

## APLICAÇÃO DE ALGORITMOS GENÉTICOS NA OPTIMIZAÇÃO DE PROBABILIDADES CONDICIONAIS EM MODELOS BAYESIANOS DE RISCO CARDIOVASCULAR

S. Paredes<sup>1</sup>, T. Rocha<sup>1</sup>, P. Carvalho<sup>2</sup>, J. Henriques<sup>2</sup>

1: Departamento de Engenharia Informática e de Sistemas  
Instituto Superior de Engenharia de Coimbra  
Coimbra, Portugal  
{sparedes,teresa}@isec.pt

2 CISUC, Centro de Informática e Sistemas  
Universidade de Coimbra  
Coimbra, Portugal  
{carvalho, jh}@dei.uc.pt

**Palavras-chave:** Classificadores Bayesianos, fusão de modelos, algoritmos genéticos

**Resumo.** *O diagnóstico correcto e eficaz das doenças cardiovasculares constitui um factor crucial para reduzir os respectivos custos económicos e sociais. As ferramentas de avaliação de risco cardiovascular, cujo objectivo é determinar a probabilidade de ocorrência de um evento cardíaco, assumem assim uma importância fundamental.*

*Estas ferramentas, baseadas em estudos estatísticos de grande dimensão, suportam o clínico na gestão destas doenças. Contudo, apesar de úteis, apresentam limitações. O objectivo deste trabalho é minorar algumas dessas limitações, nomeadamente permitir a utilização em simultâneo de um conjunto de factores de risco mais amplo, a incorporação de conhecimento clínico e a capacidade de lidar com informação incompleta.*

*A implementação desenvolvida baseia-se em técnicas de computação adaptativa. Em concreto, recorre-se a classificadores Bayesianos para a representação comum de modelos e sua combinação. De forma a otimizar o cálculo de probabilidades condicionais utilizam-se Algoritmos Genéticos, aspecto em evidência neste trabalho.*

*A validação clínica, efectuada com base em dados disponíveis em colaboração com o hospital de Santa Cruz, Lisboa - Portugal, sugere o potencial da estratégia desenvolvida.*

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de doença e morte na Europa, sendo responsáveis por 23% do total de doenças registadas [1]. Com efeito, no seu conjunto, as DCV provocam anualmente cerca de 4,3 milhões de mortes na Europa e quase 2,0 milhões na União Europeia. Entre estas doenças, é possível destacar a doença arterial coronária (DAC) responsável por cerca de metade de todas as mortes atribuídas a DCV, originando custos directos de 23 mil milhões de euros. A insuficiência cardíaca (IC) deve ser igualmente destacada, uma vez que é a causa mais frequente de internamento hospitalar em pacientes com idade superior a 65 anos [2].

A redução dos respectivos custos económicos e sociais depende do correcto diagnóstico e prognóstico das doenças cardiovasculares. Neste contexto, a avaliação correcta do risco de ocorrência de um evento pode constituir um elemento crucial para a gestão da condição clínica de um paciente. A definição do risco com base na exposição passada e actual a um conjunto de factores de risco, permite estabelecer um plano diferenciado e personalizado de acompanhamento de um paciente [3]. Deste modo o médico possui mais um elemento para auxiliar a sua decisão, quer no que diz respeito à prescrição de fármacos quer quanto à definição da periodicidade do acompanhamento clínico [4].

Existem vários modelos de avaliação de risco disponíveis em literatura, apresentados sob diversos formatos (tabelas de risco, equações, etc). Estes modelos de predição do risco de ocorrência de um evento diferenciam-se por doença (DAC, IC, ...), factores de risco considerados, eventos (morte, enfarte do miocárdio, angina, hospitalização, ...), tempo de predição (dias / meses / anos), tipo de prevenção (primária / secundária) e condição dos pacientes (modelos específicos para pacientes diabéticos, ...).

No contexto da doença arterial coronária são particularmente relevantes os seguintes modelos: GRACE, TIMI (sem elevação do segmento ST), TIMI (com elevação do segmento ST) e PURSUIT [5][6][7][8]. Estes modelos são específicos para a prevenção secundária em pacientes com DAC e destinam-se à avaliação do risco de morte / enfarte do miocárdio, num curto período de tempo (dias / meses).

Os modelos de risco disponíveis são ferramentas de natureza estatística, desenvolvidas com base na monitorização de amostras da população durante um determinado período de tempo. No entanto, estes modelos apresentam algumas fragilidades, nomeadamente: permitem considerar apenas um número limitado de factores de risco, têm dificuldade em lidar com informação em falta e não permitem a incorporação de conhecimento clínico. A escolha do modelo a adoptar na prática clínica numa determinada instituição pode constituir uma dificuldade adicional. De facto, não existe um modelo que seja universalmente aceite como aquele que produz uma predição de risco mais fiável, e como tal o consenso para a escolha do modelo a utilizar pode não ser fácil de obter.

Assim, neste trabalho a combinação do conhecimento gerado pelos diversos modelos é mais importante do que a criação de um novo modelo. Deste modo elimina-se a necessidade de escolha do modelo mais adequado à população em causa, pela utilização simultânea de um conjunto alargado e adequado de modelos de risco. A combinação da informação permite ainda a consideração de um número mais elevado de factores de risco.

São comparadas duas metodologias distintas para integrar o conhecimento proporcionado

pelos modelos individuais: fusão de modelos e combinação das saídas dos modelos individuais.

A fusão de modelos baseia-se numa metodologia desenvolvida pelos autores e detalhada em [9]. Os modelos individuais são representados de forma comum através de classificadores Bayesianos (*Naïve Bayes*). Uma vez representados de forma semelhante, os parâmetros dos modelos individuais são combinados (fusão de modelos) de forma a criar um modelo global que permita eliminar as limitações anteriormente identificadas. Nomeadamente, permitir a incorporação de conhecimento clínico assim como garantir a capacidade de lidar com informação incompleta (factores de risco em falta). Este aspecto garante a parcimónia do modelo, pois mesmo com um número limitado de variáveis disponíveis, está garantida a capacidade de predição do risco. Esta metodologia permite ainda efectuar uma optimização baseada em algoritmos genéticos, de forma a ajustar o cálculo do risco às especificidades da população em causa.

A fusão de modelos é comparada com a combinação das saídas dos modelos individuais através de um sistema de votação. Esta técnica foi seleccionada para a comparação, uma vez que pode ser facilmente implementada pelo médico cardiologista no contexto da prática clínica.

O trabalho está organizado da seguinte forma: na secção II, são apresentadas de forma breve as metodologias a comparar. Na secção III são comparados e discutidos os resultados obtidos com os dois métodos. A secção IV contém as conclusões assim como a investigação em curso.

## 2. METODOLOGIA

A integração dos modelos individuais pode ser efectuada de acordo com duas metodologias distintas: a) Fusão de modelos; b) Combinação das saídas dos modelos individuais.

### 2.1 Fusão de Modelos – Classificadores Bayesianos

A implementação desta estratégia de combinação de modelos pode ser sistematizada em três etapas (figura 1): 1) Representação comum de todos os modelos individuais; 2) Combinação dos modelos individuais; 3) Optimização das probabilidades condicionais.

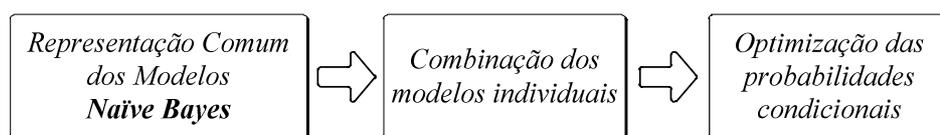


Figura 1. Fusão de modelos com base em classificadores Bayesianos

#### 2.1.1. Representação Comum – *Naïve Bayes*

O *Naïve Bayes* foi o classificador seleccionado para a representação dos modelos individuais. Este classificador possui uma estrutura composta por um nó pai e vários nós filhos (figura 2). Este tipo de classificador Bayesiano apresenta um desempenho eficaz e devido ao seu mecanismo de inferência possui capacidade para lidar com informação incompleta [10].

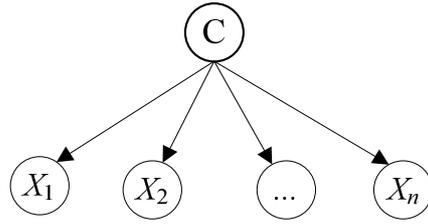


Figura 2. Estrutura do classificador Naïve Bayes

A expressão seguinte (1), apresenta o mecanismo de inferência implementado por este classificador:

$$P(C|\mathbf{x}) = P(C|X_1, \dots, X_n) = \alpha P(C) \prod_{i=1}^n P(X_i|C) \quad (1)$$

Normalmente  $\{X_1, \dots, X_n\}$  é um conjunto de observações (exame clínico, exames, etc) e  $C$  uma hipótese (por exemplo, o nível de risco é "alto").  $P(C|\mathbf{x})$  é a probabilidade de que a hipótese é correcta após a ocorrência das observações  $\{X_1, \dots, X_n\}$  (por exemplo, a probabilidade do risco ser "alto", dados os resultados de um exame clínico, exames laboratoriais, etc).  $P(C)$  é a probabilidade de que a hipótese está correcta antes de considerar qualquer observação (neste exemplo, a prevalência do nível de risco).  $P(X|C)$  representa a probabilidade da observação  $X$  ocorrer dado que a hipótese é correcta (o equivalente à sensibilidade do exame clínico).  $\alpha$  é uma constante de normalização.

Este mecanismo de inferência (*Naïve Bayes*) pressupõe que as observações  $\{X_1, \dots, X_n\}$  são condicionalmente independentes, dado o valor da hipótese  $C$  [11] [12]. No entanto, mesmo que essa condição não seja verificada, o *Naïve Bayes* apresenta regra geral um bom desempenho [13].

Assim, uma vez que a estrutura do classificador está definida, o seu processo de treino refere-se exclusivamente à aprendizagem das suas tabelas de probabilidades condicionais ( $P(X|C)$ ). A definição destas probabilidades é efectuada a partir dos modelos disponíveis (equações/scores) com base num conjunto de treino. A determinação, da probabilidade condicional de cada atributo dada a classe  $C$ , é efectuada através de:

$$P(X_i = x_j | C = c_k) = \frac{\sum_1^m (X_i = x_j \wedge C = c_k)}{\sum_1^m (C = c_k)} \quad i = 1, \dots, n \quad (2)$$

A variável de saída  $C$  possui várias categorias mutuamente exclusivas, em que  $c_k$  denota a classe  $k$  da variável. A variável  $x_j$  representa um valor particular do atributo  $X_i$  e  $m$  é a dimensão do conjunto de treino.

### 2.1.2. Combinação dos Modelos Individuais

Os modelos individuais ( $M_1, \dots, M_M$ ) são combinados para gerar um modelo global ( $M_C$ ).

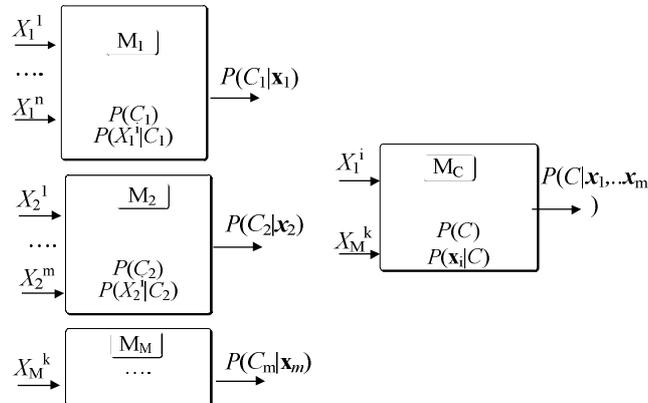


Figura 3. Combinação dos Modelos Individuais

Cada modelo individual é caracterizado pelas suas tabelas de probabilidades condicionais  $P(X | C)$  e pela sua probabilidade da classe de saída (prevalência das diferentes classes de risco). A tabela de probabilidades condicionais de uma variável no modelo global é criada a partir da média ponderada das probabilidades condicionais dos modelos individuais que consideram essa variável. O cálculo da prevalência do risco no modelo global é efectuado de forma semelhante. A definição da importância relativa de cada modelo pode ser directamente definida pelo clínico, permitindo dessa forma adaptar o cálculo do risco às especificidades da população em estudo.

No entanto, para efectuar esta combinação os modelos individuais devem possuir o mesmo número de níveis de saída (por exemplo, risco: “baixo”; “elevado”).

Importa ainda referir, que a incorporação do conhecimento clínico pode ser efectuada de forma relativamente simples. De facto, um modelo adicional pode ser criado directamente pelo médico com base na definição de uma CPT e posteriormente incorporado no sistema de combinação. Este aspecto representa uma vantagem importante deste método.

### 2.1.3. Optimização de Probabilidades Condicionais

Esta estratégia de integração de informação prevê ainda uma etapa adicional de optimização. Se existir um conjunto de dados representativo da população em causa, é possível efectuar uma optimização de forma a melhorar o desempenho do modelo global. Esta optimização é baseada na operação de algoritmos genéticos. O seu objectivo é ajustar o valor dos parâmetros do modelo global garantindo em simultâneo que a definição dos parâmetros do modelo global possui significado clínico.

Assim, a optimização é efectuada na vizinhança dos valores de probabilidades condicionais que integram o modelo global.

$$\begin{bmatrix} p(X_1 = x_1 | C = c_1) \pm \delta_{11} & p(X_1 = x_1 | C = c_2) \pm \delta_{12} \\ p(X_1 = x_2 | C = c_1) \pm \delta_{21} & p(X_1 = x_2 | C = c_2) \pm \delta_{22} \\ p(X_1 = x_3 | C = c_1) \pm \delta_{31} & p(X_1 = x_2 | C = c_2) \pm \delta_{32} \end{bmatrix} \quad (3)$$

A optimização é realizada tendo como objectivo a maximização da sensibilidade e especificidade do modelo global. As funções objectivo a minimizar são:

$$f_1 = 1 - \frac{TP}{TP + FN}; \quad f_2 = 1 - \frac{TN}{TN + FP} \quad (4)$$

TP: True Positive; TN: True negative; FN: False negative; FP: False Positive

sujeitas à restrição:

$$-\beta p(X | C) \leq \delta \leq \beta p(X | C) \quad (5)$$

Sendo que o valor de  $\beta$  é definido experimentalmente. Esta restrição assegura que a operação de optimização não ignora o conhecimento proporcionado pelos modelos originais. No entanto, pode eventualmente reduzir a eficácia do algoritmo de optimização [9].

## 2.2. Combinação das Saídas dos Modelos Individuais

A integração de modelos através da combinação das respectivas saídas pode ser dividida em dois grandes grupos: a) combinação estática, quando o mesmo método é aplicado a todas as instâncias que constituem o conjunto de dados original; b) combinação dinâmica, em que a especificidade de cada instância é considerada para estabelecer a forma mais eficaz de combinar a informação [14] [15].

O método de votação (estático) é explorado neste trabalho. Na votação, a classificação produzida por um classificador é considerada como um voto para uma determinada classe de saída. A classe com maior número de votos é seleccionada como classificação final [14]. Esta técnica apresenta uma desvantagem importante, pois não possui nenhum mecanismo para resolver as situações de empate. No entanto, neste trabalho esta situação não ocorre uma vez que se efectua uma classificação binária (risco baixo, risco elevado) a partir de um número ímpar de modelos (votos) a combinar.

## 3. RESULTADOS

### 3.1. Conjunto de dados de Treino

O conjunto de dados de treino foi gerado artificialmente de acordo com a abordagem seguida em Twardy *et. al.* [11]. As variáveis contínuas foram geradas de acordo com a distribuição normal (valores da média e desvio padrão disponíveis em [16]). As variáveis binárias foram geradas de forma aleatória. Foram geradas N=1000 instâncias para o conjunto de dados de treino. Este conjunto de dados foi aplicado aos modelos individuais de forma a gerar as tabelas de probabilidades condicionais do modelo global.

### 3.2. Conjunto de dados de Teste

Este conjunto de dados foi obtido através de uma colaboração com o Serviço de Cardiologia do hospital de Santa Cruz em Lisboa. Foram considerados 460 pacientes com Síndrome Coronária Aguda sem elevação do segmento ST, admitidos sequencialmente no hospital de Santa Cruz entre Março de 1999 e Julho de 2001. A tabela 1 caracteriza esta amostra de doentes, que é utilizada neste trabalho como conjunto de dados de teste.

Factor de risco	Prevalência
idade (anos)	63.4 ± 10.8
sexo (Masc./Fem.)	361 (78.5%) / 99 (21.5%)
Factores de risco:	
Diabetes (0/1)	352 (76.5%) / 108 (23.5%)
Hipercolesterolémia (0/1)	180 (39.1%) / 280 (60.9%)
Hipertensão (0/1)	176 (38.3%) / 284 (61.7%)
Fumador (0/1)	362 (78.7 %) / 98 (21.3%)
História Clínica:	
Enfarte de miocárdio (0/1)	249 (54.0%) / 211 (46.0%)
Revascularização (0/1)	239 (51.9%) / 221 (48.1%)
PTCA	146 (31.7%)
CABG	103 (22.4%)
PAS (mmHg)	142.4 ± 26.9
FC (bpm)	75.3 ± 18.1
Creatinina (mg/dl)	1.37 ± 1.26
Admissão [0 AI, 1 EM]	180 (39.1 %) / 280 (60.9%)
Killip 1/2/3/4	395 (85.9%) / 31 (6.8%) / 33 (7.3 %) / 0%
CCS [0 I/II; 1 CSS III/IV]	110 (24.0%) / 350 (76.0%)
Desvio do segmento ST (0/1)	216 (47.0%) / 244 (53.0%)
Sinais de Insuficiência Cardíaca(0/1)	395 (85.9%) / 65 (14.1%)
Tn I > 0.1 ng/ml (0/1)	313 (68.0%) / 147 (32.0%)
Paragem cardíaca na admissão (0/1)	460 (100%) / 0%
Aspirina (0/1)	184 (40.0%) / 276 (60.0%)
Angina (0/1)	19 (4.0%) / 441 (96.0%)

Tabela 1. Caracterização da população do hospital de Santa Cruz

A tabela 2 apresenta as ocorrências de morte e enfarte de miocárdio ao fim de 1 mês e de 1 ano:

Tempo	Evento	N	%	Total
30 dias	Morte	13	2.8	33
	Enfarte	24	5.2	
1 ano	Morte	32	7.0	70
	Enfarte	49	10.7	

Tabela 2. Morte/Enfarte verificados no conjunto de teste

### 3.3. Descrição dos Modelos Individuais

A tabela seguinte apresenta os modelos individuais a combinar:

Modelo	Evento	Período	Factores de risco
GRACE [5]	Morte Enfarte	6 meses	Idade, PAS, PC, FC, Cr, STD, MCE, IC
PURSUIT [6]	Morte Enfarte	30 dias	Idade, Sexo, PAS, CCS, FC, STD, AD, IC
TIMI [8]	Morte Enfarte Revasc.	14 dias	Idade, STD, MCE, DACC, AS, AE, FR

Cr-Creatinina, FC – Frequência Cardíaca, PC – Paragem Cardíaca, IC – Insuficiência Cardíaca, STD – Desvio do segmento ST, MCE – Marcadores cardíacos elevados, PAS – Pressão Arterial Sistólica, DACC- Doença Arterial Coronária conhecida, AD – Admissão (EM/AI), CCS – Classificação Angina, AS – Uso de aspirina nos últimos 7 dias, AE – mais do que 2 eventos (angina) nas últimas 24 h, FR – 3 ou mais factores de risco.

Tabela 3 – Caracterização dos Modelos Individuais

### 3.4. Desempenho dos Modelos Individuais

A combinação dos modelos individuais requer que estes modelos classifiquem o nível de risco da mesma forma, assim foram considerados dois níveis de risco {“baixo/intermédio”, “elevado”}. Como os modelos originais classificam o risco em mais do que 2 categorias foi adoptado o seguinte critério: a categoria de “risco elevado” no modelo original corresponde à nova categoria “elevado”, sendo que todas as restantes categorias foram agrupadas na nova categoria “baixo/intermédio”. A tabela 4 apresenta as performances dos modelos individuais.

Modelo	SE	SP	Acc	AUC
TIMI	33.3	73.5	70.7	0.534
GRACE	60.6	74.9	73.9	0.678
PURSUIT	42.4	74.2	71.9	0.583

SE: Sensibilidade (%); SP: Especificidade (%); Acc: Precisão(%); AUC: Área abaixo da *Receiver Operating Characteristic*

Tabela 4 – Desempenho dos modelos Individuais

### 3.5. Combinação dos Modelos Individuais

Os parâmetros dos modelos individuais (prevalência do risco, tabela de probabilidades condicionais) foram obtidos a partir dos modelos disponíveis [5][6][8], quando sujeitos ao conjunto de dados de treino.

Após se efectuar a representação de todos os modelos individuais da mesma forma (*Naïve Bayes*), os modelos foram combinados como explicado em 2.1.2. Este modelo global foi comparado com o modelo obtido através do sistema de votação em que cada uma das saídas (0/1) dos modelos individuais é considerada para determinar o resultado final.

As duas abordagens foram comparadas, considerando para tal o conjunto de dados de teste apresentado em 3.2.

Modelo Global	SE	SP	Acc	AUC
Modelo Bayesiano	60.6	70.7	66.5	0.651
Modelo obt./ por Votação	48.5	75.6	73.7	0.594

SE: Sensibilidade (%); SP: Especificidade (%); Acc: Precisão(%); AUC: Área abaixo da *Receiver Operating Characteristic*

Tabela 5 – Tabela comparativa dos desempenhos dos modelos globais

O modelo Bayesiano, obtido através da fusão de modelos, apresenta uma sensibilidade mais elevada assim como uma maior capacidade de discriminação do que o modelo obtido por votação. Pelo contrário, o modelo obtido através de votação possui uma especificidade e precisão mais elevadas do que o modelo Bayesiano. Este facto resulta da amostra ser muito desequilibrada, ou seja a taxa de eventos ser muito reduzida.

Adicionalmente, o modelo Bayesiano apresenta importantes vantagens, uma vez que o seu mecanismo de inferência tem capacidade para lidar com informação em falta [10]. A incorporação de conhecimento clínico através da definição pelo clínico de probabilidades condicionais representa outra importante vantagem do modelo Bayesiano.

### 3.6. Optimização

Como referido em 2.1.3, a metodologia proposta para a fusão de modelos individuais permite ainda o ajuste do modelo global a uma população específica. Este aspecto constitui uma outra vantagem do modelo Bayesiano, uma vez que a optimização de parâmetros do modelo global não pode ser implementada quando se considera uma metodologia de combinação das saídas dos modelos individuais. Foram utilizados algoritmos genéticos para realizar esta optimização.

Modelo	SE	SP	ACC	AUC
Bayesiano Antes Opt.	60.6	70.7	66.5	0.651
Bayesiano Depois Opt.	60.6	76.1	75	0.682

Tabela 6 – Tabela comparativa dos desempenhos do modelo Bayesiano antes e depois da operação de optimização

É possível concluir que a operação de optimização permite melhorar o desempenho do modelo Bayesiano, nomeadamente através da melhoria da sua especificidade e precisão. Após várias experiências o valor de  $\beta$  foi definido como sendo 0.7.

## 4. CONCLUSÕES

Este trabalho pretendeu desenvolver e implementar um modelo de avaliação de risco de ocorrência de um evento (morte/enfarte) para doentes com DAC, que eliminasse algumas das limitações dos sistemas de avaliação de risco actuais. Deste modo, o modelo criado permite evitar a necessidade de escolha de um modelo único a utilizar na prática clínica assim como possibilita a consideração de factores de risco adicionais. Nesta perspectiva, considerou-se mais importante a integração do conhecimento disponibilizado pelos

modelos actuais do que o desenvolvimento de um novo modelo. Seguindo esta última abordagem o resultado seria apenas mais um modelo, aplicável apenas a uma população específica, e como tal com uma capacidade limitada de generalização.

Foram avaliadas duas metodologias alternativas: a) fusão de modelos baseada em classificadores Bayesianos; b) combinação das saídas dos modelos individuais.

A abordagem Bayesiana apresentou um desempenho muito interessante quando comparado com o método de votação. O mecanismo de inferência Bayesiano possibilita ainda lidar com a falta de informação. Esta metodologia permite também a incorporação de modelos obtidos a partir da experiência clínica (definição directa das probabilidades condicionais por parte do médico). Por último, importa igualmente referir, que esta fusão de modelos possibilita a optimização do desempenho do modelo tendo em consideração uma população específica.

Os resultados são muito promissores, indicando o potencial da abordagem Bayesiana para combinar os modelos actuais no contexto da prática clínica.

Encontra-se em desenvolvimento investigação adicional com o objectivo de confirmar o potencial de aplicação prática da metodologia Bayesiana, nomeadamente: a) reforçar a validação através de técnicas de *bootstrapping*; b) avaliar a capacidade de lidar com informação em falta; c) incorporação de conhecimento clínico.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Dr. Jorge Ferreira e Dr. Miguel Mendes, do Serviço de Cardiologia do hospital de Santa Cruz – Lisboa, que amavelmente disponibilizaram os dados necessários à realização deste trabalho.

Este trabalho foi apoiado pelo projecto Europeu *HeartCycle* (FP7-216695).

## REFERÊNCIAS

- [1] European Heart Network, “Healthy Hearts for All”, Annual Report 2009. Disponível: <http://www.ehnheart.org/publications/annual-reports.html> (acedido em Março de 2011).
- [2] European Heart Network, “Healthy Hearts for All”, Annual Report 2008. Disponível: <http://www.ehnheart.org/publications/annual-reports.html> (acedido em Março de 2011).
- [3] M. Bertrand *et al.*, “Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation”, *European Heart Journal*, Vol. 23, pp. 1809–1840 (2002).
- [4] I. Graham *et al.*, “Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice: executive summary”, *European Heart Journal*, Vol.28, pp. 2375 – 2414 (2007).
- [5] E. Tang. *et al.*, “Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk scores accurately predicts long term mortality post-acute coronary syndrome”, *American Heart Journal*, Vol. 154, pp. 29-35 (2007).
- [6] E. Antman *et al.*, “The TIMI risk score for Unstable Angina / Non-St Elevation MI – A method for Prognostication and Therapeutic Decision Making”, *Journal of*

- American Medical Association* , Vol. 284, pp. 835-842 (2000).
- [7] D. Morrow *et. al.*, “TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy”, *Circulation, American Heart Association*, Vol. 21, pp. 2031-2037 (2000).
  - [8] E. Boersma, K. Pieper, E. Steyerberg, “Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients”, *Circulation* Vol. 101, pp. 2557–2567 (2000).
  - [9] S. Paredes, T. Rocha, P. Carvalho, J. Henriques, M. Harris, J. Morais, “Long Term Cardiovascular Risk Models' Combination”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine Journal*, Vol. 101, pp. 231-242 (2011).
  - [10] S. Kotsiantis, “Supervised Machine Learning: A Review of Classification Techniques”, *Informatica*, Vol. 31, pp. 249-268 (2007).
  - [11] C. Twardy, A. Nicholso, K. Korb and J. McNeil, “Data Mining cardiovascular Bayesian networks”, *Technical report, School of Computer Science & Software Engineering, Monash University* (2004).
  - [12] C. Twardy, A. Nicholson, K. Korb, J. McNeil, “Knowledge engineering cardiovascular Bayesian networks from the literature”, *Technical report, School of Computer Science & Software Engineering, Monash University*, 2005.
  - [13] N. Friedman, D. Geiger, M. Goldszmidt, “Bayesian network classifiers”, *Machine Learning*, Vol.29, pp. 131-163 (1997).
  - [14] A. Tsymbal, S. Puuronen, D. Patterson, “Ensemble feature selection with the simple Bayesian classification”, *Information Fusion*, Vol.4, pp. 87-100 (2003).
  - [15] E. Bauer, R. Kohavi, “An Empirical Comparison of Voting Classification Algorithms: Bagging, Boosting and Variants”, *Machine Learning*, Vol. 36, pp. 105-139 (2008).
  - [16] P. Gonçalves, J. Ferreira, C. Aguiar, R. Seabra-Gomes, “TIMI, PURSUIT and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS”, *European Heart Journal*, Vol. 26, pp. 865-872 (2005).