (2020): 1133. Wickramaratne,
- Saqib, Mohammed, Ying Sha, and May D. Wang. "Early prediction of sepsis in EMR records using traditional ML techniques and deep learning LSTM networks." *2018*

- 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE, 2018.
- Sajila D., and MD Shaad Mahmud. "Bi-directional gated recurrent unit based ensemble model for the early detection of sepsis." *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. IEEE, 2020.
- Petersen, Kai, Sairam Vakkalanka, and Ludwik Kuzniarz. "Guidelines for conducting systematic mapping studies in software engineering: An update." *Information and software technology* 64 (2015): 1-18.
- Yan, Melissa Y., Lise Tuset Gustad, and Øystein Nytrø. "Sepsis prediction, early detection, and identification using clinical text for machine learning: a systematic review." *Journal of the American Medical Informatics Association* 29.3 (2022): 559-575.
- Moor, Michael, et al. "Early prediction of sepsis in the ICU using machine learning: a systematic review." *Frontiers in medicine* 8 (2021): 348.
- Schünemann, Holger, et al. "Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach." *Updated October 2013* (2013).
- Whiting, Penny F., et al. "QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies." *Annals of internal medicine* 155.8 (2011): 529-536.
- Fleuren, Lucas M., et al. "Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy." *Intensive care medicine* 46.3 (2020): 383-400.
- Moher, David, et al. "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." *Annals of internal medicine* 151.4 (2009): 264-269.
- Kitchenham, Barbara Ann, David Budgen, and Pearl Brereton. *Evidence-based software engineering and systematic reviews*. Vol. 4. CRC press, 2015.
- Stern, Cindy, Zoe Jordan, and Alexa McArthur. "Developing the review question and inclusion criteria." *AJN The American Journal of Nursing* 114.4 (2014): 53-56.
- Da Silva, Martony Demes et al. *Levantamento bibliográfico utilizando a ferramenta The End*. Sociedade Brasileira de Computação, 2020.
- Carletta J. Assessing Agreement on Classification Tasks: The Kappa Statistic. *Computational linguistics*. 1996; 22(2):249–254.
- Honoré, Antoine et al. Hidden Markov Models for sepsis detection in preterm infants. In: *ICASSP 2020-2020 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. IEEE, 2020. p. 1130-1134.
- Goldberg, Ori et al. Can we improve early identification of neonatal late-onset sepsis? A validated prediction model. *Journal of Perinatology*, v. 40, n. 9, p. 1315-1322, 2020.
- Thakur, Jyoti; PAHUJA, Sharvan Kumar; PAHUJA, Roop. Performance comparison of systemic inflammatory response syndrome with logistic regression models to predict sepsis in neonates. *Children*, v. 4, n. 12, p. 111, 2017.

- Lin, Chen et al. Early diagnosis and prediction of sepsis shock by combining static and dynamic information using convolutional-LSTM. In: 2018 IEEE International Conference on Healthcare Informatics (ICHI). IEEE, 2018. p. 219-228.
- Norrie, John. The challenge of implementing AI models in the ICU. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 6, n. 12, p. 886-888, 2018.
- Wang, Fei; KAUSHAL, Rainu; KHULLAR, Dhruv. Should health care demand interpretable artificial intelligence or accept “black box” medicine?. *Annals of internal medicine*, v. 172, n. 1, p. 59-60, 2020.
- Calvert, Jacob S. et al. A computational approach to early sepsis detection. *Computers in biology and medicine*, v. 74, p. 69-73, 2016.
- Nemati, Shamim et al. An interpretable machine learning model for accurate prediction of sepsis in the ICU. *Critical care medicine*, v. 46, n. 4, p. 547, 2018.
- Li, Xiang et al. A time-phased machine learning model for real-time prediction of sepsis in critical care. *Critical Care Medicine*, v. 48, n. 10, p. e884-e888, 2020.
- Goldberger, Ary L. et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *circulation*, v. 101, n. 23, p. e215-e220, 2000.
- Pierrakos, Charalampos; VINCENT, Jean-Louis. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care*, v. 14, p. 1-18, 2010.
- Reyna, Matthew A., et al. "Early prediction of sepsis from clinical data: the PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2019." *2019 Computing in Cardiology (CinC)*. IEEE, 2019.
- Johnson, Alistair EW, et al. "MIMIC-III, a freely accessible critical care database." *Scientific data* 3.1 (2016): 1-9.
- Johnson, Alistair, et al. "Mimic-iv (version 0.4)." *PhysioNet* (2020).
- Machado, Flávia Ribeiro, et al. "Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados." *Revista brasileira de terapia intensiva* 28 (2016): 361-365.
- Macias, E. et al. Novel imputing method and deep learning techniques for early prediction of sepsis in intensive care units. In: 2019 Computing in Cardiology (CinC). IEEE, 2019. p. 1-4.