

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

PANORAMA DO *MACHINE LEARNING* EM FARMÁCIA CLÍNICA

William Silva Jesus Veleda

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

PANORAMA DO *MACHINE LEARNING* EM FARMÁCIA CLÍNICA

**William Silva Jesus Veleda¹
Orientador: Prof. Dr. Diogo Pilger²**

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 2019

¹ Discente do Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, UFRGS.

² Docente da Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

AGRADECIMENTOS

Dedico esse trabalho a todos que contribuíram de alguma forma à sua elaboração.

Em especial,

À minha Mãe, Simone

À minha irmã Isabella

Ao meu pai, Cezar

Ao meu padrasto Daison, e

À minha namorada Mariana,

Por todo amor e compreensão que tiveram comigo durante esse período.

Agradeço ao meu orientador, Professor Diogo Pilger, por ter me orientado nesse trabalho que me proporcionou novas perspectivas para o futuro da profissão.

LISTA DE ABREVIATURAS

AG - Algoritmo genético

ASC - Área sob a curva

AST - Aspartato aminotransferase

DDC - Density distance centrality

DL - Deep learning

EMM – Equivalente-miligrama de morfina

FAL - Fosfatase alcalina

GBM - Gradient boosting machine

IA - Inteligência artificial

IMC - Índice de massa corpórea

LASSO - Least absolute shrinkage and selection operator

LOF - Local Outlier Factor

MeSH - Medical subject headings

MG - Mistura de gaussianas

ML - Machine learning

MLG - Modelo linear generalizado

NNT - Número necessário para tartar

RF - Random forest

RLM - Regressão logística multivariada

RMSRE - Root mean square relative error

RNA - Rede neural artificial

RNACP - Rede neural artificial de contra-propagação

SVM - Support vector machine

TPM - Topiramato

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista de Saúde Pública,
apresentadas em anexo.

RESUMO

O objetivo dessa revisão foi apresentar um panorama do *machine learning* na área da farmácia clínica. A seleção do melhor cenário (supervisionado, não-supervisionado, semi-supervisionado ou aprendizagem por reforço) para os modelos de *machine learning* depende da qualidade, disponibilidade e tipo de dados, assim como dos algoritmos envolvidos e do pré-processamento dos dados. Quatro artigos abordaram o *machine learning* em farmácia clínica, dos quais dois referentes ao monitoramento do nível sérico e os outros dois artigos referentes à validação de prescrição. Além disso, três artigos utilizaram o aprendizado supervisionado, enquanto um utilizou o método não-supervisionado. De um modo geral, os autores apresentaram resultados favoráveis ao uso de modelos de *machine learning*. Dentre os algoritmos testados, *random forest* e redes neurais artificiais foram os mais testados, seguidos por *support vector machine*. Assim, é possível empregar facilmente os modelos em qualquer lugar do mundo.

Palavras-chave: aprendizagem de máquina, farmácia clínica, farmácia, cuidado em saúde, predição.

ABSTRACT

The aim of this review was to present an overview of machine learning in clinical pharmacy. Selecting the best scenario (supervised, unsupervised, semi-supervised, or reinforcement learned) for machine learning models depends on the quality, availability, and type of data, such as the algorithms involved and the data preprocessing. Four articles addressed or machine learning in clinical pharmacy, two of which are related to serum level monitoring and the other two are related to prescription validation. In addition, three articles used or supervised learning while an unsupervised method is used. Overall, the authors reported favorable results for the use of machine learning models. Among the tested algorithms, random forest and artificial neural networks were most tested, followed by support vector machine. This makes it possible to easily employ models anywhere in the world.

Keywords: machine learning, clinical pharmacy, pharmacy, healthcare, prediction.

INTRODUÇÃO

A inteligência artificial (IA) é definida como a teoria e o desenvolvimento de sistemas computacionais capazes de executar tarefas que normalmente requerem inteligência humana. Tais tarefas podem incluir o reconhecimento de fala, aprendizagem; percepção visual; computação matemática; raciocínio, resolução de problemas, tomada de decisões e tradução da linguagem¹. O *machine learning (ML)*, ou aprendizagem de máquina, por sua vez, é um subcampo da inteligência artificial que consiste, basicamente, na utilização de algoritmos (modelos)² que entendam a estrutura de um ou mais conjuntos de dados e transformem esses dados em modelos que possam ser compreendidos e utilizados por seres humanos em tomadas de decisões complexas, previsões de desfechos e ainda no reconhecimento de padrões de linguagem e imagem³. Vale ressaltar que uma das características fundamentais deste modelo se deve à capacidade de aprendizagem a partir de dados, e não de programação explícita⁴.

Existem até o momento quatro modelos de *ML* que se distinguem de acordo com o tipo e o volume dos dados a serem utilizados: aprendizado supervisionado, aprendizado não-supervisionado, aprendizado semi-supervisionado e aprendizado por reforço⁵. As definições e características de cada abordagem de *ML* bem como os algoritmos considerados mais relevantes para cada modelo podem ser observadas no Quadro 1. O volume de dados pode variar conforme a disponibilidade de informações e o propósito do modelo, sendo comum a utilização de *databases* em modelos preditivos de *ML*, podendo conter inúmeros tipos de variáveis estruturadas (clínica, socioeconômica, demográfica, entre outras). A precisão do modelo de *ML* pode aumentar substancialmente quando os *big datas* são utilizados na fase de treino, que pode ser qualquer tipo de fonte de dados que tenha pelo menos uma das quatro características compartilhadas: volumes extremamente grandes de dados, a capacidade de mover esses dados em uma alta velocidade, uma variedade sempre crescente de fontes de dados e a veracidade, de modo que as fontes de dados sejam representativas o bastante para dados futuros⁴.

Quadro 1. Definição dos modelos de ML e seus principais algoritmos

Modelo	Definição	Algoritmos
Aprendizado Supervisionado	Dados de treino rotulados com a resposta correta de predição	1) <i>NB</i> 2) <i>RNA</i> 3) <i>RF</i> 4) <i>GBM</i> 5) <i>DT</i> 6) <i>SVM</i> 7) <i>LSPM</i> 8) <i>MLR</i>
Aprendizado Não-Supervisionado	Dados de treino não rotulados; aprendem sozinhos os padrões dos dados	1) <i>K-Means</i> 2) <i>K-Modes</i> 3) <i>MG</i> 4) Hierárquico 5) <i>ACP</i> 6) <i>SVD</i> 7) <i>LDA</i> 8) <i>DBSCAN</i>
Aprendizado por Reforço	Modelo comportamental (tentativa e erro); algoritmo recebe feedback da análise de dados, orientando o usuário para o melhor resultado; uma sequência de decisões bem-sucedidas resultará no reforço do processo, otimizando a resolução do problema	1) <i>Q-learning</i> 2) <i>Sarsa</i> 3) $Q(\lambda)$ 4) <i>Dyna</i>
Aprendizado Semi-Supervisionado	Dados parcialmente rotulados; inicia com algoritmo não-supervisionado, agrupando por semelhança os dados sem rótulos e após rotular alguns desses dados, identifica-os dentre os agrupamentos	1) <i>NB</i> 2) <i>RNA</i> 3) <i>RF</i> 4) <i>GBM</i> 5) <i>DT</i> 6) <i>SVM</i> 7) <i>LSPM</i> 8) <i>MLR</i>

Abreviaturas: *NB*: Naive Bayes; *RNA*: Rede Neural Artificial; *RF*: Random Forest; *GBM*: Gradient Boosting Machine; *DT*: Decision Tree; *SVM*: Support Vector Machine; *LSPM*: Linear Spatial Pyramid Matching; *RLM*= Regressão Logística Multivariada; *MG*: Mistura de gaussianas; *ACP*: Análise de Componente Principal; *SVD*: Singular Value Decomposition; *LDA*: Latent Dirichlet Allocation; *DBSCAN*: Density Based Spatial Clustering of Applications with Noise;

Atualmente, têm-se utilizado algoritmos de inteligência artificial (*ML*) na área da saúde com o objetivo de criar modelos preditivos em desfechos considerados relevantes à saúde e, assim, estimar a probabilidade de sua ocorrência, com base em dados clínicos e laboratoriais, informações socioeconômicas, demográficas, hábitos de vida e condições de saúde, entre outros ⁶. Em um estudo recente, Olivera *et al.*⁷ compararam algoritmos de *ML* para construir um modelo preditivo para detecção de diabetes não diagnosticada usando dados de um estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA Brasil), demonstrando que a maioria dos modelos preditivos produziu

resultados semelhantes, e demonstrou também a viabilidade de identificar aqueles com maior probabilidade de ter diabetes não diagnosticada com dados clínicos facilmente acessíveis. Em outro estudo, Dos Santos et al.⁶ apresentaram as etapas relacionadas à utilização de algoritmos de *ML* para análises preditivas em saúde exemplificando a aplicação para prever óbito em idosos de São Paulo, onde assim como Olivera et al., obteve resultados semelhantes de predição.

O processo de desenvolvimento dos modelos de *ML* com foco em predição envolve, basicamente, duas etapas (treino e teste). O conjunto de dados (*dataset*) é dividido em treino e teste (validação) dos algoritmos normalmente em 66% e 33%, ou 70% e 30% ou 80% e 20%, respectivamente. Essa divisão ocorre para que os modelos sejam submetidos a um subconjunto de dados mais representativos, dispondo de mais dados para o aprendizado, pois é importante que os modelos errem mais no treinamento, porém acertem mais na etapa de validação (teste). Um dos problemas mais frequentes em modelos preditivos de *ML* é a tendência ao sobreajuste², na qual o modelo se torna demasiadamente complexo. Em decorrência disso, os modelos preditivos podem gerar previsões pouco fidedignas do seu desempenho real quando forem expostos a novos dados^{8,9}. É importante realizar a regularização do sobreajuste no modelo a partir de hiperparâmetros, que regulam o peso de importância de cada parâmetro criado pelo algoritmo, permitindo ao pesquisador controlar o nível de complexidade dos modelos quando forem expostos a novos conjuntos de dados.

A seleção do hiperparâmetro com melhor performance é realizada aplicando a técnica de validação cruzada, como por exemplo, o *k-fold cross-validation*¹⁰, utilizando os dados de treino, pois os dados destinados ao teste não devem ser fornecidos ao algoritmo, uma vez que o mesmo tende a memorização dos dados. Após concluída a etapa de treino (aprendizado), tem-se o hiperparâmetro que apresentou a melhor performance preditiva, e por fim, faz-se a definição do algoritmo utilizando esse hiperparâmetro nos dados destinados a etapa de validação (teste). Após a validação dos algoritmos, deve-se testá-los, pois segundo o teorema¹¹ “não há almoço grátis”, dado infinitos conjuntos de dados, nenhum algoritmo é garantido *a priori* que terá melhor performance preditiva, uma vez que os algoritmos processam os dados de modos diferentes entre si e especificamente em relação a amostra apresentada a eles. Ao final, avalia-se o desempenho preditivo dos algoritmos utilizando métricas¹² como: acurácia, precisão, sensibilidade, especificidade, área sob a curva (ASC), R^2 , etc.

Do mesmo modo como ocorre nas diversas áreas da saúde, a área da farmácia, entre elas a farmácia clínica e o uso racional de medicamentos, pode se beneficiar dos modelos preditivos de *ML*. A farmácia clínica desempenha atividades direcionadas ao cuidado do paciente, desenvolvendo e promovendo o uso racional e apropriado de medicamentos e seus derivados^{13,14} tanto nos hospitais, quanto nas farmácias comunitárias. A conciliação medicamentosa, a análise de prescrição médica, o acompanhamento e revisão de farmacoterapia, assim como a identificação de reação adversa ao medicamento (RAM), são algumas das diversas atividades que a farmácia clínica normalmente realiza e que refletem no sucesso da farmacoterapia, na segurança do paciente, na redução de gastos diretos com medicamentos e até indiretos, como a assistência médica¹⁵.

A exemplo disso, a instituição hospitalar Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre implementou, recentemente, uma nova tecnologia de IA baseada no modelo de *ML* através do Robô Laura™, com o objetivo de reduzir a mortalidade por sepse através da diminuição do tempo entre a identificação da disfunção orgânica e da administração do antibiótico de 13h40 para 2h58, empregando dois algoritmos em conjunto: *support vector machine (SVM)* e redes neurais artificiais (*RNAs*), que aprendem com base nos sinais vitais e informações demográficas dos pacientes, utilizando o sistema binário para os resultados de sobrevivência ou morte do paciente^{16,17}, que corresponde ao custo direto com a saúde dos pacientes em aproximadamente US\$ 17 bilhões anualmente, de acordo com dados dos EUA¹⁸.

O objetivo principal do estudo é apresentar um panorama a partir de uma revisão da literatura sobre a aplicação de *machine learning* à área de farmácia clínica.

METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido no formato de uma revisão narrativa descritiva. Realizou-se a busca nas bases de dados *Medline*, *Lilacs* e *Google Acadêmico*, por artigos originais publicados em inglês ou português, entre 01/01/2009 e 30/09/2019. O *Google acadêmico* teve a busca delimitada com base nos últimos 5 anos. Os termos buscados foram os termos *machine learning*, *clinical pharmacy*, *pharmacy* e os sinônimos remissivos de *machine learning*. Na estratégia de busca

empregada na base de dados Medline/Pubmed, para machine learning, utilizou-se a busca através do descritor vinculado ao Mesh, mas também pelo descritor independente combinado com seus sinônimos remissivos, com a finalidade de aumentar a sensibilidade da busca e não restringir a pesquisa apenas aos artigos com os descritores indexados pelo Medline¹⁹.

As atividades de farmácia clínica consideradas na revisão foram: conciliação medicamentosa, validação da prescrição médica, acompanhamento e revisão de farmacoterapia, monitoramento de nível sérico, identificação de reação adversa ao medicamento (RAM), interação medicamentosa e ajuste de dose.

Todos os artigos buscados nas bases de dados foram identificados utilizando o gerenciador de referências *Mendeley*. Após a identificação dos artigos, realizou-se a triagem dos mesmos com o objetivo de remover duplicatas ou aqueles que não estivessem disponíveis nos idiomas inglês ou português, conforme foi previamente estabelecido nessa revisão. Avaliou-se em seguida os títulos e resumos para identificar os artigos que atendessem ao critério de elegibilidade: artigos originais, com aplicação de modelos preditivos de *ML* sobre as atividades de farmácia clínica consideradas nesse estudo. Na etapa subsequente, após a leitura integral dos artigos, extraiu-se as informações sobre o autor, origem do local de pesquisa, tipo de intervenção em farmácia clínica, modelo de *ML*, algoritmos testados, base de dados, predição de interesse e revista de publicação. As informações foram apresentadas no formato descritivo.

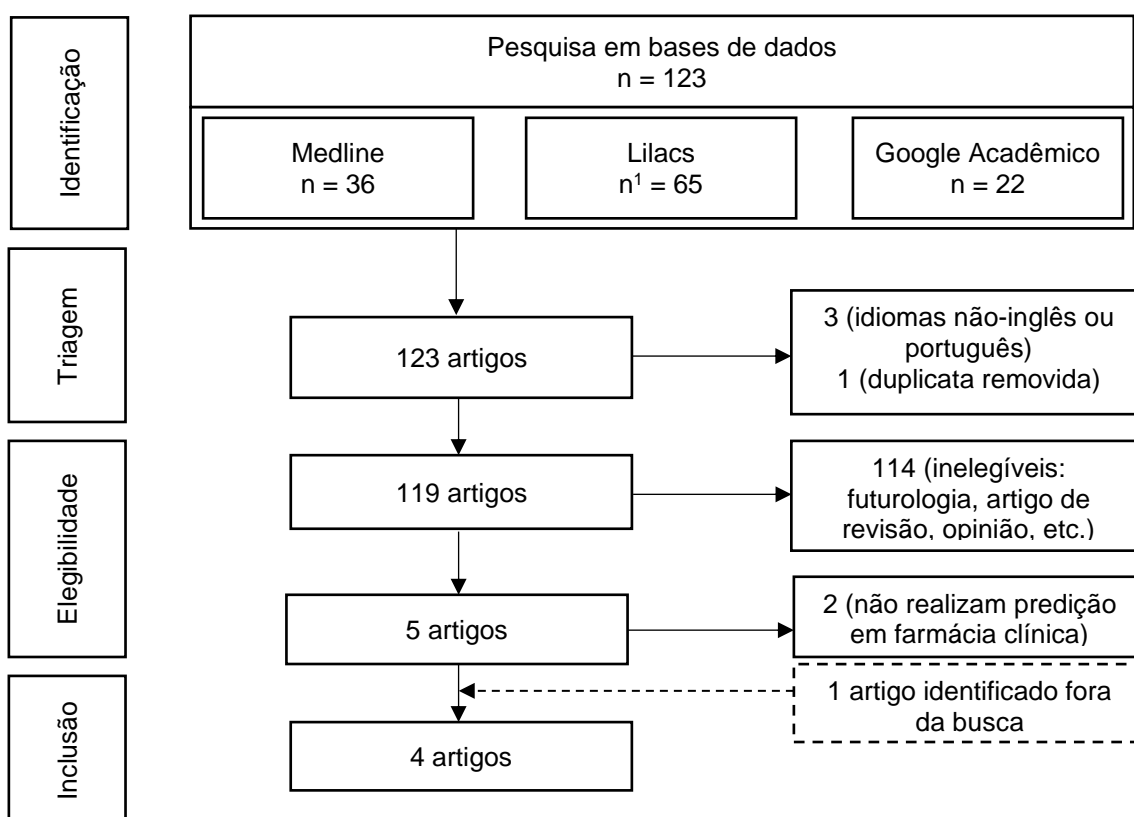
RESULTADOS

Os modelos de *ML* considerados foram: aprendizado supervisionado, aprendizado não-supervisionado, aprendizado por reforço e aprendizado semi-supervisionado.

Um total de 123 artigos foram obtidos das bases de dados consultadas. Após a identificação, 4 artigos foram removidos por não atenderem aos critérios de inclusão (3 artigos não-inglês e um estava em duplicata). Subsequentemente, 119 artigos foram para a etapa de triagem, onde 114 foram removidos após a leitura do título e do resumo por não relacionarem predição e farmácia clínica. O quantitativo restante de 5 artigos foi lido integralmente e excluiu-se 2 por não relacionarem as atividades

previamente definidas de farmácia clínica aos modelos com foco em predição, restando ao final da leitura 3 artigos incluídos na revisão, após a verificação do cumprimento dos critérios de inclusão. Os autores identificaram ainda um estudo realizado por colegas pesquisadores que se encaixava nos critérios de inclusão, porém, não foi captado pela estratégia de busca e incluído na revisão. O fluxograma do processo de busca, identificação e inclusão dos artigos selecionados está apresentado na Figura 1. As características dos quatro artigos, referentes às atividades de farmácia clínica, bem como o cenário em que foram desenvolvidos os modelos preditivos de *ML*, os algoritmos testados, a base de dados utilizada e as predições de interesse estão representadas no Quadro 2. De modo complementar, no Quadro 3, estão apresentadas também outras características em relação aos países de elaboração das pesquisas, grupos de pesquisa, periódicos, países dos periódicos, editora, fator de impacto e *Qualis*.

Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção de artigos



Nota 1: Resultados obtidos na busca sem os descritores *pharmacy* e *clinical pharmacy*.

Quadro 2. Características dos artigos em relação ao cenário do *machine learning*

Autor (ano)	Atividade de Farmácia clínica	Modelo	Algoritmos	Base de dados	Predição de interesse
Nagaraj SB <i>et al.</i> (2019)	Monitoramento de nível sérico	S	1) MLG 2) SVM 3) RF	<i>GIANTT</i>	HbA1c
Ciganic WH <i>et al.</i> (2019)	Validação de prescrição	S	1) RNA 2) GBM 3) LASSO 4) RF 5) MLR	<i>Medicare</i>	Risco de overdose
Jovanović <i>et al.</i> (2015)	Monitoramento de nível sérico	S	1) RNA 2) AG	Prescrição e exames laboratoriais	Nível sérico de TPM
Dos Santos <i>et al.</i> (2019)	Validação de prescrição	NS	1) DDC 2) RF 3) SVM 4) LOF 5) CR 6) MG	Prescrição médica	Erros de medicação

Abreviaturas: S: Supervisionado; NS: Não-Supervisionado; MLG: Modelo Linear Generalizado; SVM: Support Vector Machine; RF: Random Forest; RNA: Rede Neural Artificial; GBM: Gradient Boosting Machine; LASSO: Least Absolute Shrinkage and Selection Operator; MLR: Regressão Logística Multivariada; AG: Algoritmo Genético; DDC: Density Distance Centrality; LOF: Local Outlier Factor; CR: Covariância Robusta; MG: Mistura de Gaussianas; HbA1c: Hemoglobina Glicada; TPM: Topiramato; *GIANTT*: Groningen Initiative to Analyse Type 2 diabetes Treatment

Quadro 3. Características dos artigos em relação ao grupo de pesquisa e periódicos

Autor (ano)	País da pesquisa	Grupo de pesquisa	Periódico	País do periódico	Editora	FI¹	Q²
Nagaraj SB <i>et al.</i> (2019)	Groningen (HOL)	<i>Dep. of Clinical Pharmacy & Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen</i>	<i>DOM</i>	ING	<i>Wiley</i>	6.133	A1
Ciganic WH <i>et al.</i> (2019)	Florida (EUA)	<i>Dep. of Pharmaceutical Outcomes & Policy, College of Pharmacy, University of Florida</i>	<i>JAMA</i>	EUA	<i>AMA</i>	51.273	A1
Jovanović <i>et al.</i> (2015)	Belgrado (Sérvia)	<i>Dep. of Pharmacokinetics & Clinical pharmacy, University of Belgrade, Faculty of Pharmacy</i>	<i>JPPS</i>	CAN	<i>CSPS</i>	2.333	B1
Dos Santos <i>et al.</i> (2019)	Porto Alegre (BRA)	<i>GEP/GHC & UFRGS & PUCRS</i>	<i>J-BHI</i>	EUA	<i>EMBS</i>	4.217	A1

Abreviaturas: DOM: Diabetes, Obesity & Metabolism; JAMA: *The Journal of the American Medical Association-Network Open*; JPPS: *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*; AMA: *American Medical Association*; CSPS: *Canadian Society for Pharmaceutical Sciences*; J-BHI: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*; EMBS: *Engineering in Medicine and Biology Society*; HOL: Holanda; ING: Inglaterra; EUA: Estados Unidos da América; CAN: Canadá; GEP/GHC: Grupo de Ensino e Pesquisa Grupo Hospitalar Conceição; UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; PUCRS: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Nota 1: Fator de Impacto da Revista referente a atividade de citação em 2018 (Exceto para *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, com FI de 2017);

Nota 2: QUALIS.

Nagaraj SB *et al.*²⁰ avaliaram o potencial de técnicas supervisionadas de *ML* para identificar variáveis importantes na predição do nível sérico de hemoglobina glicada (HbA1c) a curto e a longo prazo em resposta a insulinoterapia de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Utilizaram dados de pacientes com DM2 banco de dados da *Groningen Initiative to Analyse Type 2 diabetes Treatment (GIANTT)* que iniciaram o tratamento com insulina entre 2007 e 2013 e tiveram um seguimento mínimo de 2 anos. Esse banco de dados privado contém registros eletrônicos de saúde, como por exemplo, prescrições médicas, histórico de saúde, resultados de exames laboratoriais de rotina e exames físicos de mais de 50 000 pacientes com

DM2, tanto recém-diagnosticados, quanto recém cadastrados no banco de dados da região do município de Groningen²¹, no norte da Holanda. Segundo o autor do estudo, mais de quarenta estudos anteriores já utilizaram os dados do *GIANTT*.

As performances dos três algoritmos de *ML* foram comparadas para a predição da resposta de HbA1c a curto e a longo prazo através da ASC. Os algoritmos testados (em ordem decrescente de performance preditiva) foram: modelo linear generalizado (MLG) regularizado com rede elástica, *support vector machine (SVM)* e *random forest (RF)*. Além disso, identificaram previamente 24 variáveis como possivelmente relevantes, das quais incluíram variáveis contínuas (idade, HbA1c, colesterol total, triglicerídeos, colesterol HDL, colesterol LDL, pressão arterial sistólica, relação albumina/creatinina, taxa de filtração glomerular estimada e IMC), e variáveis categóricas (sexo, duração do diabetes [≥ 2 anos], micro/macro-albuminúria, tabagismo, uso de metformina, sulfonilureia, acarbose, tiazolidina, inibidor de dipeptidil peptidase-4, repaglinida, histórico de doença cardiovascular, doença vascular periférica, malignidade e condições psicológicas). Além disso, realizaram a regularização por rede elástica para a seleção das variáveis.

O conjunto de variáveis preditoras e parâmetros que apresentaram a maior média de ASC foram selecionados para treinar o modelo com o subconjunto de dados de treino. Na etapa posterior, realizaram a fase de teste com os modelos que apresentaram as melhores performances preditivas na fase de treino. As variáveis preditoras selecionadas como importantes para a resposta a curto-prazo foram: HbA1c basal, uso de tiazolidina, taxa de filtração glomerular estimada e colesterol HDL. Para a predição de desfecho a longo-prazo, as variáveis preditoras selecionadas como importantes foram: HbA1c basal, condição de fumante, e taxa de filtração glomerular estimada.

Segundo os autores, foi possível apresentar um algoritmo de *ML*, em cenário supervisionado, que teve bom desempenho na predição da resposta de HbA1c à insulino-terapia, a curto e a longo prazo, em pacientes com DM2, fornecendo o primeiro passo para o tratamento personalizado, no qual a decisão pelo tratamento com a insulina são suportadas por predições baseadas em *ML* utilizando as variáveis clínicas individuais dos pacientes.

Em outro estudo, Jovanović *et al.*²² explorou a aplicabilidade de dois algoritmos, num cenário supervisionado de *ML*, para a predição do nível sérico de topiramato (TPM) em pacientes adultos, com epilepsia. Os dados foram extraídos de registros eletrônicos de saúde da Clínica de Neurologia do Centro Clínico da Sérvia, na Faculdade de Medicina da Universidade de Belgrado. Essas informações incluíam características demográficas (sexo, idade, peso corporal, altura), tabagismo, características patológicas (diagnóstico e histórico de doença, comorbidades) e características da terapia. Foram consideradas as amostras sanguíneas coletadas dos pacientes que estavam no *steady-state*, principalmente antes da administração da dose matinal e/ou uma a seis horas após. Os pacientes faziam monoterapia ou coterapia com TPM e outros medicamentos antiepiléticos (carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, pregabalina) ou drogas psicoativas (benzodiazepínicos, risperidona).

Foram testados o algoritmo de rede neural artificial e algoritmo genético. O método empregado para rede neural artificial (RNA) foi do tipo “contra-propagação” (RNACP). O algoritmo genético (AG) foi utilizado para encontrar os parâmetros da RNACP que gerassem modelos com desempenho considerado ótimo pelos autores do artigo. Especificamente, os parâmetros das RNACPs que foram otimizados pelo AG foram: seleção de variáveis, busca do tamanho ideal da rede, o número mais adequado do período para o treinamento e para ajuste automático da importância relativa das variáveis de entrada. As métricas estatísticas utilizadas para avaliar a performance preditiva foram: erro relativo (%), *root mean square relative error (RMSRE)* e seus correspondentes intervalos de confiança de 95%. O erro relativo foi empregado para descrever a acurácia (viés), enquanto que a *RMSRE* foi empregada para descrever a precisão preditiva. Os desempenhos preditivos dos modelos durante a otimização foram verificados usando o procedimento de validação cruzada.

Cada uma das 118 medições de TPM sérico realizadas em 78 pacientes adultos epiléticos, junto de suas informações clínicas correspondentes e regimes posológicos, foram tratados como um novo par de entrada (*input*) e saída (*output*) de dados, aleatoriamente divididos em um conjunto de treinamento e o outro de teste. Os dados de treino incluíram 88 medidas das concentrações de TPM, enquanto o restante foi usado para validação. Entre todos os fatores testados (em ordem decrescente de importância relativa), a dose de TPM, função renal (taxa de filtração glomerular

estimada) e a dose de carbamazepina influenciaram consideravelmente o nível sérico de TPM.

As covariáveis contínuas com maiores influencias sobre a concentração para a etapa de teste foram: dose diária de TPM, função renal (taxa de filtração glomerular estimada), enzimas hepáticas (AST, FAL e colinesterase), bilirrubina, albumina, concentração de proteínas totais e dose diária de carbamazepina. Antes da otimização dos modelos baseados em RNACPs, os dados experimentais foram pré-processados e escalonados automaticamente. As covariáveis categóricas com maiores influencias sobre a concentração sérica de TPM foram: tabagismo, coterapia com lamotrigina, levetiracetam, ácido valpróico, carbamazepina, benzodiazepínicos e risperidona.

Segundo os autores, os parâmetros estatísticos mostraram desempenho preditivo aceitável do modelo, indicando a viabilidade das RNACPs combinadas com o AG para prever as concentrações de TPM e também para ajustar a importância relativa dos fatores de variabilidade identificados na população de pacientes adultos epiléticos.

Ciganic WH *et al.*²³ desenvolveu e validou um algoritmo de *ML* em cenário supervisionado para prever o risco de overdose de opioides entre os beneficiários do sistema de saúde *Medicare* dos EUA com pelo menos uma receita de opioides. O objetivo secundário do estudo foi a estratificação de risco (ou seja, identificar subgrupos de pacientes com risco de overdose semelhante). O *Medicare*²⁴ possui um banco de dados governamentais dos EUA que estão disponibilizados gratuitamente aos pesquisadores de saúde pública e profissionais da mídia.

Foram testados os algoritmos em cenário supervisionado de *ML*, dos quais foram: regressão logística multivariada (*MLR*), *least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)*, *random forest (RF)*, *gradient boosting machine (GBM)* e *deep learning (DL)*. Avaliaram o desempenho preditivo através das métricas de sensibilidade, especificidade e número necessários para tratar (NNT). O índice de *Youden* foi utilizado para selecionar o limite (*threshold*) otimizado da curva *ROC* onde houve o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade.

Realizaram um estudo prognóstico com 560.057 beneficiários do *Medicare*, que foram divididos aleatoriamente e igualmente em grupos de treinamento, teste e validação. Os dez principais preditores identificados pelo modelo de *GBM* incluíram: dose total de opioide (por exemplo, > 1.500 mg de morfina equivalente [MME] durante três meses), diagnóstico de transtornos por uso de álcool ou transtornos por uso de substância, média diária da dose de opioide (por exemplo, > 32 MME), idade, estado de incapacidade, número total de prescrições de opioides (por exemplo, > 4), residência do beneficiário (por exemplo, *Flórida, Kentucky* ou *Nova Jersey*), tipo de uso de opioide (por exemplo, com programações mistas), número total de benzodiazepínicos prescritos e dias acumulados de novas prescrições precoces (por exemplo, 19 dias).

Na amostra de validação, a ordem de classificação quanto a performance preditiva dos algoritmos (em ordem decrescente) foi: *DL*, *GBM*, *LASSO*, *RF* e *MLR*. Mais de 90% dos episódios de overdose ocorreram nos grupos de alto e médio risco, embora os valores preditivos positivos fossem baixos, dado o raro resultado de overdose.

Ao final do estudo, os autores concluíram que os algoritmos de *ML* parecem ter bom desempenho em relação a predição de riscos e estratificação de sobredosagem de opióides, especialmente na identificação de subgrupos de baixo risco, com risco mínimo de sobredosagem.

Dos Santos *et al.*²⁵ exploraram a validação de prescrição, na qual propuseram um método não-supervisionado de *ML* para a detecção de possíveis erros de prescrição quanto a dose e a frequência de uso, com base nos dados de prescrições médicas. Os dados foram extraídos do banco de dados do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC)²⁶, que faz parte do sistema público de saúde brasileiro, localizado no município de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul. Nesse banco de dados estão contidas 240 000 entradas de pedidos médicos informatizados, inseridas entre janeiro e setembro de 2017, referentes a 2 milhões de medicamentos prescritos para 16 000 pacientes, no total.

Desenvolveram um modelo chamado *Density-Distance-Centrality (DDC)* e o compararam com outros cinco algoritmos de *ML*: *SVM*, *Local Outlier Factor (LOF)*,

Mistura de Gaussianas (MG), Covariância Robusta (CR) e *RF*. As variáveis utilizadas nesse estudo, a partir da coleta realizada no banco de dados do HNSC, foram dose e frequência de cada medicamento. Contudo, haviam outras variáveis que não foram utilizadas, tais como o número de registro do paciente, data da prescrição, nome do medicamento e apresentação, rota, e campo de texto livre para comentários.

A performance preditiva foi avaliada através do teste-F, onde foi possível classificar os algoritmos de acordo com os seus desempenhos. Segundo o teste-F, os algoritmos que apresentaram melhor desempenho, em ordem decrescente, foram: *DDC*, *RF*, *SVM*, *LOF*, *CR* e *MG*.

Ao término do estudo, os autores concluíram que a predição de erro de medicação, através da detecção de prescrições *outliers*, parece ser melhor para medicamentos com forma farmacêutica mais homogênea, como comprimidos, por exemplo, do que medicamentos com forma farmacêutica que tendem à dispersão, como suspensões, por exemplo. Concluem, ainda, que o modelo proposto (*DDC*) pode criar rapidamente um padrão de distribuição em uma estrutura gráfica para detectar discrepâncias de prescrições médicas, tanto com sobredosagem, quanto subdosagem de medicamentos. Nesse contexto, devido a capacidade do algoritmo em aprender com os dados das prescrições da instituição, o uso desse método pode ser adaptado às necessidades de outros hospitais, em qualquer lugar do mundo. Além disso, sugerem a aplicação do modelo aos dados de prescrição associados a resultados de exames laboratoriais para rastrear o caminho mais curto entre o diagnóstico da doença e a sua resolução. Com isso, seria possível auxiliar os médicos a identificar o melhor tratamento prescrito para uma determinada doença, reduzindo o tempo de internação dos pacientes e otimizando a eficiência dos cuidados em saúde.

Os autores disponibilizaram um conjunto de dados contendo 150 000 prescrições reais para fins de replicabilidade, na página *GitHub*TM, uma plataforma colaborativa de códigos²⁷. Este conjunto de dados possui 21 medicamentos diferentes, inscritos no HNSC.

DISCUSSÃO

Após a análise descritiva dos quatro artigos incluídos nessa revisão narrativa, percebeu-se que, apesar de existirem diversos algoritmos com aplicação em modelos preditivos de *ML*, alguns deles são testados com uma frequência maior. A exemplo disso, o algoritmo *RF* aparece em três artigos, da mesma forma que o algoritmo de *RNA* e *SVM* são utilizados em dois artigos. Contudo, a performance preditiva dos algoritmos pode variar conforme o volume, a qualidade e natureza dos dados, a seleção das variáveis e também ao processo de regularização do sobreajuste, comumente presente em modelos de *ML*.

Em relação a linguagem de programação, nenhum dos autores mencionou quais foram as linguagens utilizadas nos modelos. Segundo o KDnuggets™, um site especializado em assuntos de *IA* e análise de dados²⁸, as linguagens “*R*” e “*Python*” têm sido as mais utilizadas pelos profissionais da área de ciência de dados. Possíveis justificativas para explicar a tendência de crescimento e domínio dessas duas linguagens de programação e análise de dados se deve à disponibilidade gratuita dos *softwares* nos quais se desenvolvem essas linguagens, fácil de realizar alterações nas análises, reprodutibilidade e facilita as análises colaborativas²⁹.

Os artigos foram publicados em revistas distintas, sendo duas revistas de especialidades médicas, uma revista de ciências farmacêuticas e outra de informática biomédica & saúde. A predição de desfecho definitivo (duro) foi abordada somente pela revista médica *JAMA Network Open (The Journal of the American Medical Association)*, que desenvolveu algoritmos de *ML* para prever o risco de *overdose* de opioides em pacientes do sistema de saúde norte-americano *Medicare*, uma vez que o custo anual gerado pelo uso inadequado de opioides em 2013, nos Estados Unidos, superou os US\$ 78,5 bilhões³⁰. Em geral, a relevância de um artigo científico, mensurada através do fator de impacto da revista, é geralmente superior quando o artigo busca por predições de desfechos duros, que costumam impactar mais fortemente na economia dos países, em questão às demais revistas com predições de desfechos substitutos. Os outros três artigos buscaram desenvolver modelos de *ML* com foco em predições de desfechos substitutos, como, por exemplo, a concentração sérica de TPM em adultos epiléticos. O monitoramento sérico através

das técnicas preditivas de *ML* parece ser uma ferramenta moderna e útil, ainda em desenvolvimento, mas que poderá substituir as análises laboratoriais de amostras biológicas para determinar parâmetros biológicos e bioquímicos, reduzindo custos relacionados aos materiais utilizados para as coletas de sangue ou urina, por exemplo.

Da mesma forma, a predição de erros de medicação, através da detecção de discrepâncias em prescrições médicas, poderá favorecer, primeiramente, pacientes e profissionais médicos, além de profissionais farmacêuticos que buscarem se qualificar no desenvolvimento de modelos de *ML* com foco em predição de desfechos importantes à saúde.

Embora existam inúmeras vantagens no desenvolvimento de predições de desfechos substitutos, tanto na farmácia clínica, quanto em outros campos da saúde, a busca pelo desenvolvimento de modelos de *ML* com foco em predições de desfechos duros, como a predição do risco de overdose, ou de infarto agudo do miocárdio, relacionando a mortalidade por *overdose* a opioides, ou com a morbimortalidade por infarto agudo do miocárdio, será ainda mais valiosa, na maioria das vezes.

Atualmente, o desenvolvimento de modelos de *ML* em farmácia clínica e em toda área da saúde parece estar em fase inicial³¹, possivelmente devido a aplicação recente de inteligência artificial no setor da saúde. No entanto, através do reconhecimento do potencial do *ML*, novas alternativas para reduzir custos em relação a mortalidade e morbimortalidade poderão surgir, principalmente provocadas pelo uso incorreto ou falta de utilização dos medicamentos, ou ainda por fatores complexos e difíceis de serem compreendidos por humanos, que afetam a farmacoterapia. Além disso, com base nos artigos abordados na revisão, a existência de *databases* nacionais robustos parecem favorecer a aplicabilidade de técnicas de *ML* na área da saúde.

Embora poucos estudos de *ML* com foco em predição na área da farmácia clínica tenham sido encontrados, utilizando as três bases de dados principais, parece que é possível desenvolver e publicar novos estudos facilmente, tanto em países desenvolvidos, como EUA, quanto em desenvolvimento, como o Brasil.

As limitações desse estudo de revisão foram: primeiro, a revisão de artigos foi realizada por um revisor apenas, tornando o processo de seleção dos artigos - com base na leitura do título e do resumo - suscetível ao viés de seleção; segundo, não foram considerados artigos em espanhol devido ao curto prazo para a realização desse estudo. Além disso, um artigo recente e relevante não foi buscado através da estratégia de busca adotada nas bases de dados, possivelmente devido a sua não indexação no *Medline/Pubmed*, uma vez que os descritores do *Mesh* foram adotados como parte da estratégia de busca na literatura.

REFERÊNCIAS

1. National Center for Biotechnology Information USNL of M. Artificial Intelligence - MeSH - NCBI [Internet]. [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=ai+artificial+intelligence>
2. Liu Y, Chen PHC, Krause J, Peng L. How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature. Vol. 322, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2019. p. 1806–16.
3. Tagliaferri L, Morales M, Birbeck E, Wan A. Python Machine Learning Projects. In: Hogan B, Drake M, editors. New York, USA; p. 14.
4. Langley P, Carbonell JG. Approaches to machine learning. Vol. 35, Journal of the American Society for Information Science. 1984. 306–316 p.
5. Chiavegatto Filho A. Aula 4 - Modelos de machine learning; pré-processamento de variáveis preditoras - YouTube [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 23]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=AD4sfopB-Uk&list=PLAudUnJeNg4tvUFZ8tXQDoAkFAASQzOHm&index=5>
6. Dos Santos HG, Do Nascimento CF, Izbicki R, Duarte YA de O, Porto Chiavegatto Filho AD. Machine learning para análises preditivas em saúde: exemplo de aplicação para prever óbito em idosos de São Paulo, Brasil. Cad Saude Publica. 2019;35(7).
7. Olivera AR, Roesler V, Iochpe C, Schmidt MI, Vigo Á, Barreto SM, et al. Comparação de algoritmos de aprendizagem de máquina para construir um modelo preditivo para detecção de diabetes não diagnosticada – ELSA-Brasil: Estudo de acurácia. Sao Paulo Med J. 2017 May 1;135(3):234–46.
8. Liu Y, Chen PHC, Krause J, Peng L. How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature. Vol. 322, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2019. p. 1806–16.
9. Géron A. Hands-On Machine Learning with Scikit-Learn and TensorFlow: Concepts, Tools, and Techniques to Build Intelligent Systems [Internet]. 1st ed. Tache N, editor. 2017 [cited 2019 Nov 16]. 717 p. Available from: <http://oreilly.com/safari>
10. Kan HJ, Kharrazi H, Chang HY, Bodycombe D, Lemke K, Weiner JP. Exploring the use of machine learning for risk adjustment: A comparison of standard and penalized linear regression models in predicting health care costs in older adults. PLoS One. 2019 Mar 1;14(3).
11. Wolpert DH. The Supervised Learning No-Free-Lunch Theorems. Soft Comput Ind. 2002;25–42.
12. CS 229 - Dicas e truques de aprendizado de máquina [Internet]. [cited 2020 Jan 5]. Available from: <https://stanford.edu/~shervine//pt/teaching/cs-229/dicas-truques-aprendizado-maquina>.
13. Hepler CD. Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Care, and the Quality of Drug Therapy [Internet]. Vol. 24, Pharmacotherapy. 2004 [cited 2019 Nov 16].
14. Franklin BD, Foppe Van Mil JW. Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care. Pharmacy World and Science. 2005 Jun;27(3):137.
15. Perez A, Doloresco F, Hoffman JM, Meek PD, Touchette DR, Vermeulen LC, et al.

- Economic Evaluations of Clinical Pharmacy Services: 2001-2005. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2008 [cited 2019 Nov 16]; Available from: <http://www.accp.com>.
16. Kalil AJ, Dias VM de CH, Rocha C da C, Morales HMP, Fressatto JL, de Faria RA. Sepsis risk assessment: A retrospective analysis after a cognitive risk management robot (Robot Laura®) implementation in a clinical-surgical unit. *Res Biomed Eng*. 2018;34(4):310–6
 17. Corpo Clínico do Hospital Mãe de Deus conhece o Robô Laura - Portal Médico [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: <https://www.maededeus.com.br/PortalMedico/Noticia/179/corpo-clinico-do-hospital-mae-de-deus-conhece-o-robo-laura>
 18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303–10. Biblioteca da Faculdade de Medicina de Marília - Famema. Pubmed: Manual [Internet]. Marília, São Paulo; 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 19. Nagaraj SB, Sidorenkov G, Boven JFM, Denig P. Predicting short- and long-term glycosylated haemoglobin response after insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus using machine-learning algorithms. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2019 Dec 30 [cited 2019 Nov 21];21(12):2704–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.13860>
 20. GIANTT Groningen Initiative to ANalyse Type 2 diabetes Treatment - Research database - University of Groningen [Internet]. [cited 2019 Nov 23]. Available from: [https://www.rug.nl/research/portal/datasets/giantt-groningen-initiative-to-analyse-type-2-diabetes-treatment\(68eae955-4d8c-469d-a23c-8fc3d73cc183\).html](https://www.rug.nl/research/portal/datasets/giantt-groningen-initiative-to-analyse-type-2-diabetes-treatment(68eae955-4d8c-469d-a23c-8fc3d73cc183).html)
 21. Jovanović, Sokić D, Grabnar I, Vovk T, Prostran M, Erić S, et al. View of Application of Counter-propagation Artificial Neural Networks in Prediction of Topiramate Concentration in Patients with Epilepsy. [cited 2019 Nov 21]; Available from: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/jpps/article/view/25551/19211>
 22. Ciganic WH, Huang JL, Zhang HH, Weiss JC, Wu Y, Kwok CK, et al. Evaluation of Machine-Learning Algorithms for Predicting Opioid Overdose Risk Among Medicare Beneficiaries With Opioid Prescriptions. *JAMA Netw open*. 2019 Mar 1;2(3):e190968
 23. Medicare.gov - Download Database [Internet]. [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.medicare.gov/download/downloadddb.asp>
 24. Dos Santos, Ulbrich AHDPS, Woloszyn V, Vieira R. DDC-Outlier: Preventing Medication Errors Using Unsupervised Learning. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2019 Mar 1;23(2):874–81.
 25. Grupo Hospitalar Conceição [Internet]. [cited 2019 Dec 9]. Available from: <https://www.ghc.com.br/default.asp?idMenu=institucional&idSubMenu=1>
 26. GitHub - nlp-pucrs/prescription-outliers: DDC-Outlier: Preventing medication errors using unsupervised learning [Internet]. [cited 2019 Dec 8]. Available from: <https://github.com/nlp-pucrs/prescription-outliers>
 27. Machine Learning, Data Science, Big Data, Analytics, AI [Internet]. [cited 2019 Dec 9]. Available from: <https://www.kdnuggets.com/>

28. Aula 3 - Introdução ao R e Python com foco em machine learning - YouTube [Internet]. [cited 2019 Dec 9]. Available from:
<https://www.youtube.com/watch?v=Uv2wb1Gyfns&list=PLAudUnJeNg4tvUFZ8tXQDoAkFAASQzOHm&index=4>
29. Florence CS, Zhou C, Luo F, Xu L. The economic burden of prescription opioid overdose, abuse, and dependence in the United States, 2013. *Med Care*. 2016;54(10):901–6.
30. Aula 1 - Aplicações de inteligência artificial e machine learning em saúde - YouTube [Internet]. [cited 2019 Dec 9]. Available from:
<https://www.youtube.com/watch?v=y8em7JhKwhU&list=PLAudUnJeNg4tvUFZ8tXQDoAkFAASQzOHm&index=2>

ERRATA

Os códigos utilizados na estratégia de busca deveriam ter sido citados e apresentados na metodologia no Trabalho de Conclusão de Curso, cujo título é “Panorama do *machine learning* em farmácia clínica”.

Base de dados	Estratégia
Medline/Pubmed	<pre> ((((("machine learning"[MeSH Terms] OR "machine learning"[All Fields]) OR "learning, machine"[All Fields]) OR ((((((((((((("supervised learning"[All Fields] OR ("supervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "supervised machine learning"[All Fields] OR ("learning"[All Fields] AND "supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields]))) OR ("supervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "supervised machine learning"[All Fields] OR ("machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields] AND "supervised"[All Fields]))) OR "semi-supervised learning"[All Fields] OR "learning, semi- supervised"[All Fields] OR "semi supervised learning"[All Fields] OR "inductive machine learning"[All Fields] OR ("supervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "supervised machine learning"[All Fields] OR ("learning"[All Fields] AND "inductive"[All Fields] AND "machine"[All Fields]))) OR ("supervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "supervised machine learning"[All Fields] OR ("machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields] AND "inductive"[All Fields]))) OR "active machine learning"[All Fields] OR ("supervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "supervised machine learning"[All Fields] OR ("learning"[All Fields] AND "active"[All Fields] AND "machine"[All Fields]))) OR ("supervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "supervised machine learning"[All Fields] OR ("machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields] AND "active"[All Fields]))) OR ("supervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "supervised machine learning"[All Fields] OR ("supervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("supervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "supervised machine learning"[All Fields] OR ("learning"[All Fields] AND "labeled"[All Fields] AND "data"[All Fields]))) OR (((((((((((("support vector machine"[All Fields] OR ("support vector machine"[MeSH Terms] OR ("support"[All Fields] AND "vector"[All Fields] AND "machine"[All Fields]) OR "support vector machine"[All Fields] OR ("machine"[All Fields] AND "support"[All Fields] AND "vector"[All Fields]))) OR ("support vector machine"[MeSH Terms] OR ("support"[All Fields] AND "vector"[All Fields] AND "machine"[All Fields]) OR "support vector machine"[All Fields] OR ("machines"[All Fields] AND "support"[All Fields] AND "vector"[All Fields]))) OR "support vector machines"[All Fields] OR ("support vector machine"[MeSH Terms] OR ("support"[All Fields] AND "vector"[All Fields] AND "machine"[All Fields]) OR "support vector machine"[All Fields] OR ("vector"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "support"[All Fields]))) OR ("support vector machine"[MeSH Terms] </pre>

	OR ("support"[All Fields] AND "vector"[All Fields] AND "machine"[All Fields]) OR "support vector machine"[All Fields] OR ("vector"[All Fields] AND "machines"[All Fields] AND "support"[All Fields])) OR "support vector network"[All Fields] OR "network, support vector"[All Fields] OR "networks, support vector"[All Fields] OR "support vector networks"[All Fields] OR ("support vector machine"[MeSH Terms] OR ("support"[All Fields] AND "vector"[All Fields] AND "machine"[All Fields]) OR "support vector machine"[All Fields] OR ("vector"[All Fields] AND "network"[All Fields] AND "support"[All Fields]))) OR (((("unsupervised learning"[All Fields] OR ("unsupervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("unsupervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "unsupervised machine learning"[All Fields] OR ("learning"[All Fields] AND "unsupervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields]))) OR ("unsupervised machine learning"[MeSH Terms] OR ("unsupervised"[All Fields] AND "machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields]) OR "unsupervised machine learning"[All Fields] OR ("machine"[All Fields] AND "learning"[All Fields] AND "unsupervised"[All Fields])) OR "reinforcement learning"[All Fields]) AND ("clinical pharmacy"[Title/Abstract] OR "pharmacy"[Title/Abstract]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2019/09/30"[PDAT])
Lilacs	("machine learning" OR "learning, machine" OR "learning, supervised machine" OR "machine learning, supervised" OR "semi-supervised learning" OR "learning, semi-supervised" OR "semi supervised learning" OR "inductive machine learning" OR "learning, inductive machine" OR "machine learning, inductive" OR "active machine learning" OR "learning, active machine" OR "machine learning, active" OR "machine learning with a teacher" OR "learning from labeled data" OR "machine, support vector" OR "machines, support vector" OR "support vector machines" OR "vector machine, support" OR "vector machines, support" OR "support vector network" OR "network, support vector" OR "networks, support vector" OR "support vector networks" OR "vector network, support" OR "learning, unsupervised machine" OR "machine learning, unsupervised" OR "reinforcement learning" OR "supervised machine learning" OR "support vector machine" OR "unsupervised machine learning") AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2009 TO 2019])
Google Acadêmico	("machine learning" OR "learning, machine" OR "learning, supervised machine" OR "machine learning, supervised" OR "semi-supervised learning" OR "learning, semi-supervised" OR "semi supervised learning" OR "inductive machine learning" OR "learning, inductive machine" OR "machine learning, inductive" OR "active machine learning" OR "learning, active machine" OR "machine learning, active" OR "machine learning with a teacher" OR "learning from labeled data" OR "machine, support vector" OR "machines, support vector" OR "support vector machines" OR "vector machine, support" OR "vector machines, support" OR "support vector network" OR "network, support vector" OR "networks, support vector" OR "support vector networks" OR "vector network, support" OR "learning, unsupervised machine" OR "machine learning, unsupervised" OR "reinforcement learning" OR "supervised machine learning" OR "support vector machine" OR "unsupervised machine learning") AND (year_cluster:[2015 TO 2019])