

CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO – TCC		
() PRÉ-PROJETO	(X) PROJETO	ANO/SEMESTRE: 2023/2

APRENDIZADO DE MÁQUINA NA DETECÇÃO E PREVISÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE TRANSTORNOS MENTAIS

Gabrielle Alice Adriano

Prof. Aurélio Faustino Hoppe – Orientador

1 INTRODUÇÃO

Um desafio crítico enfrentado pelos profissionais de saúde e pesquisadores é a identificação e prevenção de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), fenômeno de extrema relevância no campo da saúde e farmacologia. Essas reações referem-se a eventos não intencionais e indesejados que ocorrem em resposta ao uso de medicamentos, sejam eles prescritos por profissionais de saúde ou adquiridos sem prescrição médica. Além disso, também existe uma preocupação constante na prescrição e administração de medicamentos, visto que as reações podem variar de efeitos colaterais leves a sérios eventos adversos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2002).

De acordo com Anastopoulos *et al.* (2021), para lidar com as RAMs de forma eficaz, é essencial que pacientes e profissionais de saúde estejam cientes dos riscos potenciais associados aos medicamentos. Neste sentido, segundo os autores, a farmacovigilância desempenha um papel fundamental nesse processo, acompanhando sistematicamente a segurança dos medicamentos após sua introdução no mercado e investigando relatórios de RAMs. A identificação e comunicação atempada de RAMs permitem a implementação de medidas de prevenção e o aprimoramento das diretrizes de prescrição, contribuindo para uma assistência médica mais segura e informada. Portanto, a conscientização sobre RAMs e a colaboração entre pacientes, profissionais de saúde e órgãos reguladores são cruciais para garantir a qualidade e a segurança dos cuidados de saúde.

Neste contexto, a identificação precoce e a compreensão abrangente das RAMs são imperativas para garantir tratamentos mais seguros e eficazes. Segundo Anastopoulos *et al.* (2021), as técnicas computacionais emergem como ferramentas valiosas que podem revolucionar a maneira como é abordada a detecção e compreensão das RAMs. A utilização de redes complexas e de aprendizado de máquina na detecção e previsão de RAMs são áreas de pesquisa em expansão, com implicações para a segurança dos pacientes. Létinier *et al.* (2021) utilizaram algoritmos de aprendizado de máquina na detecção de reações adversas em dados eletrônicos de saúde. Analisando registros médicos eletrônicos de grandes populações de pacientes, segundo os autores, é possível demonstrar como esses métodos podem identificar padrões de eventos adversos de forma eficaz. Isso não apenas auxilia na detecção precoce de problemas de segurança, mas também possibilita a previsão.

Além disso, ao considerar as reações adversas no momento da prescrição, o tratamento de transtornos mentais, por exemplo, se torna delicado, uma vez que os medicamentos podem causar uma variedade de efeitos colaterais. Segundo Oommen *et al.* (2021), as taxas de reações no tratamento de transtornos mentais variam amplamente, mas podem afetar uma parcela significativa dos pacientes, com estudos relatando taxas que variam de 20% a 80%, dependendo do medicamento, do transtorno e das características individuais do paciente. Essas reações podem incluir desde efeitos como sonolência ou boca seca, até eventos adversos graves, como aumento do risco de suicídio, tornando essencial a monitorização e gestão cuidadosa dos medicamentos psicotrópicos (MOORE, 2007).

Contudo, torna-se fundamental investigar padrões e associações entre os descritores dos medicamentos, relatos clínicos e as RAMs. As técnicas computacionais podem revelar relações não evidentes por meio de análises convencionais. Isso pode levar a uma melhor compreensão de como certos medicamentos podem estar relacionados ao surgimento de sintomas indesejados em pacientes, bem como identificar grupos de pacientes mais suscetíveis a determinadas RAMs. Nessa circunstância, a pergunta de pesquisa que orienta este trabalho é: "Como as técnicas computacionais podem ser eficazmente empregadas para integrar fontes de dados diversas e identificar padrões e associações entre medicamentos e reações adversas a fim de aprimorar a compreensão das RAMs?".

1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo utilizar métodos de aprendizado de máquina para detectar, prever e compreender as RAMs de transtornos mentais.

Os objetivos específicos são:

- a) investigar o potencial de integração de diferentes fontes de dados na identificação de reações adversas;
- b) identificar padrões e associações entre os descritores dos medicamentos, os relatos clínicos e as

- reações adversas através de redes complexas;
- c) entender como certos medicamentos podem estar relacionados ao surgimento de sintomas indesejados em pacientes;
- d) avaliar a eficácia das técnicas computacionais na detecção de RAMs.

2 TRABALHOS CORRELATOS

Neste capítulo são apresentados três trabalhos que apresentam semelhanças com o trabalho proposto. A seção 2.1 aborda a construção de um grafo para descobrir potenciais RAMs (WANG *et al.*, 2021). Na seção 2.2, descreve-se o método para identificação e prevenção de reações adversas de novos medicamentos (WANG *et al.*, 2019). Por fim, a seção 2.3 apresenta o desenvolvimento e validação de um sistema de suporte à avaliação de causalidade de RAMs em um centro de farmacovigilância regional (RODRIGUES *et al.*, 2018).

2.1 ADVERSE DRUG REACTION DISCOVERY USING A TUMOR-BIOMARKER KNOWLEDGE GRAPH

Wang *et al.* (2021) utilizaram métodos de aprendizado de máquina para construir um Tumor-Biomarker Knowledge Graph (TBKG). Os autores visavam descobrir potenciais RAMs de medicamentos antitumorais. Para isso, Wang *et al.* (2021) se basearam na literatura biomédica, que inclui informações sobre tumores, biomarcadores, medicamentos e RAMs. Cada reação adversa calculada foi acompanhada de caminhos correspondentes no grafo de conhecimentos, proporcionando a compreensão de mecanismos subjacentes.

Para o estudo, Wang *et al.* (2021) utilizaram o banco de dados biomédicos Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE). A partir dele, quatro tipos de entidades foram extraídas: (i) tumores, (ii) biomarcadores, (iii) medicamentos e (iv) RAMs. O TBKG consiste em vértices para os quatro tipos de entidades e arestas ponderadas que conectam os tipos de vértices, representando a correlação entre eles. Um modelo de Naive Bayes foi utilizado para explorar essas correlações. Segundo Wang *et al.* (2021), os parâmetros foram aprendidos por meio da Estimativa de Máxima Verossimilhança.

Com base no TBKG, Wang *et al.* (2021) coletaram os medicamentos e determinaram as RAMs correspondentes. Em seguida, utilizou-se o algoritmo Depth First Search (DFS) para encontrar os caminhos entre medicamentos e RAMs, como medicamento e biomarcador. Cada saída da descoberta de RAM continha um par de medicamento-RAM e todos os caminhos correspondentes.

De acordo com Wang *et al.* (2021), os dados originais foram aleatoriamente divididos em três grupos e, a cada repetição, dois grupos foram selecionados: um como treino e outro como teste. Segundo os autores, esse processo foi repetido por três vezes e a média foi usada como avaliação do desempenho do modelo. Para isso, Wang *et al.* (2021) também realizaram uma análise de coocorrência a partir de resumos com verificação clínica. Tais resultados foram comparados com a descoberta de RAMs do TBKG. Para isso, utilizou-se o medicamento Osimertinib.

Wang *et al.* (2021) avaliaram a eficácia do modelo a partir da validação clínica. Os resultados foram inicialmente comparados com RAMs reportadas no manual oficial e no EGFR-TKI ADR Management Chinese Expert Consensus. Em seguida, os autores extraíram os dados clínicos de oito pacientes tratados com Osimertinib de 2017 a 2020 no 3º Hospital Xingya. Todas as RAMs que ocorreram no período de hospitalização dos pacientes foram descritas em relatórios. Uma análise posterior indicou a eficácia do modelo, com resultados moderadamente consistentes com as fontes clínicas, apresentando um coeficiente de Kappa igual a 0.68.

Segundo Wang *et al.* (2021), a correlação entre o Osimertinib e a RAM Nefrosclerose apresentou que, na presença do medicamento, a probabilidade de ocorrer Nefrosclerose é de 10,4%, enquanto na sua ausência é de apenas 0,5%. De acordo com os autores, quanto maior a correlação entre medicamento-RAM, maior a probabilidade de o medicamento causar uma RAM. Wang *et al.* (2021) identificaram biomarcadores TBKG relacionados aos medicamentos e às RAMs como “Proteína de Grânulo Cirotóxico”.

Wang *et al.* (2021) ressaltam que o estudo identificou 775 RAMs, sendo as principais: pele seca, inflamação da paroníquia, defeitos no campo visual e doenças intersticiais pulmonares. Ainda de acordo com os autores, o modelo apresentou uma concordância moderada com relatórios oficiais e superou a análise em termos de precisão. Além disso, foram identificadas RAMs raras e graves que não haviam sido relatadas anteriormente, como insuficiência renal. De acordo com Wang *et al.* (2021), os resultados também incluíram análises detalhadas, destacando a identificação dos caminhos que estabelecem conexões entre tumores, biomarcadores e medicamentos. Todavia, os autores destacam algumas limitações, como a incapacidade de distinguir relações entre a causa e correlação.

2.2 DETECTING POTENTIAL ADVERSE DRUG REACTIONS USING A DEEP NEURAL

Wang *et al.* (2019) propuseram um método para detectar potenciais RAMs de forma automática com Deep Neural Network (DNN). De acordo com os autores, o modelo tinha dois objetivos: (i) identificar RAMs já

conhecidas e (ii) antecipar as reações adversas de novos medicamentos. Na etapa de previsão, Wang *et al.* (2019) empregaram a técnica de incorporação de palavras juntamente com uma função de mapeamento.

Segundo Wang *et al.* (2019), utilizou-se dados da base Side Effect Resource (SIDER) pois possuem informações sobre medicamentos e seus efeitos adversos. Para isso, foram coletadas informações de 2009 a 2012 do SIDER, somando 746 medicamentos e 1325 termos de efeitos adversos. Além disso, também se incorporou dados obtidos do PubChem e do DrugBank, assim como de milhões de artigos da Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE).

Neste processo, de acordo com Wang *et al.* (2019), cada medicamento foi associado a três tipos de características: (i) propriedades químicas, (ii) propriedades biológicas e (iii) informações da literatura médica. Ainda segundo os autores, as propriedades químicas foram representadas por um vetor de 15 dimensões e as propriedades biológicas por um vetor de 1048 dimensões. A partir disso, o modelo foi treinado para entender características semânticas dos medicamentos. Wang *et al.* (2019) utilizaram o método de incorporação de palavras Word2Vec para criar vetores de representação de medicamentos.

Wang *et al.* (2019) desenvolveram a DNN com base em uma arquitetura MultiLayer Perceptron (MLP). Para evitar o sobreajuste do modelo durante o treinamento, os autores adicionaram camadas de *dropout* entre as camadas densas. Cada camada realizava uma transformação não linear dos dados de entrada, permitindo que o modelo ampliasse o aprendizado. Para a identificação, no qual um medicamento pode ter mais de uma RAM, Wang *et al.* (2019) estabeleceram uma camada final com 1325 nós ocultos, um para cada RAM.

Para avaliar o modelo, Wang *et al.* (2019) utilizaram a Area Under the Curve (AUC) e a Mean Average Precision (MAP). Para a detecção de RAMs, foram exploradas combinações de características biológicas, químicas e D2V. Segundo os autores, o desempenho do modelo superou os métodos de Probabilistic Matrix Factorization (PMF), Classificador de Vetor de Suporte Linear e Naive Bayes Gaussiano. Segundo Wang *et al.* (2019), isso ocorreu devido a utilização de transformação não linear na aprendizagem profunda.

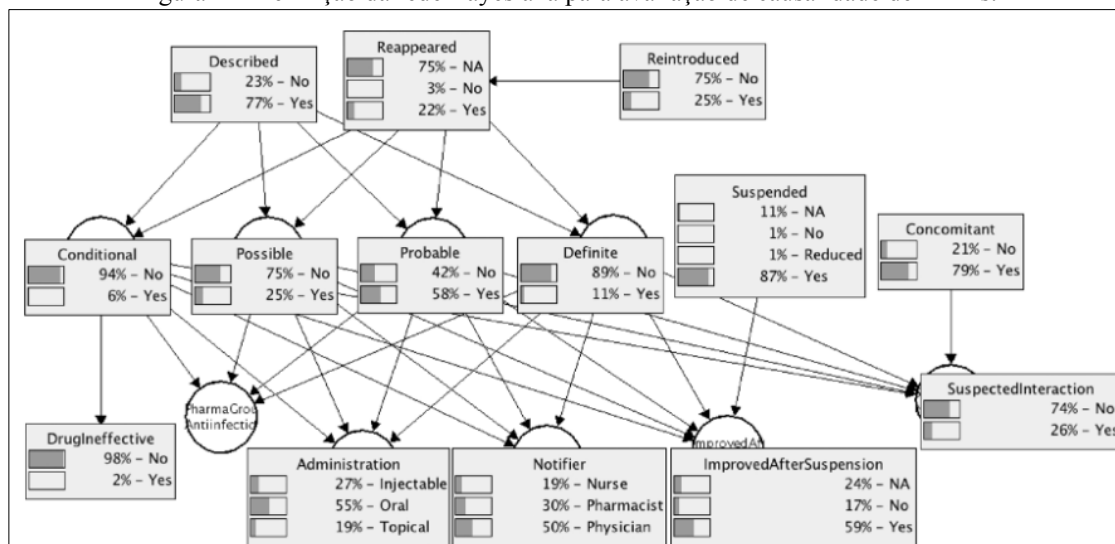
Wang *et al.* (2019) também avaliaram a capacidade do modelo de identificar e prever efeitos adversos graves definidos pelo Micromedex. Segundo os autores, o modelo conseguiu identificar RAMs graves de novos medicamentos, como o Zoladex, que pode causar infarto do miocárdio. Todavia, Wang *et al.* (2019) ressaltam que existem limitações, como o uso de dados de uma única base, que limita a abrangência e confiabilidade do modelo. Embora exista uma função de mapeamento para lidar com novos mapeamentos, o modelo só prevê RAMs existentes.

2.3 CAUSALITY ASSESSMENT OF ADVERSE DRUG REACTION REPORTS USING AN EXPERT-DEFINED BAYESIAN NETWORK

Rodrigues *et al.* (2018) desenvolveram e validaram um novo sistema de suporte à avaliação de causalidade de um centro de farmacovigilância regional. O objetivo dos autores era criar uma ferramenta interativa que conseguisse prever o grau de causalidade, mas também visualizasse as interações entre os fatores. Os autores criaram uma rede Bayesiana, cuja estrutura foi definida por especialistas da saúde. Os parâmetros foram aprendidos a partir de relatos de eventos adversos, avaliados por médicos do Centro de Farmacovigilância do Norte de Portugal entre 2000 e 2012. Segundo Rodrigues *et al.* (2018), a precisão, sensibilidade e o Tempo para a Avaliação de Causalidade (TAC) foram avaliados de acordo com as diretrizes de avaliação de causalidade da OMS.

Na construção do modelo Bayesiano, Rodrigues *et al.* (2018) utilizaram três grupos de casos suspeitos de RAMs compostos de relatórios revisados por especialistas. Para a avaliação de suspeitas, foram consideradas categorias de causalidade, como “definitiva, provável, possível ou condicional”. Além disso, também foram coletadas variáveis relevantes das RAMs, como a presença de outros medicamentos. Durante o período de 2000 a 2012, coletou-se 3.220 registros de RAMs, dos quais 593 foram usados para criar a coorte de derivação. Em 2014, a coorte de validação retrospectiva consistiu em 466 relatórios, enquanto a coorte de validação prospectiva de 2015 incluiu 1.041 relatórios. Com base nas avaliações, aplicou-se uma rede Bayesiana para capturar as relações causais nas RAMs, resultando em um modelo quantitativo para avaliação de causalidade. A Figura 1 apresenta a estrutura final do modelo da rede Bayesiana.

Figura 1 – Definição da rede Bayesiana para avaliação de causalidade de RAMs.



Fonte: Rodrigues *et al.* (2018).

Segundo Rodrigues *et al.* (2018), as variáveis relevantes foram separadas em quatro grupos: (i) fatores que influenciam a ocorrência de RAMs; (ii) fatores relacionados com o relatório; (iii) casos especiais; e (iv) modelagem dos graus de causalidade. Na escolha das variáveis para incluir na matriz, aplicou-se uma regressão logística com o método Enter. Cada célula da matriz representava a estimativa da probabilidade marginal posterior para aquele subgrupo de pacientes. Para avaliar a capacidade discriminatória da matriz, Rodrigues *et al.* (2018) escolheram valores específicos de coorte. Para os autores, um relatório seria rotulado como “definitivo” se a probabilidade do grau de causalidade for maior do que “provável”. Caso a probabilidade for superior a 40%, o relatório seria “possível”. Todos os outros casos foram rotulados como “provável”. A categoria “condicional” foi atribuída a casos em que a informação disponível era insuficiente para fazer uma avaliação definitiva.

Rodrigues *et al.* (2018) avaliaram a eficiência da rede Bayesiana com o padrão ideal (introspecção global do especialista médico) em termos de recall e precisão. Na etapa de validação final, levou-se em consideração a coorte de validação prospectiva, bem como a análise da área sob a curva específica para cada nó. Para garantir inferências precisas das probabilidades posteriores, Rodrigues *et al.* (2018) implementaram o algoritmo Lauritzen-Spiegelhalter como parte do processo de validação.

De acordo com Rodrigues *et al.* (2018), a rede Bayesiana funcionou melhor para casos de causalidade mais alta, tendo dificuldades em avaliar casos de causalidade mais baixa. A rede permitiu avaliações mais rápidas do que a introspecção global, embora tendenciou a superestimar a causalidade. Os autores ressaltam que a rede não conseguiu aprender o grau “possível”, possivelmente por estar mais relacionado a doenças que poderiam explicar a RAM. Adicionalmente, o processo de aprendizado referente ao grau “condicional” não obteve êxito, uma vez que esse grau está relacionado a casos nos quais há informações insuficientes. Diante disso, optou-se por não o considerar na análise. Rodrigues *et al.* (2018) também testaram outras soluções, como uma rede de duas camadas com o classificador Naive Bayes.

Por fim, Rodrigues *et al.* (2018) destacam que o modelo tem sido empregado com sucesso em um centro de farmacovigilância há três anos. Segundo os autores, ainda que a validação final permaneça sob a responsabilidade de especialistas, os farmacêuticos têm a capacidade de utilizar o modelo para realizar avaliações preliminares de maneira mais ágil. Além disso, a ferramenta facilita a análise simultânea de relatórios e contribui para a preparação dos relatórios finais. Rodrigues *et al.* (2018) concluem que essa ferramenta pode estimular a notificação de eventos adversos, ampliando o conhecimento sobre medicamentos.

3 PROPOSTA

Neste capítulo são definidas as justificativas para a elaboração deste trabalho, assim como os requisitos funcionais, não funcionais e a metodologia que será aplicada no desenvolvimento.

3.1 JUSTIFICATIVA

No Quadro 1 é apresentado um comparativo entre os trabalhos correlatos. As linhas representam as características e as colunas os trabalhos.

Quadro 1 – Comparativo dos trabalhos correlatos

Trabalhos correlatos Características	Wang <i>et al.</i> (2021)	Wang <i>et al.</i> (2019)	Rodrigues <i>et al.</i> (2018)
Objetivo do trabalho	Descobrir e explicar potenciais RAMs	Detectar e prever RAMs	Prever grau de causalidade de RAMs
Método utilizado	Grafo de conhecimentos	Redes neurais profundas	Rede Bayesiana
Banco de dados	MEDLINE	SIDER, PubChem, DrugBank, MEDLINE	Relatórios médicos
Avaliação	Validação clínica e comparação com relatórios oficiais	Area Under the Curve (AUC) e Mean Average Precision (MAP)	Introspecção de especialistas e métricas de recall e precisão
Possui validação de profissionais da saúde	Sim	Não	Sim

Fonte: elaborado pela autora.

A partir do Quadro 1, pode-se observar que Wang *et al.* (2021) focaram em descobrir e explicar possíveis RAMs, enquanto Wang *et al.* (2019), além de detectar, buscaram prever as reações. Já Rodrigues *et al.* (2018) realizaram uma abordagem diferente, prevendo o grau de causalidade das RAMs.

Os trabalhos utilizaram abordagens diferentes para alcançar os resultados. No caso de Wang *et al.* (2021), um grafo de conhecimento foi construído com métodos de aprendizagem de máquina. Wang *et al.* (2019) optaram pelo modelo DNN. Por sua vez, Rodrigues *et al.* (2018) utilizaram redes Bayesianas. As bases de dados variaram para os trabalhos, porém Rodrigues *et al.* (2018) foram os únicos a utilizar dados de relatórios de um centro de farmacovigilância. Wang *et al.* (2021) buscaram dados apenas da base MEDLINE e de artigos biomédicos. Wang *et al.* (2019) exploraram a estrutura dos medicamentos, além de dados da MEDLINE, foram utilizadas as bases SIDER, PubChem e DrugBank.

A avaliação de desempenho também variou entre os trabalhos. Wang *et al.* (2021) realizaram validação clínica e compararam seus resultados com relatórios oficiais, destacando a identificação de RAMs raras e graves que não haviam sido relatadas anteriormente. Wang *et al.* (2019), por sua vez, usaram métricas como Area Under the Curve (AUC) e Mean Average Precision (MAP) para avaliar seu modelo, demonstrando seu desempenho superior em relação a outros métodos. Em contraste, Rodrigues *et al.* (2018) avaliaram sua rede Bayesiana comparando-a com a introspecção de especialistas, observando que o modelo funcionou melhor em casos de causalidade mais alta, mas teve dificuldade em avaliar casos de causalidade mais baixa.

Diante deste contexto, este trabalho se torna relevante pois visa detectar e prever RAMs, aprofundando-se na explicação das reações de forma qualitativa. Além disso, o foco será direcionado especificamente para medicamentos destinados ao tratamento de transtornos mentais, o que permitirá uma investigação mais minuciosa das reações adversas, especialmente em relação a medicamentos mais recentes, com o objetivo de estabelecer conexões com reações ainda não identificadas. Espera-se detectar de novas reações, facilitando o diagnóstico de usuários do medicamento, auxiliando na prevenção de danos colaterais. Em termos tecnológicos, métodos de aprendizado de máquina e redes complexas serão utilizadas para mapeamento, detecção e prevenção de RAMs, visando explicar a reação.

3.2 REQUISITOS PRINCIPAIS DO PROBLEMA A SER TRABALHADO

O modelo computacional a ser desenvolvido deverá:

- estabelecer o vocabulário e a árvore de categorias de acordo com características comuns dos medicamentos (RF – Requisito Funcional);
- detectar RAMs utilizando redes complexas (RF);
- realizar a predição de RAMs utilizando aprendizado de máquina (RF);
- utilizar métricas tais como Confidence Interval (IC) e P-value para identificar a possibilidade da ocorrência de cada reação adversa (RF);
- utilizar métodos estatísticos tais como Precisão, Sensibilidade, Especificidade e a área sob a Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para avaliar os resultados do modelo (RF);
- apresentar relatório e visualizações gráficas sobre as reações adversas detectadas (RF);
- ser implementado utilizando a linguagem Python (RNF – Requisito Não Funcional);
- ser modelado seguindo os princípios de redes complexas (RNF);
- utilizar as bibliotecas Keras ou Tensorflow para a construção da rede neural artificial (RNF).

3.3 METODOLOGIA

O trabalho será desenvolvido nas etapas:

- levantamento bibliográfico: buscar em artigos médicos descrições de RAMs, redes complexas, aprendizado de máquina e trabalhos correlatos;
- levantamento dos requisitos: baseando-se nas informações da etapa anterior, reavaliar os requisitos propostos para a aplicação;
- montagem da base de dados: combinar dados levantados de artigos em uma base e, se possível, criar uma base com dados privados para comparar futuros resultados;
- definição das ferramentas para modelagem e armazenamento das redes: pesquisar e escolher as ferramentas mais apropriadas para a modelagem e armazenamento das redes;
- definição das técnicas de análise de redes: pesquisar e (re)definir as técnicas/algoritmos de aprendizado de máquina e redes complexas que serão utilizadas para identificar RAMs para tratamento de transtornos mentais;
- modelagem da rede: a partir do item (e) modelar a estrutura da rede de forma a facilitar a análise das correlações de acordo com o problema proposto;
- implementação da rede: implementação do projeto considerando os itens (e) e (f). A linguagem de programação será Python, no ambiente de desenvolvimento Visual Studio Code, assim como as bibliotecas Keras ou Tensorflow;
- testes e análise dos resultados da rede: validar se as descrições e previsões de RAMs possuem um percentual de acerto elevado em comparação aos resultados dos métodos citados nos trabalhos correlatos. Buscar a avaliação de profissionais da saúde.

As etapas serão realizadas nos períodos relacionados no Quadro 2.

Quadro 2 – Cronograma de atividades a serem realizadas

etapas / quinzenas	2023				2024											
	nov.		dez.		jan.		fev.		mar.		abr.		maio		jun.	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
levantamento bibliográfico																
levantamento dos requisitos																
montagem da base de dados																
definição das ferramentas para modelagem e armazenamento das redes																
definição das técnicas de análise de redes																
modelagem da rede																
implementação da rede																
testes e análise dos resultados da rede																

Fonte: elaborado pela autora.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo descreve brevemente os assuntos que fundamentam o estudo a ser realizado. A seção 4.1 aborda o entendimento sobre RAMs geral e RAMs em medicamentos prescritos no tratamento de transtornos mentais. A seção 4.2 discorre sobre aprendizado de máquina e sua utilização na previsão e detecção de RAMs. A seção 4.3 aborda redes complexas e seu desenvolvimento no contexto de identificação e previsão de RAMs.

4.1 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As RAMs representam um desafio significativo para a segurança e a eficácia do tratamento médico. Como destacado por Podlecka *et al.* (2019), essas reações englobam uma ampla gama de efeitos indesejados que podem surgir quando um medicamento é administrado de acordo com as diretrizes médicas e em doses consideradas normais. Embora essas reações nem sempre sejam previsíveis, é fundamental reconhecê-las e gerenciá-las de forma adequada para garantir o bem-estar dos pacientes.

A complexidade das RAMs é influenciada por diversos fatores, como características genéticas individuais e condições de saúde subjacentes. Estas reações podem incluir efeitos colaterais previsíveis, como náuseas e sonolência, assim como eventos adversos imprevisíveis e mais sérios, como reações alérgicas ou toxicidades. Segundo Kaufman (2016), os tipos de RAMs podem incluir reações alérgicas, efeitos colaterais dose-dependentes e reações idiossincráticas. As reações alérgicas caracterizam-se por respostas do sistema imunológico. Ainda de acordo com o autor, efeitos colaterais dependentes da dose estão diretamente relacionados à quantidade do medicamento ingerido. Por sua vez, as reações idiossincráticas são imprevisíveis e não estão vinculadas à dose, como é o caso de raros episódios de toxicidade hepática.

Segundo Saharan (2019), a coleta e interpretação de RAMs constituem elementos fundamentais da farmacovigilância, um campo dedicado à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos relacionados a produtos farmacêuticos. A obtenção de dados costuma incluir relatos espontâneos de pacientes e profissionais de saúde, registros de estudos clínicos e literatura científica. A interpretação das RAMs envolve análise por profissionais especializados em farmacologia clínica, toxicologia e epidemiologia. Métodos estatísticos, como a análise de desproporção, são empregados para identificar sinais de alerta em grandes volumes de dados (SAHARAN, 2019).

De acordo com Bangwal *et al.* (2020), as reações adversas de medicamentos prescritos para o tratamento de transtornos mentais representam uma grande preocupação na prática clínica. Os psicofármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e estabilizadores de humor, são comumente utilizados para gerenciar uma variedade de condições psiquiátricas. No entanto, as respostas individuais a esses medicamentos podem variar, fazendo com que muitos pacientes enfrentem efeitos colaterais indesejados que podem comprometer a adesão ao tratamento (BANGWAL *et al.*, 2020).

Na abordagem de medicamentos para depressão por exemplo, o entendimento de RAMs é crucial para otimizar a eficácia terapêutica e minimizar possíveis efeitos colaterais. Estudos como o de Carvalho *et al.* (2016) exploram o perfil de segurança de antidepressivos, oferecendo uma análise abrangente das RAMs associadas a esses medicamentos. Carvalho *et al.* (2016) enfatizam a variabilidade individual na tolerância e resposta aos antidepressivos, evidenciando a complexidade inerente à farmacoterapia em transtornos depressivos.

No contexto brasileiro, conforme salientado por Modesto *et al.* (2016), a pesquisa e a coleta de dados relacionados às RAMs ainda estão em estágios incipientes. Isso reflete a necessidade de estudos mais abrangentes e aprofundados nessa área, uma vez que as RAMs não apenas afetam a saúde dos pacientes, mas também impõem custos significativos aos sistemas de saúde. O tratamento adicional requerido devido às RAMs, que podem incluir hospitalizações, intervenções médicas e acompanhamento de longo prazo, coloca uma carga adicional sobre os recursos já limitados dos sistemas de saúde (MODESTO *et al.*, 2016).

De acordo com Ferreira *et al.* (2020), a compreensão e a abordagem das RAMs devem ser prioridades tanto para a comunidade médica quanto para os pesquisadores. Isso envolve não apenas a identificação precoce e a gestão eficaz das RAMs, mas também um esforço concertado para coletar dados sólidos e realizar estudos epidemiológicos que ajudem a avaliar a extensão do problema no contexto brasileiro. À medida que mais informações são reunidas e compartilhadas, é possível melhorar a segurança dos pacientes, minimizar os custos associados ao tratamento de RAMs e aprimorar as práticas de prescrição e administração de medicamentos.

Desta forma, as RAMs representam um desafio multifacetado no contexto dos tratamentos para transtornos mentais, não apenas impactando a segurança e eficácia do tratamento, mas também impondo encargos significativos aos sistemas de saúde. A diversidade dessas reações, influenciada por fatores genéticos, socioeconômicos e de acesso aos cuidados médicos, demanda uma abordagem cuidadosa. A compreensão mais profunda das RAMs, combinada com esforços contínuos de pesquisa e coleta de dados, é essencial para mitigar os riscos, melhorar a aderência ao tratamento e aprimorar as práticas clínicas, garantindo assim uma abordagem terapêutica mais segura e eficaz para os transtornos mentais (NGUYEN *et al.*, 2017).

4.2 APRENDIZADO DE MÁQUINA

Mitchell (1997) define o aprendizado de máquina como um campo concentrado no desenvolvimento de algoritmos e técnicas. O objetivo é permitir aos computadores aprenderem com dados e melhorarem seu desempenho. A ênfase está na construção de sistemas que adaptem comportamentos com base em experiências passadas. Os três tipos fundamentais de aprendizado de máquina são: (i) aprendizado supervisionado; (ii) aprendizado não supervisionado; (iii) aprendizado por reforço.

O aprendizado supervisionado, conforme Simeone (2018), envolve o treinamento de algoritmos com um conjunto de dados rotulados, onde o modelo aprende a fazer previsões ou classificações com base em exemplos passados. Nesse contexto, os dados rotulados consistem em exemplos nos quais tanto as entradas quanto as saídas desejadas (rótulos) são fornecidas ao modelo durante o treinamento. No aprendizado supervisionado, existem duas tarefas principais: regressão, na qual o objetivo é prever valores contínuos, e classificação, na qual o modelo atribui rótulos a instâncias de dados pertencentes a categorias predefinidas. Dentro dos principais algoritmos utilizados nesse aprendizado estão a regressão linear, a regressão logística, Support-Vector Machine (SVM) e as árvores de decisão.

O aprendizado não supervisionado, também abordado por Simeone (2018), consiste em algoritmos que exploram a estrutura dos dados sem a presença de rótulos, identificando padrões, grupos ou reduzindo a dimensionalidade dos dados. Neste aprendizado, o algoritmo é desafiado a encontrar padrões subjacentes, agrupamentos naturais ou reduzir a dimensionalidade dos dados sem orientação externa. A abordagem é particularmente útil quando se lida com conjuntos de dados complexos e extensos, nos quais os padrões podem não ser facilmente identificáveis ou compreensíveis para os humanos. As técnicas de aprendizado não

supervisionado comumente utilizadas são: agrupamento, redução de dimensionalidade, associação e aprendizado por competição.

De acordo com Sutton e Barto (2018), o aprendizado por reforço é uma abordagem em que um agente interage com um ambiente e aprende a tomar ações para maximizar uma recompensa ao longo do tempo, sendo aplicado em problemas de tomada de decisão sequencial. Nesse paradigma, o agente toma ações em um ambiente, e, em resposta, o ambiente fornece *feedback* na forma de recompensas ou penalidades. O objetivo principal do agente é aprender a sequência de ações que maximiza as recompensas cumulativas ao longo do tempo. Esse tipo de aprendizado é particularmente aplicável a problemas de tomada de decisão sequencial, nos quais as ações do agente têm impacto não apenas imediato, mas também influenciam eventos futuros. As principais técnicas de aprendizado por reforço são: Q-Learning, Deep Q Network (DQN), métodos Policy Gradient e métodos Model-Based.

No contexto específico da previsão e detecção de RAMs, os tipos de aprendizado mais utilizados incluem o aprendizado supervisionado e o não supervisionado. No aprendizado supervisionado, modelos são treinados com conjuntos de dados rotulados, nos quais as instâncias já possuem informações sobre se uma reação adversa ocorreu ou não (BELOUSOV *et al.*, 2019). Por outro lado, no aprendizado não supervisionado, os algoritmos exploram a estrutura dos dados sem a necessidade de rótulos, identificando agrupamentos naturais ou padrões emergentes que podem indicar possíveis reações adversas.

Portanto, a aplicação das técnicas de aprendizado de máquina na farmacovigilância de tratamentos mentais, conforme destacado por diversos autores, representa não apenas uma evolução metodológica, mas também uma revolução na abordagem proativa da segurança e eficácia terapêutica. A convergência desses conhecimentos provenientes da saúde e da ciência da computação não apenas promove uma compreensão mais profunda e preditiva das implicações terapêuticas, mas também delineia um futuro promissor na otimização da prática clínica (LEE; CHEN, 2019).

Segundo Belousov *et al.* (2019), o aprendizado de máquina para detecção e previsão de reações adversas é uma evolução significativa na área da farmacovigilância. Por meio da análise de grandes conjuntos de dados, incluindo registros médicos eletrônicos, relatórios de farmacovigilância e dados genéticos, algoritmos de aprendizado de máquina e redes complexas podem identificar correlações complexas e padrões ocultos que podem ser cruciais para a identificação precoce de potenciais RAMs (BELOUSOV *et al.* 2019).

4.3 REDES COMPLEXAS

As redes complexas ou grafos complexos, são estruturas que desempenham um papel fundamental na compreensão de sistemas complexos em diversas áreas do conhecimento. Essas redes são caracterizadas por uma topologia não trivial, no qual nós (ou vértices) são interconectados por arestas, e sua análise tem proporcionado percepções significativas em fenômenos que vão desde a propagação de informações em redes sociais até a disseminação de doenças em redes de contatos (BARABÁSI, 2016).

Segundo Barabási (2016), o processo de construção das redes complexas tipicamente se inicia com a identificação de entidades (nós) e suas interações (arestas), configurando uma estrutura que espelha a intrínseca conectividade do sistema sob investigação. Essa abordagem tem sido extensivamente empregada na análise de sistemas biológicos, notadamente nas interações proteína-proteína em biologia molecular, onde as redes complexas emergem como instrumento revelador de padrões e *hubs* moleculares cruciais para a compreensão da regulação e funcionalidade celular.

A modelagem de redes, na forma de grafos, desempenha um papel central em diversos campos da ciência e engenharia, permitindo a representação e análise de sistemas complexos de maneira estruturada e intuitiva. Como observado por Newman (2010), essa abordagem gráfica fornece uma representação poderosa para uma ampla gama de fenômenos, desde redes sociais e sistemas de transporte até redes biológicas e infraestruturas de comunicação. Através da teoria dos grafos, é possível identificar padrões de conectividade, analisar a robustez de sistemas complexos e desenvolver estratégias para otimização e resolução de problemas em redes.

De acordo com Mikhalevska e Mikhalevski (2022), em pesquisas envolvendo redes complexas, uma gama de algoritmos tem sido empregada para investigar a topologia, dinâmica e propriedades emergentes desses sistemas. Entre os principais algoritmos utilizados, destaca-se a Análise de Centralidade, que identifica nós críticos na rede com base em métricas como grau, proximidade e intermediação. Algoritmos de Detecção de Comunidades, como o Louvain e o Modularity-based, são frequentemente empregados para revelar agrupamentos estruturais internos. Além disso, Modelos de Propagação de Influência, como o Modelo Linear Threshold, são utilizados para simular a difusão de informações ou comportamentos ao longo da rede (KROL; GABRYS, 2015).

No domínio da farmacovigilância, a utilização de redes complexas tem se destacado como uma abordagem avançada na previsão e detecção de RAMs. De acordo com Guney *et al.* (2016), as redes complexas fornecem um arcabouço matemático robusto para representar e analisar as interações multifacetadas entre diversos componentes em sistemas biológicos e farmacológicos. A incorporação dessa metodologia na análise de extensos conjuntos de

dados, como registros médicos eletrônicos e relatórios de farmacovigilância, capacita a identificação de padrões a partir da interconexão entre variáveis, desempenhando um papel crucial na detecção antecipada de potenciais RAMs.

A abordagem metodológica adotada em estudos de Guney *et al.* (2016) implica a representação dos dados como uma rede, no qual entidades específicas, como medicamentos, características do paciente e efeitos colaterais, são modeladas como nós interconectados por arestas que refletem suas relações. A análise topológica dessa rede permite a identificação de padrões de associação, clusters e hubs, proporcionando realizações sobre a dinâmica e a complexidade subjacentes as RAMs.

REFERÊNCIAS

- ANASTOPOULOS, I. *et al.* Multi-drug featurization and deep learning improve patient-specific predictions of adverse events. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 5, p. 2600, 2021.
- BANGWAL, R. *et al.* Psychotic disorders, definition, sign and symptoms, antipsychotic drugs, mechanism of action, pharmacokinetics & pharmacodynamics with side effects & Adverse Drug Reactions: Updated systematic review article. **Journal of drug delivery and therapeutics**, v. 10, n. 1, p. 163–172, 2020.
- BARABÁSI, A.-L. **Network Science**. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2016.
- BELOUSOV, M. *et al.* Extracting adverse drug reactions and their context using sequence labelling ensembles in TAC2017. **arXiv (Cornell University)**, 2019.
- CARVALHO, A. F. *et al.* The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: A critical review of the literature. **Psychotherapy and psychosomatics**, v. 85, n. 5, p. 270–288, 2016.
- EGFR-TKI ADR Management Chinese Expert Consensus. **Zhongguo fei ai za zhi [Chinese journal of lung cancer]**, v. 22, n. 2, 2019.
- FERREIRA, T. R. *et al.* Frequency and severity of adverse drug reactions to medications prescribed for Alzheimer's disease in a Brazilian city: Cross-sectional study. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, 2020.
- GUNEY, E. *et al.* Network-based in silico drug efficacy screening. **Nature communications**, v. 7, n. 1, 2016.
- KAUFMAN, G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. **Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain): 1987)**, v. 30, n. 50, p. 53–63, 2016.
- KROL, D.; GABRYS, B. **Propagation phenomena in real world networks**. 2015. ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2015.
- LEE, C. Y.; CHEN, Y.-P. P. Machine learning on adverse drug reactions for pharmacovigilance. **Drug discovery today**, v. 24, n. 7, p. 1332–1343, 2019.
- LÉTINIER, L. *et al.* Artificial intelligence for unstructured healthcare data: Application to coding of patient reporting of adverse drug reactions. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 110, n. 2, p. 392–400, 2021.
- MIKHALEVSKA, G.; MIKHALEVSKYI, V. The usage of graph theory concepts for the complex networks analysis. **Herald of Khmelnytskyi National University**, v. 305, n. 1, p. 59–63, 2022.
- MITCHELL, T. **Machine Learning**. São Paulo: McGraw-Hill, 1997.
- MODESTO, A. C. F. *et al.* Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 40, n. 3, p. 401–410, jul. 2016.
- MOORE, T. J. Serious adverse drug events reported to the food and drug administration, 1998–2005. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 16, p. 1752, 2007.
- NEWMAN, M. **Networks: An Introduction**. Oxford: Oxford University Press, 2010.
- NGUYEN, T. *et al.* Estimation of the prevalence of adverse drug reactions from social media. **International journal of medical informatics**, v. 102, p. 130–137, 2017.
- OOMMEN, S. *et al.* Adverse drug reactions affiliated with atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. **Journal of young pharmacists: JYP**, v. 11, n. 3, p. 315–319, 2019.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). The importance of pharmacovigilance. [S.l.], 2002. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/>. Acesso em: 27 out. 2023.
- PODLECKA, D. *et al.* A case of a child with several anaphylactic reactions to drugs. **Global pediatric health**, v. 6, p. 2333794X1985528, 2019.
- RODRIGUES, P. P. *et al.* Causality assessment of adverse drug reaction reports using an expert-defined Bayesian network. **Artificial intelligence in medicine**, v. 91, p. 12–22, 2018.
- SAHARAN, P. Pharmacovigilance & Drug Safety 2020. **American Journal of Advanced Drug Delivery**, v. 7, 2019.

- SIMEONE, O. A very brief introduction to machine learning with applications to communication systems. **IEEE transactions on cognitive communications and networking**, v. 4, n. 4, p. 648–664, 2018.
- SUTTON, R. S.; BARTO, A. G. Reinforcement Learning: An Introduction. MIT Press, 2018.
- WANG, C.-S. *et al.* Detecting potential adverse drug reactions using a deep neural network model. **Journal of medical internet research**, v. 21, n. 2, p. e11016, 2019.
- WANG, M. *et al.* Adverse drug reaction discovery using a tumor-Biomarker Knowledge Graph. **Frontiers in genetics**, v. 11, 2021.