



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

MAÍRA CATHARINA RAMOS

**ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA A  
PREDIÇÃO DA PERSISTÊNCIA FARMACOLÓGICA NA  
ESQUIZOFRENIA: UMA ESTRATÉGIA PARA GARANTIR A  
CONTINUIDADE DO TRATAMENTO NO SUS**

Brasília

2026

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

MAÍRA CATHARINA RAMOS

**ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA A  
PREDIÇÃO DA PERSISTÊNCIA FARMACOLÓGICA NA  
ESQUIZOFRENIA: UMA ESTRATÉGIA PARA GARANTIR A  
CONTINUIDADE DO TRATAMENTO NO SUS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Orientador: Helena Eri Shimizu

Co-orientador: Ivan Ricardo Zimmermann

Brasília

2026

MAÍRA CATHARINA RAMOS

**ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING PARA A  
PREDIÇÃO DA PERSISTÊNCIA FARMACOLÓGICA NA  
ESQUIZOFRENIA: UMA ESTRATÉGIA PARA GARANTIR A  
CONTINUIDADE DO TRATAMENTO NO SUS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Aprovado em (dia) (mês) (ano)

**BANCA EXAMINADORA**

Helena Eri Shimizu – 1º membro (presidente)  
Universidade de Brasília

Ivan Ricardo Zimmermann – Co-orientador  
Universidade de Brasília

Wildo Navegantes – 2º membro  
Universidade de Brasília

Felipe Ferré – 3º membro  
Conselho Nacional de Secretários de Saúde

Marcel de Moraes Pedroso – 4º membro  
Fundação Oswaldo Cruz

Monique Alves Padilha – 5º membro (suplente)  
Ministério da Saúde

À minha mãe, Marly Ramos, pelo amor incondicional e por ser meu primeiro exemplo de força e perseverança.

À Margarete Araújo Pereira, que me cuidou e me criou com o mesmo zelo materno, sendo presença constante ao longo da minha trajetória.

Dedico este trabalho às minhas duas mães, que diariamente me dão o suporte necessário para transformar sonhos em realidade.

# AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e mestre, Helena Eri Shimizu, por acreditar neste projeto desde o início, pela paciência e pela condução sempre brilhante e humana da minha pesquisa. Ao meu coorientador, Ivan Ricardo Zimmermann, pela precisão técnica que muitas vezes foi a bússola necessária para me tirar do nevoeiro acadêmico.

Ao Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFG), na pessoa do Professor Augusto Afonso Guerra Junior, pela generosidade na disponibilização dos dados que viabilizaram esta tese.

À Fiocruz Brasília, em especial ao Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPTS), meu ambiente de trabalho e aprendizado. Agradeço profundamente à Flávia Tavares Silva Elias, à Érica Tatiane da Silva e à Margarete Martins de Oliveira. Trabalhar com mulheres que entendem que a vida acadêmica às vezes exige sumiços estratégicos e mergulhos profundos na escrita é um privilégio. Mais do que isso, é raro estar em um espaço onde o incentivo ao crescimento não é apenas discurso.

Às minhas amigas, que estiveram ao meu lado durante esse percurso. Não os listo nominalmente para não cometer a injustiça de esquecer alguém, mas saibam que cada conversa, incentivo e momento de descontração e risadas foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Por fim, mas não menos importante, às minhas mães, Marly Ramos e Margarete Araújo Pereira, e à minha melhor irmã, Camille Caroline Ramos. Vocês são as raízes que me sustentam e a razão de todas as minhas conquistas. Obrigada pelo amor sem medidas, pela torcida incansável e por serem meu porto seguro.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), mediante a concessão de bolsa de estudos (Processo nº 105486/2024-8).

# EPÍGRAFE

*“Anos faz que eu o atravesssei num navio,  
indo, olhando de perto essas águas  
moventes, salsas, verdes, gordas, imensas.  
Volto, agora, por cima, voando leve como  
pássaro. Volto homem, volto só. Volto  
despojado de mim, do meu ser que eu era  
comigo, no meu eu de menino mairum que um  
dia fui. Quem sou? Volto em busca de mim.  
Não do que fui e se perdeu, mas do que teria  
sido se eu tivesse ficado por lá e que ainda  
serei, hei-de-ser, custe-o-que-custar. Ele, o  
outro, o futuro de mim, eu o farei, não  
seguindo no que sou. Ele só nascerá quando  
eu me desvestir de mim, do falso eu que  
encarno agora para deixar livre o espaço onde  
ele há de ser”.*

Darcy Ribeiro

# RESUMO

RAMOS, M. C. **Algoritmos de machine learning para a predição da persistência farmacológica na esquizofrenia:** uma estratégia para garantir a continuidade do tratamento no SUS.

**Introdução:** A esquizofrenia é uma condição crônica grave que afeta aproximadamente 1% da população mundial, demandando tratamento contínuo e multidisciplinar, no qual os antipsicóticos de segunda geração (ASG) desempenham papel fundamental no controle de sintomas e prevenção de recaídas. No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), a descontinuação do tratamento representa um desafio crítico, associada a maiores taxas de recaídas, reinternações e custos elevados. Embora os termos adesão e persistência sejam frequentemente confundidos, este estudo foca na persistência, definida como a duração contínua do uso do medicamento sem interrupções significativas ao longo do tempo. A aplicação de Inteligência Artificial (IA) em saúde pública surge como uma estratégia promissora para identificar padrões complexos em grandes volumes de dados (Big Data) e apoiar a tomada de decisão clínica. Neste contexto, definiu-se como pergunta de pesquisa “como a inteligência artificial pode apoiar no tratamento farmacológico de pessoas com esquizofrenia?”. **Objetivos:** O objetivo geral foi identificar evidências sobre usos da inteligência artificial para apoiar no tratamento farmacológico de esquizofrenia e desenvolver e validar modelos de algoritmos de machine learning para a predição da persistência farmacológica na esquizofrenia visando contribuir para políticas de saúde digital na saúde mental do sistema único de saúde. **Método:** Foram realizadas duas etapas, a saber: (i) revisão sistemática, e; (ii) estudo transversal e retrospectivo, de caráter exploratório e quantitativo, baseado em dados de mundo real (RWD). Para a revisão sistemática, foi realizada busca em seis bases de dados (incluindo MedLine, Embase e Scopus). Foram incluídos estudos clínicos e observacionais que avaliam o impacto de ferramentas de IA na adesão farmacológica de pacientes com esquizofrenia, excluindo modelos animais, protocolos sem resultados, intervenções puramente digitais sem IA ou focadas exclusivamente em tratamentos não farmacológicos. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada pelos instrumentos RoB 2, ROBINS-I e PROBAST-AI. Para o estudo transversal retrospectivo com RWD, foi utilizada amostra composta por 30.000 observações aleatórias selecionadas de uma coorte nacional construída a partir

do relacionamento (*linkage*) dos bancos de dados administrativos do SUS: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), abrangendo o período de 2000 a 2015. O pré-processamento dos dados incluiu técnicas de *One-Hot Encoding* para variáveis categóricas e padronização (*StandardScaler*) para variáveis numéricas. Para capturar o efeito das desigualdades socioeconômicas, foi integrado o Índice de Gini como variável contextual. Foram treinados e avaliados sete algoritmos supervisionados de classificação: *Logistic Regression*, *Decision Tree*, *Random Forest*, *Gradient Boosting*, *Extreme Gradient Boosting (XGBoost)*, *Support Vector Machine (SVM)* e *K-Nearest Neighbors (KNN)*. A performance foi avaliada utilizando métricas de acurácia, precisão, recall, F1-score e, principalmente, a Área Sob a Curva ROC (AUC ROC), aplicando técnicas de validação *holdout* (70:30) e validação cruzada estratificada (10-fold cross-validation). **Resultados:** A revisão sistemática incluiu oito estudos na síntese qualitativa. As ferramentas de IA foram classificadas em: (i) Monitoramento Visual: Aplicativos (*AiCure* e *MedAdhere*) elevaram a adesão em até 61% e melhoraram funções cognitivas; (ii) Modelos Preditivos: Algoritmos (REFS™ e *XGBoost*) demonstraram acurácia entre 0,59 e 0,82 na previsão de riscos de interrupção do tratamento; (iii) Mineração de Texto: O sistema MENTAT® identificou fatores sociais e clínicos de descontinuação em notas médicas não estruturadas; (iv) Suporte à Decisão Prescritiva: Regras de tratamento individualizadas aumentaram em 134% a probabilidade de sucesso clínico ao personalizar a escolha do antipsicótico inicial. A análise descritiva do banco de dados revelou uma amostra majoritariamente feminina (51%) e com idade média de 45,5 anos. Observou-se um declínio acentuado na continuidade terapêutica: a continuidade terapêutica caiu de 84,9% em três meses para 58,4% em nove meses, resultando em uma taxa de persistência de apenas 46,6% ao final de 12 meses e 26,6% após 24 meses. Entre os modelos testados, o Gradient Boosting alcançou a maior acurácia (74,18%) e o melhor AUC ROC em validação cruzada (0,8214). A precisão de 87% para a classe “Não persistente ao tratamento” garante predições com ótima confiabilidade, reduzindo chances de falsos negativos. A análise de importância das variáveis destacou como principais preditores: o tipo de antipsicótico utilizado (sendo Risperidona, Olanzapina e Quetiapina os mais frequentes), o histórico de internações psiquiátricas, a faixa etária do paciente, o tempo de uso prévio do medicamento e o Índice de Gini do município de residência. **Discussão:** A revisão sistemática realizada identificou que ferramentas de IA, como aplicativos de monitoramento e modelos

preditivos (com acurácia de até 97%), elevam significativamente a adesão na esquizofrenia, melhorando sintomas psicóticos e funções cognitivas. Embora reduzam recaídas e hospitalizações, a implementação esbarra em barreiras de infraestrutura e literacia digital. Quando aplicado modelo preditivo com dados brasileiros, os achados confirmam uma clara hierarquia de desempenho, com os três modelos de ensemble (Gradient Boosting, XGBoost e Random Forest) superando os demais algoritmos. O Gradient Boosting alcançou a maior acurácia (74,18%) e o melhor AUC ROC em validação cruzada (0,8214). A inclusão do Índice de Gini revelou-se um diferencial metodológico crucial, evidenciando que pacientes residentes em municípios com melhores indicadores de desenvolvimento humano tendem a apresentar maior persistência ao tratamento, corroborando a influência dos determinantes sociais nos desfechos de saúde mental. Discute-se também a qualidade dos dados dos Sistemas de Informação em Saúde, apontando limitações como a incompletude de variáveis (ex: raça/cor e IMC), o que exige cautela na interpretação e reforça a necessidade de melhoria na coleta de dados no SUS. A alta taxa de descontinuação observada (53,4% em um ano) alerta para a vulnerabilidade dessa população e a necessidade de intervenções proativas. **Considerações finais:** Esta tese demonstra que é viável e eficaz utilizar técnicas de Machine Learning aplicadas aos dados do SUS para prever a persistência ao tratamento em esquizofrenia. As evidências científicas identificadas demonstram que a IA oferece soluções inovadoras, com impactos positivos em desfechos clínicos e funcionais. O modelo de RWD proposto oferece uma ferramenta potencial para gestores e profissionais de saúde identificarem precocemente pacientes com alto risco de abandono terapêutico, permitindo a implementação de intervenções personalizadas. No entanto, a implementação em larga escala enfrenta desafios como infraestrutura digital limitada, preocupações éticas sobre privacidade e a necessidade de validação externa em coortes mais robustas. Recomenda-se o fomento de estudos que validem externamente esses modelos e a integração de sistemas de apoio à decisão clínica no SUS, sempre pautados por diretrizes éticas que visem reduzir iniquidades e garantir o uso responsável da tecnologia em saúde.

**Palavras-chaves:** Inteligência Artificial; Aprendizado de Máquina; Adesão à Medicação; Esquizofrenia; Antipsicóticos.

# ABSTRACT

RAMOS, M. C. **Machine learning algorithms for predicting pharmacological persistence in schizophrenia**: a strategy to ensure treatment continuity in the Brazilian Unified Health System (SUS).

**Introduction:** Schizophrenia is a severe chronic condition that affects approximately 1% of the world's population, requiring continuous and multidisciplinary treatment, in which second-generation antipsychotics play a fundamental role in controlling symptoms and preventing relapses. In the context of the Unified Health System, treatment discontinuation represents a critical challenge, associated with higher rates of relapses, readmissions, and high costs. Although the terms adherence and persistence are often confused, this study focuses on persistence, defined as the continuous duration of medication use without significant interruptions over time. The application of Artificial Intelligence in public health emerges as a promising strategy to identify complex patterns in large volumes of data and support clinical decision-making. In this context, the research question was defined as “how can artificial intelligence support the pharmacological treatment of people with schizophrenia?”. **Objective:** The general objective was to identify how Artificial Intelligence can support the pharmacological treatment of schizophrenia, developing and validating machine learning models for predicting persistence to treatment with second-generation antipsychotics, using real-world data from the Unified Health System and integrating socioeconomic indicators to substantiate precision strategies in public mental health policies in Brazil. **Method:** Two stages were carried out: (i) a systematic review, and; (ii) a cross-sectional and retrospective study of an exploratory and quantitative nature, based on real-world data. For the systematic review, a search was performed in six databases. Clinical and observational studies evaluating the impact of AI tools on pharmacological adherence in patients with schizophrenia were included, excluding animal models, protocols without results, purely digital interventions without AI, or focused exclusively on non-pharmacological treatments. The methodological quality of the selected studies was evaluated using the RoB 2, ROBINS-I, and PROBAST-AI instruments. For the cross-sectional retrospective study with RWD, a sample composed of 30,000 random observations selected from a national cohort built from the linkage of SUS administrative databases: Outpatient Information System, Hospital Information System, and Mortality

Information System, covering the period from 2000 to 2015. Data preprocessing included One-Hot Encoding techniques for categorical variables and standardization for numerical variables. To capture the effect of socioeconomic inequalities, the Gini Index was integrated as a contextual variable. Seven supervised classification algorithms were trained and evaluated: Logistic Regression, Decision Tree, Random Forest, Gradient Boosting, Extreme Gradient Boosting, Support Vector Machine, and K-Nearest Neighbors. Performance was evaluated using metrics of accuracy, precision, recall, F1-score, and, primarily, the Area Under the ROC Curve, applying holdout validation and stratified cross-validation techniques. **Results:** The systematic review included eight studies in qualitative synthesis. AI tools were classified into: Visual Monitoring: Applications increased adherence by up to 61% and improved cognitive functions; Predictive Models: Algorithms (REFS™ and XGBoost) demonstrated accuracy between 0.59 and 0.82 in predicting risks of treatment discontinuation; Text Mining: The MENTAT® system identified social and clinical factors of discontinuation in unstructured medical notes; Prescriptive Decision Support: Individualized treatment rules increased the probability of clinical success by 134% by personalizing the choice of the initial antipsychotic. The descriptive analysis of the database revealed a predominantly female sample with a mean age of 45.5 years. A sharp decline in therapeutic continuity was observed: therapeutic continuity fell from 84.9% at three months to 58.4% at nine months, resulting in a persistence rate of only 46.6% at the end of 12 months and 26.6% after 24 months. Among the tested models, Gradient Boosting achieved the highest accuracy and the best AUC ROC in cross-validation. The 87% precision for the "Not persistent to treatment" class ensures predictions with great reliability, reducing chances of false negatives. The variable importance analysis highlighted as main predictors: the type of antipsychotic used, the history of psychiatric hospitalizations, the patient's age group, the prior duration of medication use, and the Gini Index of the municipality of residence. **Discussion:** The systematic review identified that AI tools, such as monitoring applications and predictive models, significantly increase adherence in schizophrenia, improving psychotic symptoms and cognitive functions. Although they reduce relapses and hospitalization, implementation faces barriers related to infrastructure and digital literacy. When the predictive model was applied to Brazilian data, the findings confirmed a clear performance hierarchy, with the three ensemble models outperforming the other algorithms. Gradient Boosting achieved the highest accuracy and the best AUC ROC in cross-validation. The inclusion of the Gini Index proved to be a crucial methodological

differentiator, evidencing that patients residing in municipalities with better human development indicators tend to show greater persistence to treatment, corroborating the influence of social determinants on mental health outcomes. The quality of data from the Health Information Systems is also discussed, pointing out limitations such as incomplete variables, which require caution in interpretation and reinforce the need for improvement in data collection within the Unified Health System. The high discontinuation rate observed highlights the vulnerability of this population and the need for proactive interventions. **Final Considerations:** This thesis demonstrates that it is feasible and effective to use Machine Learning techniques applied to SUS data to predict persistence to treatment in schizophrenia. The identified scientific evidence demonstrates that AI offers innovative solutions with positive impacts on clinical and functional outcomes. The proposed RWD model offers a potential tool for managers and health professionals to identify patients at high risk of therapeutic abandonment early, allowing the implementation of personalized interventions. However, large-scale implementation faces challenges such as limited digital infrastructure, ethical concerns regarding privacy, and the need for external validation in more robust cohorts. It is recommended to promote studies that externally validate these models and the integration of clinical decision support systems in the SUS, always guided by ethical guidelines that aim to reduce inequities and ensure the responsible use of technology in health.

**Keywords:** Artificial Intelligence; Machine Learning; Medication Adherence; Schizophrenia; Antipsychotic Agents.

# LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Diagrama sobre os principais métodos da Ciência de Dados, Machine Learning e Inteligência Artificial .....            | 30 |
| Figura 2: Definições e abordagens da Inteligência Artificial.....                                                               | 32 |
| Figura 3: Processos básicos para aprendizado supervisionado de máquina .....                                                    | 41 |
| Figura 4: Exemplo de uma árvore de decisão.....                                                                                 | 43 |
| Figura 5: Exemplo de como o One-Hot Encoding codifica os dados .....                                                            | 55 |
| Figura 6: Fluxograma de seleção dos estudos .....                                                                               | 60 |
| Figura 7: Histograma da variável <i>Idade</i> .....                                                                             | 74 |
| Figura 8: Histograma da variável <i>Peso (<math>t_0</math>)</i> .....                                                           | 75 |
| Figura 9: Histograma da variável <i>Altura</i> , em centímetros .....                                                           | 75 |
| Figura 10: Histograma da variável <i>Tempo de medicalização psiquiátrica</i> , em meses ....                                    | 76 |
| Figura 11: Histograma da variável <i>Tempo para o Evento Adverso</i> , em meses .....                                           | 76 |
| Figura 12: Correlação de Pearson para variáveis numéricas .....                                                                 | 78 |
| Figura 13: Cramer's V para variáveis categóricas.....                                                                           | 79 |
| Figura 14: Curvas ROC dos métodos utilizados .....                                                                              | 81 |
| Figura 15: AUC ROC do modelo <i>Logistic Regression</i> .....                                                                   | 82 |
| Figura 16: Curva de Calibração do modelo utilizando <i>Logistic Regression</i> .....                                            | 84 |
| Figura 17: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando <i>Logistic Regression</i> ..... | 84 |
| Figura 18: AUC ROC do modelo <i>Decision Tree</i> .....                                                                         | 85 |
| Figura 19: Curva de Calibração do modelo utilizando <i>Decision Tree</i> .....                                                  | 87 |
| Figura 20: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando <i>Decision Tree</i> .....       | 87 |
| Figura 21: AUC ROC do modelo <i>Random Forest</i> .....                                                                         | 88 |
| Figura 22: Curva de Calibração do modelo utilizando <i>Random Forest</i> .....                                                  | 90 |
| Figura 23: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando <i>Random Forest</i> .....       | 90 |
| Figura 24: AUC ROC do modelo <i>Gradient Boosting</i> .....                                                                     | 91 |
| Figura 25: Curva de Calibração do modelo utilizando <i>Gradient Boosting</i> .....                                              | 93 |
| Figura 26: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando <i>Gradient Boosting</i> .....   | 93 |
| Figura 27: AUC ROC do modelo <i>XGBoost</i> .....                                                                               | 94 |
| Figura 28: Curva de Calibração do modelo utilizando <i>XGBoost</i> .....                                                        | 96 |
| Figura 29: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando <i>XGBoost</i> .....             | 96 |

|                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 30: AUC ROC do modelo SVM.....                                                                       | 97  |
| Figura 31: Curva de Calibração do modelo utilizando SVM.....                                                | 99  |
| Figura 32: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo<br>utilizando SVM ..... | 99  |
| Figura 33: <i>AUC ROC</i> do modelo KNN .....                                                               | 100 |
| Figura 34: Curva de Calibração do modelo utilizando KNN .....                                               | 101 |
| Figura 35: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo<br>utilizando KNN ..... | 102 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 1: Distribuição demográfica.....                                                                         | 70  |
| Tabela 2: Resultado das métricas de avaliação dos modelos supervisionados testados                              | 80  |
| Tabela 3: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando <i>Logistic Regression</i> ..... | 83  |
| Tabela 4: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando <i>Decision Tree</i> .....       | 85  |
| Tabela 5: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando <i>Random Forest</i> .....       | 88  |
| Tabela 6: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando Gradient Boosting .....          | 91  |
| Tabela 7: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando <i>XGBoost</i> .....             | 94  |
| Tabela 8: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando SVM .                            | 98  |
| Tabela 9: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando KNN                              | 100 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1: Estratégia de busca completa (MedLine via Pubmed) ..... | 50 |
| Quadro 2: Caracterização dos estudos incluídos.....               | 61 |
| Quadro 3: Avaliação de risco de viés.....                         | 63 |

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|        |                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------|
| a.C.   | Antes de Cristo                                                        |
| AM     | Aprendizado de Máquina                                                 |
| Anvisa | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                               |
| ASG    | Antipsicóticos de Segunda Geração                                      |
| AUC    | <i>Area Under the Curve</i> (Área Sob a Curva)                         |
| AVC    | Acidente Vascular Cerebral                                             |
| CID-10 | Classificação Internacional de Doenças                                 |
| CV     | <i>Cross-Validation</i> (Validação Cruzada)                            |
| DP     | Desvio Padrão                                                          |
| DPOC   | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica                                     |
| GPS    | <i>General Problem Solver</i>                                          |
| HIC    | <i>High-income countries</i> (Países de alta renda)                    |
| IA     | Inteligência Artificial                                                |
| IBM    | <i>International Business Machines Corporation</i>                     |
| IMC    | Índice de Massa Corpórea                                               |
| KNN    | <i>K-Nearest Neighbors</i>                                             |
| LMIC   | <i>Low and middle income countries</i> (Países de baixa e média renda) |
| MIT    | <i>Massachusetts Institute of Technology</i>                           |
| ML     | <i>Machine Learning</i>                                                |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde                                           |
| PTS    | Projeto Terapêutico Singular                                           |
| ROC    | <i>Receiver Operating Characteristic</i>                               |
| RWD    | <i>Real-World Data</i> (Dados do Mundo Real)                           |
| SADC   | Sistema de Apoio à Decisão Clínica                                     |

|         |                                          |
|---------|------------------------------------------|
| SIA     | Sistema de Informações Ambulatoriais     |
| SIH     | Sistema de Informações Hospitalares      |
| SIM     | Sistema de Informações sobre Mortalidade |
| SUS     | Sistema Único de Saúde                   |
| SVM     | <i>Support Vector Machine</i>            |
| TI      | Tecnologia da Informação                 |
| UF      | Unidade Federativa                       |
| UFMG    | Universidade Federal de Minas Gerais     |
| XGBoost | <i>Extreme Gradient Boosting</i>         |

# SUMÁRIO

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                         | <b>20</b> |
| <b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>                                                                                               | <b>24</b> |
| 2.1 ESQUIZOFRENIA .....                                                                                                           | 24        |
| 2.1.1 Etiopatogenia da Esquizofrenia .....                                                                                        | 24        |
| 2.1.2 Principais Sintomas da Esquizofrenia .....                                                                                  | 25        |
| 2.1.3 Diagnóstico e tratamento da Esquizofrenia .....                                                                             | 26        |
| 2.2 ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO .....                                                                                       | 27        |
| 2.3 PERSISTÊNCIA E ADESÃO AO MEDICAMENTO .....                                                                                    | 28        |
| 2.4 O USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA SAÚDE .....                                                                               | 29        |
| 2.4.1 O que é Inteligência Artificial? .....                                                                                      | 32        |
| 2.4.2 A história da Inteligência Artificial .....                                                                                 | 35        |
| 2.4.3 Modelos de Classificação Supervisionado de Machine Learning .....                                                           | 39        |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>                                                                                                         | <b>47</b> |
| 3.1 OBJETIVO GERAL .....                                                                                                          | 47        |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                                                                                                    | 47        |
| <b>4. MÉTODO .....</b>                                                                                                            | <b>48</b> |
| 4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA .....                                                                                                     | 48        |
| 4.1.1 Critérios de Inclusão e de Exclusão .....                                                                                   | 49        |
| 4.1.2 Estratégia de busca.....                                                                                                    | 50        |
| 4.1.3 Seleção dos estudos .....                                                                                                   | 52        |
| 4.1.4 Avaliação da qualidade metodológica .....                                                                                   | 52        |
| 4.1.5 Síntese de dados.....                                                                                                       | 53        |
| 4.2 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DE PESSOAS COM<br>ESQUIZOFRENIA E QUE FAZEM USO DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA<br>GERAÇÃO ..... | 54        |
| 4.3 TREINAMENTO DE MODELOS DE CLASSIFICAÇÃO SUPERVISIONADOS DE<br>MACHINE LEARNING.....                                           | 54        |
| 4.4 VALIDAÇÃO E AVALIAÇÃO DE PERFORMANCE DOS MODELOS PROPOSTOS<br>57                                                              |           |
| 4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....                                                                                                    | 58        |
| <b>5. RESULTADOS .....</b>                                                                                                        | <b>59</b> |
| 5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....                                                                                                      | 59        |
| 5.1.1 Caracterização e avaliação de qualidade dos estudos.....                                                                    | 60        |
| 5.1.2 Ferramentas baseadas em Inteligência Artificial identificadas .....                                                         | 64        |
| 5.2 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA .....                                                                                      | 70        |

|                                                                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS PREDITORAS .....                                                             | 77         |
| 5.4 INTEGRAÇÃO DE DADOS CONTEXTUAIS .....                                                                              | 79         |
| 5.5 DESEMPENHO DOS MODELOS .....                                                                                       | 80         |
| 5.5.1 Logistic Regression .....                                                                                        | 82         |
| 5.5.2 Decision Tree .....                                                                                              | 85         |
| 5.5.3 Random Forest.....                                                                                               | 88         |
| 5.5.4 Gradiente boosting .....                                                                                         | 91         |
| 5.5.5 Extreme Gradiente boosting .....                                                                                 | 94         |
| 5.5.6 Support Vector Machine .....                                                                                     | 97         |
| 5.5.7 K-Nearest Neighbors .....                                                                                        | 100        |
| 5.6 PREDITORES MAIS RELEVANTES .....                                                                                   | 102        |
| <b>6. DISCUSSÃO.....</b>                                                                                               | <b>104</b> |
| 6.1 EVIDÊNCIAS SOBRE O USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO APOIO AO<br>TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA ESQUIZOFRENIA ..... | 104        |
| 6.1.1 Barreiras Metodológicas e Qualidade da Evidência .....                                                           | 107        |
| 6.2 INTERPRETAÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS DO MODELO PREDITIVO..                                                         | 108        |
| 6.3 IMPORTÂNCIA DA INCORPORAÇÃO DE DADOS CONTEXTUAIS.....                                                              | 109        |
| 6.4 SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE NO BRASIL: POTENCIALIDADES DE<br>LIMITAÇÕES.....                                   | 110        |
| 6.5 REFLEXÕES SOBRE APLICABILIDADE NO SUS .....                                                                        | 112        |
| 6.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....                                                                                         | 115        |
| <b>7. RECOMENDAÇÕES PARA POLÍTICAS PÚBLICAS.....</b>                                                                   | <b>117</b> |
| 7.1 POLÍTICA DE SAÚDE MENTAL: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E EQUIDADE NA<br>RAPS .....                                      | 120        |
| 7.2 MARCO REGULATÓRIO E ESTRATÉGICO DA SAÚDE DIGITAL NO BRASIL                                                         | 122        |
| 7.3 ÉTICA E GOVERNANÇA DE IA .....                                                                                     | 124        |
| <b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                                                                    | <b>126</b> |
| 8.1 RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS .....                                                                         | 128        |
| <b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                                                              | <b>129</b> |
| <b>10. APÊNDICES .....</b>                                                                                             | <b>151</b> |
| APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO.....                                                                                     | 151        |
| APÊNDICE B – TEXTOS COMPLETOS EXCLUÍDOS, COM JUSTIFICATIVA .....                                                       | 153        |
| APÊNDICE C – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....                                                                  | 157        |
| APÊNDICE D – SCRIPT UTILIZADO .....                                                                                    | 167        |
| APÊNDICE E – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....                                                            | 177        |

## 1. INTRODUÇÃO

A Saúde Mental tem sido um ponto de discussão relevante nos sistemas de saúde. Conforme definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), a Saúde Mental é parte integrada da saúde e do bem-estar físico, mental e social, que assim como outros aspectos da saúde, pode ser afetada pelos determinantes sociais da saúde, necessitando de estratégias abrangentes para a promoção, prevenção, tratamento e recuperação da doença, em uma abordagem multidisciplinar, considerando todo o sistema de saúde<sup>[1]</sup>.

Em seu Plano de Ação “Comprehensive Mental Health: 2013-2030”, a OMS destaca a necessidade de coletar e disseminar evidências de melhores práticas para a redução de lacunas no campo da saúde mental e de oferta de serviços para grupos marginalizados, como as pessoas diagnosticadas com esquizofrenia<sup>[1]</sup>. Sendo uma população altamente marginalizada, as pessoas com esquizofrenia ainda enfrentam a estigmatização, discriminação e violação de seus direitos humanos, seja em instituições de saúde ou em ambiente familiar ou comunitário<sup>[2]</sup>.

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo e grave que acomete aproximadamente 24 milhões de pessoas no mundo, apresentando uma prevalência ao longo da vida de cerca de 1% da população global<sup>[3]</sup>. Clinicamente, manifesta-se como síndrome multidimensional marcada por uma combinação de sintomas positivos (como alucinações e delírios), sintomas negativos (como embotamento afetivo, avolição e isolamento social) e comprometimentos cognitivos (prejuízos na atenção, memória e função executiva), os quais impõem um fardo substancial ao indivíduo, às suas famílias e aos sistemas de saúde<sup>[4]</sup>. No âmbito do manejo clínico da esquizofrenia, a farmacoterapia com antipsicóticos de segunda geração é um pilar essencial, sendo fundamental para o controle dos episódios psicóticos e para a prevenção de recaídas.

A não adesão ao tratamento farmacológico com antipsicóticos constitui um dos desafios mais significativos no manejo clínico desta condição, afetando mais da metade dos pacientes em algum momento do curso da doença<sup>[3]</sup>. Estudos demonstram que taxas de adesão inferiores a 70% das doses prescritas são comuns, resultando em aumento do risco de recaída psicótica, hospitalizações frequentes, deterioração funcional progressiva e elevação dos custos assistenciais<sup>[5,6]</sup>.

A magnitude deste problema é evidenciada por dados epidemiológicos robustos. Em pacientes com esquizofrenia da África Subsaariana, a prevalência de não adesão ao tratamento antipsicótico atinge 45,3%, com fatores associados incluindo sintomas extrapiramidais, polifarmácia, uso de substâncias e estigma percebido<sup>[5]</sup>. No contexto brasileiro e latino-americano, observa-se que a não adesão está significativamente relacionada à gravidade dos sintomas psicóticos, falta de consciência ou desconhecimento do paciente de que ele possui um transtorno mental e atitudes negativas em relação ao tratamento medicamentoso<sup>[7]</sup>.

As consequências da não adesão medicamentosa em esquizofrenia são múltiplas e graves. Do ponto de vista clínico, a descontinuação prematura dos antipsicóticos está associada a um risco três vezes maior de recaída psicótica em comparação com pacientes aderentes<sup>[3]</sup>. Estudos longitudinais demonstram que cada episódio de recaída pode resultar em perda neuronal progressiva, resistência terapêutica crescente e declínio funcional cumulativo<sup>[8]</sup>.

No âmbito econômico, pacientes não aderentes apresentam taxas significativamente mais elevadas de utilização de serviços de saúde. Análise de dados do Medicaid do estado da Carolina do Sul, nos Estados Unidos, revelou que, embora antipsicóticos de longa ação injetáveis (LAIs) estejam associados a custos farmacêuticos mais elevados, pacientes tratados com estas formulações apresentam menores custos globais de saúde devido à redução de hospitalizações e visitas a emergências<sup>[9]</sup>. A não adesão também está vinculada a comportamentos de risco aumentados, incluindo maior probabilidade de envolvimento em acidentes automobilísticos e comportamentos violentos direcionados a si mesmo ou a terceiros<sup>[8,10]</sup>.

Neste contexto, a inteligência artificial (IA) emerge como uma abordagem promissora para enfrentar os desafios multifacetados da adesão farmacológica em esquizofrenia<sup>[11]</sup>. As tecnologias baseadas em IA oferecem capacidades únicas que transcendem os métodos tradicionais de monitoramento e suporte à adesão. Sistemas de aprendizado de máquina podem processar grandes volumes de dados heterogêneos provenientes de múltiplas fontes - incluindo registros eletrônicos de saúde, dispositivos vestíveis, padrões de uso de smartphones e autorrelatos de pacientes - para identificar padrões complexos e prever riscos de não adesão antes que ocorram desfechos clínicos adversos<sup>[12]</sup>.

A literatura emergente indica que ferramentas digitais incorporando componentes de IA podem melhorar a adesão através de múltiplos mecanismos: (1) personalização de intervenções baseada em perfis individuais de risco, (2) monitoramento objetivo e em tempo real da tomada de medicação, (3) retroalimentação adaptativa e lembretes contextualizados, (4) suporte psicoeducacional interativo e (5) facilitação da comunicação entre pacientes e profissionais de saúde<sup>[13,14]</sup>. Aplicativos móveis com algoritmos de IA, sistemas de monitoramento por visão computacional, *chatbots* inteligentes e modelos preditivos representam diferentes modalidades tecnológicas que estão sendo investigadas neste contexto<sup>[3,15]</sup>.

Diante o exposto, definiu-se como pergunta de pesquisa “como a inteligência artificial pode apoiar no tratamento farmacológico de pessoas com esquizofrenia?”. A escolha deste tema justifica-se pela necessidade urgente de transitar de um modelo de cuidado altamente reativo para uma abordagem de saúde mental de precisão. Embora o Brasil possua Sistemas de Informação em Saúde (SIS) robustos e capilares, como o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) e o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), esses dados de “mundo real” têm sido subutilizados na predição de comportamentos complexos como a adesão medicamentosa<sup>[16,17]</sup>. A motivação para esta Tese surge da lacuna existente entre a disponibilidade de grandes volumes de dados administrativos e a capacidade de transformá-los em ferramentas de apoio à decisão clínica que possam identificar o risco de interrupção do tratamento antes que desfechos clínicos catastróficos ocorram<sup>[18]</sup>. Situando esta pesquisa no tempo e no espaço, realiza-se uma análise de 15 anos (2000 a 2015) dentro da realidade do SUS, um período marcado pela expansão da Rede de Atenção Psicossocial e pela consolidação da assistência farmacêutica pública<sup>[19,20]</sup>.

O propósito central deste trabalho é o desenvolvimento e a validação de modelos de inteligência artificial capazes de prever a persistência ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração em pacientes com esquizofrenia. Planeja-se com esta Tese ir além da análise estatística, buscando integrar os chamados determinantes sociodigitais da saúde, que incluem a interoperabilidade de dados e a equidade no acesso à tecnologia, como variáveis fundamentais para entender a jornada do paciente no sistema público<sup>[21]</sup>.

Para operacionalizar esta meta, definiram-se objetivos específicos que perpassam desde a identificação de evidências científicas para fundamentar o cenário atual até o treinamento e a comparação de diversos algoritmos de classificação, como Regressão Logística, *Decision Trees* e *Support Vector Machines*. Além disso, busca-se avaliar especificamente como a inclusão de dados contextuais altera a performance dos modelos e, por fim, propor recomendações para políticas públicas de saúde digital<sup>[22]</sup>. Espera-se que este trabalho contribua para o estabelecimento de um marco regulatório e ético no uso de IA em saúde mental no Brasil, garantindo que a transformação tecnológica sirva para fortalecer a governança do SUS e promover a proteção dos dados sensíveis dos cidadãos, conforme as diretrizes globais de ética em saúde<sup>[23,24]</sup>.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ESQUIZOFRENIA

Segundo estimativas, a esquizofrenia afeta entre 0,32% e 1% da população mundial com a doença, sendo uma das dez principais causas de incapacidade global<sup>[2,25-28]</sup>. No Brasil, estimativas apontam para uma prevalência semelhante, com significativo impacto na morbimortalidade e nos custos associados ao Sistema Único de Saúde<sup>[29,30]</sup>.

Conceitualmente, a esquizofrenia pode ser definida como um síndrome multidimensional caracterizada por manifestações psicóticas, sintomas negativos, prejuízos cognitivos, alterações do humor e distúrbios motores<sup>[27]</sup>. Segundo Tandon et al., de forma diferente de uma doença unitária com um mecanismo patofisiológico único, a esquizofrenia é cada vez mais reconhecida como uma síndrome heterogênea sem etiologia necessária ou suficiente, patologia ou conjunto de características clínicas que a circunscrevem completamente<sup>[27]</sup>. A doença é caracterizada por alienação da realidade, desintegração lenta da capacidade de pensamento e mudanças comportamentais que incluem sintomas psicóticos como alucinações, delírios, transtorno do pensamento e transtorno do movimento<sup>[31]</sup>.

Essa condição crônica demanda tratamento prolongado e multidisciplinar, sendo os medicamentos um pilar fundamental para o controle de sintomas psicóticos e a prevenção de recaídas<sup>[32]</sup>.

#### 2.1.1 Etiopatogenia da Esquizofrenia

A esquizofrenia apresenta um curso remittente e recorrente, com graus variáveis de recuperação entre indivíduos afetados, com a maioria experimentando comprometimento social e funcional significativo. A causa exata da doença ainda não é conhecida, mas a hipótese mais aceita é que se trata de “um distúrbio poligênico mediado por fatores ambientais e do desenvolvimento”<sup>[33]</sup>.

Segundo estudos mais recentes<sup>[27,34,35]</sup>, a esquizofrenia possui uma forte base genética, com herdabilidade em torno de 80%. Os fatores de risco genético

provavelmente incluem milhares de variantes genéticas comuns, cada uma com pequeno impacto individual, além de uma multiplicidade de variantes genéticas raras com maior impacto individual no risco<sup>[27]</sup>. Estudos de associação do genoma inteiro (GWAS) descobriram um número notavelmente alto de variantes genéticas, embora os caminhos biológicos permaneçam largamente não identificados<sup>[35]</sup>. Muitas das mesmas variantes que aumentam o risco de esquizofrenia também aumentam o risco de outros transtornos psiquiátricos, como transtorno bipolar, autismo e outras condições neurodesenvolvimentais<sup>[27]</sup>.

Quanto aos fatores de risco, os fatores ambientais incluem residência urbana na infância, migração, idade paterna avançada ao nascimento, uso de cannabis, trauma infantil, infecção materna pré-natal e hipóxia perinatal<sup>[27]</sup>. Outras investigações também sugerem que a deficiência perinatal de ferro e a exposição pré-natal ao estresse materno emergem fatores de risco precoce para a esquizofrenia<sup>[36,37]</sup>.

### 2.1.2 Principais Sintomas da Esquizofrenia

Os sintomas da esquizofrenia podem ser classificados como sintomas positivos e negativos. Os sintomas positivos incluem alucinações, delírios, comportamento desorganizado e transtorno do pensamento<sup>[31]</sup>. Alucinações auditivas verbais são frequentes, enquanto delírios paranóides são comuns na apresentação clínica. Esses sintomas tendem a responder mais completamente aos medicamentos antipsicóticos do que aos sintomas negativos<sup>[38]</sup>.

Os sintomas negativos incluem afeto embotado, abulia (falta de vontade), avolição (incapacidade psicológica ou neurológica de iniciar, manter ou concluir ações orientadas a objetivos), anedonia (falta de prazer), isolamento social e falta de desejo<sup>[39]</sup>. Os sintomas negativos podem ser conceitualmente divididos em sintomas negativos expressivos (como afeto embotado) e experienciais (como anedonia e avolição), com distinções potencialmente relevantes para o diagnóstico e tratamento<sup>[40]</sup>.

Ainda, a literatura aponta alguns sintomas cognitivos da doença, particularmente na atenção, velocidade de processamento, memória verbal e função executiva<sup>[41]</sup>. O comprometimento cognitivo é uma característica central que reduz a capacidade funcional e a qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia<sup>[42]</sup>. Em algumas vezes, esses pacientes também enfrentam comorbidades, como a depressão, ansiedade e o

transtorno do pânico, sendo este último associado a psicopatologia psicótica mais grave<sup>[43]</sup>.

### 2.1.3 Diagnóstico e tratamento da Esquizofrenia

O diagnóstico de esquizofrenia é baseado em critérios clínicos estabelecidos, incluindo a presença de sintomas psicóticos (alucinações, delírios, transtorno do pensamento) persistindo por pelo menos um mês, com duração total de sintomas de pelo menos seis meses<sup>[44]</sup>. Deve-se estabelecer exclusão de outras condições psiquiátricas com apresentação similar, como transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e transtornos por uso de substâncias<sup>[31]</sup>.

O diagnóstico inclui avaliações e escalas padronizadas, como a Escala de Síndrome Positiva e Negativa, a Escala para Avaliação de Sintomas Positivos e Negativos e a Impressão Clínica Global de Severidade<sup>[44]</sup>. A Escala de Síndrome Positiva e Negativa permite quantificação de sintomas positivos, negativos e psicopatologia geral, fornecendo medidas objetivas para monitorar progressão e resposta ao tratamento<sup>[45]</sup>. Outras formas de tratamento incluem: (i) alterações estruturais em neuroimagem, com redução de volume da substância cinzenta particularmente no córtex pré-frontal dorsolateral, região anterior do cíngulo e lobo temporal<sup>[46]</sup>; (ii) marcadores biológicos emergentes, como biomarcadores de estresse oxidativo<sup>[47]</sup>, e; (iii) microssacadas anormais identificadas em testes oftalmológicos<sup>[41]</sup>.

O diagnóstico precoce é essencial para melhorar resultados, mas atrasos são comuns devido à sobreposição de sintomas com fenômenos do desenvolvimento e outras condições psiquiátricas<sup>[44]</sup>. Entre pacientes com esquizofrenia, o atraso no diagnóstico médio é de aproximadamente 6,5 meses, com falta de conhecimento psiquiátrico e apoio social como fatores principais<sup>[45]</sup>.

Quanto ao tratamento, existem uma série de opções eficazes para tratamento de pessoas com esquizofrenia, como medicamentos, psicoeducação, intervenções familiares, terapia cognitivo-comportamental e reabilitação psicossocial<sup>[48]</sup>. Os antipsicóticos são o tratamento estabelecido para esquizofrenia aguda, reduzindo sintomas quando comparado ao placebo, sendo que clozapina, amisulprida, olanzapina e risperidona demonstram maior eficácia para tratamento da doença<sup>[49]</sup>.

## 2.2 ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Os medicamentos antipsicóticos representam uma proporção significativa dos custos de saúde de diversos países desenvolvidos<sup>[50]</sup>. Os antipsicóticos de segunda geração (ASG) surgiram na década de 1990 e são amplamente utilizados para o tratamento de esquizofrenia, distúrbio bipolar e outros transtornos mentais<sup>[51]</sup>. Segundo Brown, Campo-Soria e Bishop<sup>[51]</sup>, a prescrição médica desses medicamentos teve grande variação nas últimas décadas, tanto em prescrições conforme a bula quanto prescrições *off-label*.

Esses fármacos, também denominados atípicos, são disponibilizados no Brasil por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, distinguindo-se dos antipsicóticos típicos disponíveis na atenção básica, com protocolos que estabelecem critérios diagnósticos, algoritmos terapêuticos e mecanismos de monitoramento para uma farmacoterapia racional adaptada aos componentes biopsicossociais do paciente<sup>[52]</sup>. Esses protocolos visam mitigar riscos associados ao uso prolongado, como o desenvolvimento de diabetes mellitus em pacientes expostos cronicamente a esses fármacos, demandando monitoramento glicêmico rigoroso<sup>[53]</sup>.

A eficácia e tolerabilidade do tratamento antipsicótico pode afetar profundamente a adesão à terapia e à resposta clínica, com o risco de recidivas. Segundo Fabrazzo *et al*, os efeitos adversos também são uma causa frequente para o tratamento descontinuado, além da falta de insight, gravidade da doença e características do tratamento<sup>[54]</sup>. Estudos comparativos entre antipsicóticos de primeira e segunda geração indicam poucas diferenças em termos de eficácia geral, embora os atípicos apresentem menor incidência de efeitos extrapiramidais, mas maior associação com ganho de peso e riscos cardiometabólicos<sup>[55,56]</sup>. Esses riscos metabólicos, incluindo dislipidemia, resistência à insulina e maior propensão à síndrome metabólica, são particularmente pronunciados nos antipsicóticos de segunda geração em comparação aos de primeira, que se associam mais a sintomas extrapiramidais<sup>[32,53,57]</sup>.

Esses efeitos adversos metabólicos associados aos antipsicóticos de segunda geração, como sedação, hipotensão ortostática, anormalidades lipídicas e risco aumentado de diabetes tipo II, demandam monitoramento contínuo para otimizar a adesão terapêutica em longo prazo<sup>[58-60]</sup>. Ademais, a baixa adesão ao tratamento com antipsicóticos, frequentemente inferior a 40% em estudos multicêntricos, agrava a

eficácia parcial desses fármacos e eleva o risco de descontinuação crônica<sup>[61]</sup>. Essa descontinuação compromete a remissão sintomática prolongada necessária em transtornos mentais crônicos como a esquizofrenia, exacerbando morbimortalidade por complicações cardiovasculares associadas à síndrome metabólica<sup>[62,63]</sup>.

## 2.3 PERSISTÊNCIA E ADESÃO AO MEDICAMENTO

Apesar de frequentemente serem usados como sinônimos, adesão e persistência ao medicamento diferem conceitualmente, sendo a primeira relacionada à conformidade precisa com posologia e horários prescritos, enquanto a segunda refere-se à duração contínua do uso sem interrupções significativas ao longo do tempo<sup>[64,65]</sup>. Conceitualmente, a definição mais citada para adesão vem da OMS, que em 2003, através do relatório de Sabaté, definiu adesão como "a extensão em que o comportamento de uma pessoa – tomar medicação, seguir uma dieta e/ou executar mudanças de estilo de vida – corresponde às recomendações acordadas com um provedor de cuidados de saúde"<sup>[66–69]</sup>. Essa definição enfatiza a colaboração entre paciente e profissional de saúde, distanciando-se do termo "complacência", que implica obediência passiva do paciente<sup>[70]</sup>.

Vrijens e colaboradores, em um trabalho seminal de 2012, propuseram uma nova taxonomia para descrever e definir a adesão a medicamentos<sup>[71]</sup>. Esta taxonomia conceitualiza a adesão em três fases quantificáveis:

- **Iniciação:** O momento em que o paciente toma a primeira dose do medicamento.
- **Implementação:** A extensão em que o paciente toma a dose conforme prescrito, desde a iniciação até a descontinuação.
- **Descontinuação:** O término prematuro da terapia.

Essa abordagem busca trazer maior consistência e quantificação para a pesquisa em adesão, evitando a ambiguidade de termos e métodos anteriores<sup>[71]</sup>.

Enquanto a adesão se refere ao cumprimento do regime de dosagem em um dado momento, a persistência foca na continuidade do tratamento ao longo do tempo. Assim, persistência (também conhecida como continuidade) refere-se à duração contínua do uso do medicamento sem interrupções significativas ao longo do tempo<sup>[64,65]</sup>. Para condições crônicas como a esquizofrenia, a manutenção prolongada da terapia é crucial para prevenir recaídas e exacerbações sintomáticas, e sua ausência está

associada à descontinuação<sup>[64]</sup>. Na nova taxonomia de Vrijens et al., embora focada no conceito de adesão, de forma mais ampla, detalha fases intrinsecamente ligadas à persistência, sendo:

- Iniciação: O ato de tomar a primeira dose do medicamento.
- Implementação: A extensão em que o paciente toma o medicamento conforme prescrito desde a iniciação até a descontinuação.
- Descontinuação: O término prematuro da terapia<sup>[71]</sup>.

A fase de "descontinuação" nesta taxonomia é diretamente o oposto da persistência, e a "implementação" reflete a qualidade da adesão enquanto o paciente *persiste* no tratamento. A persistência seria, então, a ausência de descontinuação dentro de um período determinado. Essa estrutura proposta por Vrijens et al.<sup>[71]</sup> é amplamente aceita e trouxe maior consistência e quantificação para a pesquisa nesse campo.

Essa distinção conceitual é crucial para estudos epidemiológicos em esquizofrenia, pois a persistência enfatiza a manutenção prolongada da terapia, essencial para prevenir recaídas e exacerbações sintomáticas associadas à descontinuação<sup>[64]</sup>.

Medicamentos são a intervenção mais frequente quando se pensado no tratamento de uma doença. Seu sucesso vai além dos resultados de efetividade, dependendo diretamente do uso de acordo com o prescrito pelo profissional de saúde<sup>[72]</sup>. A literatura aponta que diversos são os fatores que influenciam a adesão ao tratamento farmacológico, incluindo a polifarmácia, as condições socioeconômicas do paciente, e a percepção subjetiva dos efeitos colaterais, os quais podem comprometer a persistência terapêutica em pacientes com esquizofrenia<sup>[53,69]</sup>.

## 2.4 O USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA SAÚDE

Apropriada pela cultura pop e retratada milhares de vezes em filmes, séries, livros e HQ, a IA vai além do *machine learning*, ou aprendizado de máquina, incluindo a robótica, a visão computacional, mineração de texto, entre outros (Figura 1).

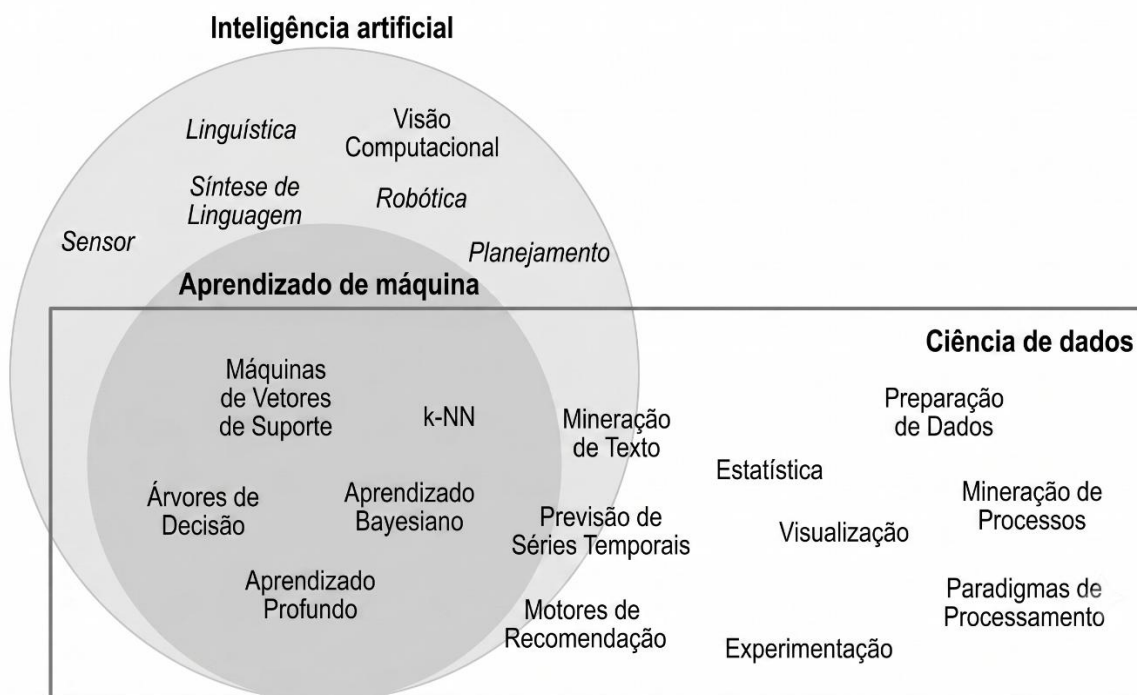


Figura 1: Diagrama sobre os principais métodos da Ciência de Dados, Machine Learning e Inteligência Artificial

Fonte: Adaptado de Kotu & Deshpande<sup>[73]</sup> (p. 3).

A Inteligência Artificial é um termo comumente utilizado para se referir a um campo da ciência que propõe fornecer a máquinas a capacidade de realizar atividades e funções que não buscam apenas compreender, mas pretendem construir entidades inteligentes a partir da lógica, planejamento, aprendizado e percepção das máquinas<sup>[74,75]</sup>. Apesar de ser um dos campos mais recente em ciência e engenharia<sup>[74]</sup>, suas bases surgiram há milhares de anos, com fundamentos que permeiam a filosofia, linguística, psicologia e biologia, como o questionamento “o que é inteligência?”<sup>[76]</sup>.

Historicamente, as bases da inteligência artificial datam da Grécia Antiga, quando Aristóteles (384 a 322 a.C.) escreveu sobre lógica, em especial sua teoria do *syllogismos*<sup>[76,77]</sup>. Segundo Aristóteles:

[...] uma vez que certas coisas tenham sido supostas, algo distinto do que foi suposto resulta por necessidade, devido às suposições como tais (*Analíticos Anteriores* I.2, 24b18-20)<sup>[77]</sup>

A lógica de Aristóteles deu origem ao que conhecemos de sistemas para raciocínios lógicos, expandida posteriormente por diversos filósofos e matemáticos<sup>[76]</sup>.

Alguns exemplos foram Peter Abelard, filósofo francês que escreveu *Dialectica*, um tratado de lógica; Gottfried Leibniz, matemático e filósofo alemão que teve a idéia de desenvolver uma linguagem matemática universal para raciocínio lógico; George Boole, matemático inglês que desenvolveu a lógica booleana e o sistema lógico utilizado em lógicas proposicional e dos predicados; além de Charles Babbage, engenheiro e matemático inglês que inventou o primeiro computador, conhecido como a máquina analítica<sup>[76]</sup>. Todo o progresso no campo dos sistemas lógicos permitiu a criação de um computador digital, ferramenta essencial para o desenvolvimento da inteligência artificial.

No início, a IA era utilizada para resolver problemas baseados em um dado domínio codificado por regras lógicas. Esse domínio era definido a partir de conhecimentos de especialistas, que buscavam regras em comum para a tomada de decisão. Após as entrevistas com esses especialistas e definição das regras lógicas, eram desenvolvidos softwares, conhecidos como Sistemas Especialistas ou Sistemas Baseados em Conhecimento. Na saúde, os sistemas baseados em conhecimentos eram amplamente utilizados, desde o início, por possuir resoluções, por vezes, sistêmicas e pré-definidas<sup>[78]</sup>.

Do início da inteligência artificial até os dias de hoje muito se desenvolveu no campo da ciência de dados. Além de problemas mais complexos, a capacidade computacional atual permitiu que milhares de dados fossem armazenados, tratados e analisados em tempo recorde, sem necessitar da aquisição de conhecimentos humanos para dedução de regras lógicas<sup>[79]</sup>.

Na última década, a IA generativa se mostrou como uma opção para resoluções de problemas complexos do mundo real, sendo uma IA de fácil acesso à população. A IA generativa pode ser entendida como “sistemas de inteligência artificial com a capacidade de criar texto, imagens ou outras formas de mídia através da utilização de modelos gerativos”<sup>[80]</sup>. A IA generativa utiliza da própria compreensão de padrões e estruturas para gerar novos dados com características semelhantes. E apesar do grande avanço da IA generativa, destaca-se que esta não será objeto dessa Tese de Doutorado.

A seguir, descreve-se brevemente o que é e como surgiu a IA, além de abordar como alcançou o status de relevante a qualquer tarefa intelectual<sup>[74]</sup>.

### 2.4.1 O que é Inteligência Artificial?

Ao longo dos anos, as definições de IA passaram por várias abordagens. Segundo Russel & Norvig, as definições de inteligência artificial podem ser agrupadas em quatro categorias dispostas em duas dimensões: pensamento e raciocínio<sup>[74]</sup>. O primeiro – parte de uma ciência empírica, de hipóteses e experiências – é relacionado ao desempenho humano, enquanto o segundo – parte da combinação da matemática e da engenharia – é relacionado ao “conceito ideal de inteligência, chamado de racionalidade”, ou seja, um sistema que acerta ao que lhe é ensinado<sup>[74]</sup>.

Uma abordagem centrada nos seres humanos deve ser em parte uma ciência empírica, envolvendo hipóteses e confirmação experimental. Uma abordagem racionalista envolve uma combinação de matemática e engenharia. (*Inteligência artificial*, p. 25)<sup>[74]</sup>

Como em outros campos da ciência, a definição a ser abordada depende da finalidade do sistema inteligente criado. As diferentes abordagens da IA se desacreditam e complementam ao mesmo tempo, conforme descrito por Russel & Norvig<sup>[74]</sup>. A inteligência pode pensar como um humano; agir como um humano; pensar racionalmente, e; agir racionalmente (Figura 2).

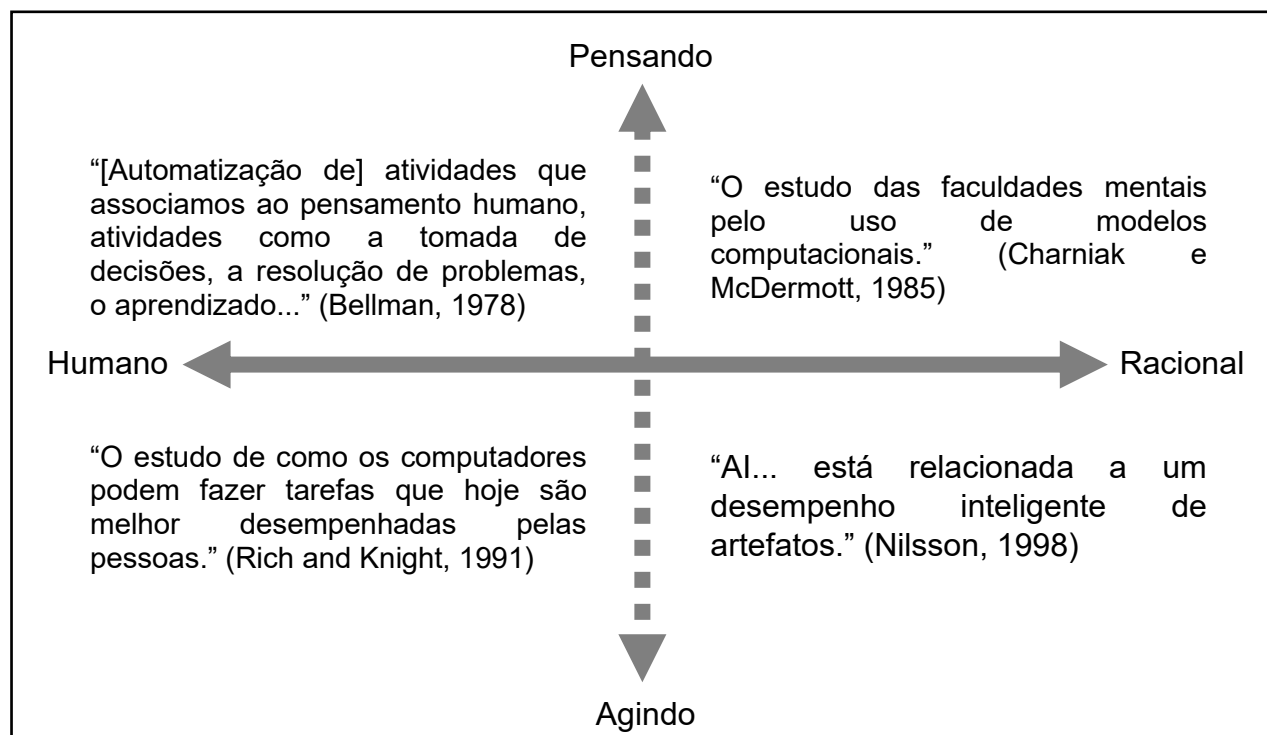


Figura 2: Definições e abordagens da Inteligência Artificial

Fonte: Adaptado de Russel & Norvig<sup>[74]</sup>.

#### 2.4.1.1 Pensar como um humano

Ao contrário do que acontece em ficções científicas, para que uma máquina pense como um humano é preciso que ela aprenda a pensar como um. Porém, como podemos determinar *como* os seres humanos pensam?

Para Russel & Norving<sup>[74]</sup>, existem três formas de penetrar os verdadeiros componentes da mente humana, sendo eles:

“através da introspecção — procurando captar nossos próprios pensamentos à medida que eles se desenvolvem — através de experimentos psicológicos — observando uma pessoa em ação; e através de imagens cerebrais, observando o cérebro em ação”. (p. 26)

No campo científico, a ciência cognitiva tenta entender o pensamento humano. Através da investigação experimental em psicologia, a ciência cognitiva reúne modelos computacionais baseados em IA para delimitar teorias acerca do funcionamento da mente humana<sup>[74]</sup>. Quando a máquina aprende a pensar como humano, o principal é compreender e comparar os passos entre raciocínio lógico da máquina e de indivíduos resolvendo os mesmos problemas<sup>[74,81]</sup>. Podemos exemplificar o pensar como um ser humano um software inteligente que aprendeu a tomar uma decisão baseada nos conhecimentos de um especialista<sup>[81]</sup>.

#### 2.4.1.2 Agir como um humano

Nesta abordagem, admite-se que a máquina desenvolva capacidades que permitem a comunicação entre seres vivos e máquinas, o raciocínio automatizado para utilizar o conhecimento armazenado de forma a responder perguntas realizadas e tirar conclusões próprias, além da habilidade de aprender novos temas e extrapolá-los os padrões aprendidos para novas circunstâncias cotidianas<sup>[74]</sup>. Seria, neste sentido, uma máquina capaz de executar funções que exigem inteligência quando executadas por pessoas<sup>[81]</sup>. Para determinar se uma máquina pode agir como um ser humano, é preciso que a mesma passe pelo teste de Turing, proposto por Alan Turing (1950)<sup>[74,75,81]</sup>. De maneira simplista, o método consiste em um investigador humano conseguir determinar se o respondente é humano ou uma máquina a partir de respostas escritas às perguntas realizadas ou, em um teste total, a partir de um sinal de vídeo<sup>[74]</sup>.

Devido ao fascínio sobre o *agir como humano*, comumente robôs são retratados como seres detentores de inteligência em obras de ficções científicas, tanto literárias quanto cinematográficas. Apenas o escritor russo-americano Isaac Asimov (1920-1992),

considerado um dos principais autores no campo da ficção científica, escreveu mais de 500 publicações (incluindo livros e textos acadêmicos), sendo a maioria romances que abordavam as contradições existentes em uma sociedade entre humanos e robôs, permeando questões existenciais e éticas do ponto de vista do *eu* robótico. Após seu mergulho no campo científico, Asimov determinou três leis da robótica: (i) um robô não pode ferir um ser humano ou, por inação, permitir que um ser humano sofra algum mal; (ii) um robô deve obedecer às ordens que lhe sejam dadas por seres humanos, exceto nos casos em que entrem em conflito com a Primeira Lei; (iii) um robô deve proteger a própria existência, desde que tal proteção não entre em conflito com a Primeira ou Segunda Leis<sup>[74]</sup>.

#### 2.4.1.3 Pensar racionalmente

Na abordagem oposta ao modelo *humano*, o pensar racional se baseia nos silogismos e nos processos de raciocínio irrefutável<sup>[74]</sup>. É baseado em padrões para estruturas de argumentos lógicos, resultando em conclusões corretas se receberem premissas corretas: se Ana é humana; todos os humanos são quadrúpedes; então Ana é quadrúpede.

Amplamente difundido durante o século XIX, o sistema lógico ocupou espaço considerável nos programas *inteligentes*. Qualquer problema que apresentasse soluções lógicas poderia ser resolvido<sup>[74]</sup>. Entretanto, começaram a surgir obstáculos quanto ao pensar racionalmente. Primeiro, alguns campos do conhecimento não se enquadram na tradição logicista, não sendo possível, assim, sua solução em um sistema lógico. Segundo, para que um computador aprenda a resolver um problema, é preciso que apresente a resolução do mesmo “na prática”. Segundo Russel & Norving<sup>[74]</sup>:

Até mesmo problemas com apenas algumas centenas de fatos podem esgotar os recursos computacionais de qualquer computador, a menos que ele tenha alguma orientação sobre as etapas de raciocínio que deve tentar primeiro. (p. 27).

#### 2.4.1.4 Agir racionalmente

Por fim, na abordagem do agir racional a máquina deve agir para alcançar o melhor resultado esperado<sup>[74]</sup>.

Ela parte da premissa da realização de premissas corretas (pensar racional), “porque uma das formas de agir racionalmente é raciocinar de modo lógico até a

conclusão de que dada ação alcançará as metas pretendidas” (p. 28)<sup>[74]</sup>. Contudo, o modo lógico não representa toda a racionalidade, sendo esperado que a máquina some outros modos de agir racionalmente à tomada de decisão, representando a união entre conhecimento e raciocínio<sup>[74]</sup>. O agir racional é mais acessível ao desenvolvimento científico do que estratégias que consideram o *agir como um homem*, pois estas se baseiam no comportamento ou no pensamento humano, intangíveis<sup>[74]</sup>.

### 2.4.2 A história da Inteligência Artificial

As primeiras ações no campo da IA surgiram entre as décadas de 1940 e 1950<sup>[81,82]</sup>. O primeiro trabalho reconhecido como Inteligência Artificial foi realizado em 1943 pela dupla McCulloch e Pitts ao formularem um modelo de neurônios artificiais. No modelo proposto, os autores se basearam na fisiologia básica e na função dos neurônios cerebrais (ao qual se inspiraram para nomear sua criação), na lógica proposicional criada por Russel e Whitehead, e na teoria de Turing. Para McCulloch e Pitts, qualquer função computacional poderia ser calculada pelo modelo de neurônios artificiais, uma vez que ao conectá-los em uma rede neural, todos os conectivos lógicos poderiam ser implementados em estruturas de redes simples<sup>[74]</sup>.

O ano de 1950 marcou de vez a história da Inteligência Artificial. Primeiro, foi construído o inovador computador de rede neural. Dois estudantes de Harvard, Marcin Minsky e Dean Edmonds, criaram o SNARC, computador que utilizava 3.000 válvulas eletrônicas e um mecanismo de piloto automático utilizado de um avião bombardeiro B-24<sup>a</sup>, simulando uma rede de 40 neurônios<sup>[74]</sup>. Pouco tempo depois, Alan Turing publica um dos seus trabalhos mais importantes, o artigo “Computing Machinery and Intelligence”. Tal artigo marcou a carreira do matemático ao apresentar o teste de Turing, os conceitos de aprendizado de máquina, algoritmos genéticos e algoritmos de reforço<sup>[74]</sup>.

O impacto do matemático britânico na Inteligência Artificial é inegável, repercutindo até os dias atuais. Durante a Segunda Guerra Mundial, os países Aliados tentavam interceptar mensagens da Alemanha nazista, sem sucesso. Criptografada pela *Enigma machine*, as mensagens variavam desde relatórios situacionais detalhados

---

<sup>a</sup> O Consolidated B-24 Liberator foi o bombardeiro norte-americano de maior produção durante a Segunda Guerra Mundial, sendo utilizado amplamente pelos Aliados durante a guerra

preparados pelos generais nas linhas de frente da batalha, até boletins meteorológicos ou inventários de um navio de abastecimento<sup>[83]</sup>. Turing teve um papel fundamental ao estabelecer um método estatístico capaz de otimizar o processo de descryptografia, detalhando todo o processo no artigo “The Applications of Probability to Cryptography e Paper on Statistics of Repetitions”<sup>[83]</sup>.

Ainda durante a Segunda Guerra Mundial surgiram os cômputos, computadores capazes de realizar cálculos complexos, utilizados principalmente no campo militar e científico<sup>[82]</sup>. Após inúmeras tentativas de igualar o computador à inteligência humana, surgiram computadores mais potentes e com maior capacidade analítica, expandindo seu uso para além do campo militar, sendo utilizado comercialmente por empresas e indústrias, além da ampliação escalonaria em universidades e instituições de ensino e pesquisa<sup>[81,82]</sup>. Com o advento dos computadores e softwares que se propunham a jogar xadrez ou a traduzir uma linguagem humana para outra<sup>[76]</sup>, a discussão sobre a IA em ambiente acadêmico não demorou a acontecer.

Em 1956, John McCarthy, após concluir seu PhD e ser admitido na *Darmouth College* como professor, se uniu a três pesquisadores para realizar a primeira conferência sobre *Inteligência Artificial* – expressão criada por McCarthy para expressar “um tipo de inteligência construída pelo homem para dotar máquinas de comportamentos inteligentes” (p. 1)<sup>[82]</sup>. Juntos, McCarthy, Marvin Minsky, Claude Shannon e Nathaniel Rochester, convidaram pesquisadores dos Estados Unidos para discutir a teoria de autômatos, redes neurais e estudos da inteligência<sup>[74]</sup>. Durante dois meses, dez pesquisadores das mais renomadas instituições de ensino e pesquisa dos estados unidos trocaram experiências sobre programas inteligentes. Apesar de não trazer nenhuma novidade, o Seminário de Dartmouth foi ponto essencial para definir os preceitos básicos da IA<sup>[74]</sup>. Primeiro, ficou evidente que se tratava de uma nova área de conhecimento. A Inteligência Artificial congrega ideais de faculdades humanas, como linguagem, criatividade e autoaperfeiçoamento, enquanto as teorias existentes se limitavam as faculdades exatas<sup>[74]</sup>. Segundo, o Seminário de Dartmouth trouxe à luz de que, embora relacionada à teoria de controle, à pesquisa operacional e à teoria de decisão, a IA era o único campo claramente ligado à Ciência da Computação, sendo o único, também, que pretendia construir máquinas autônomas em ambientes complexos e mutáveis<sup>[74]</sup>.

Os anos subsequentes misturaram a empolgação inicial sobre o novo campo de ciência com elevadas expectativas sobre sua contribuição para a sociedade. Considerando a baixa capacidade tecnológica, o campo da IA conseguiu surpreender com algumas soluções inteligentes, como o *General Problem Solver* (GPS), programa que imitava reações humanas na resolução de problemas – ou seja, “pensando de forma humana”<sup>[74]</sup>. De forma semelhante, a *International Business Machines Corporation* (IBM) produzia seus primeiros programas de IA durante os anos 50, como o jogo de damas em 1952 e o *Geometry Theorem Prover*, de 1959. Entretanto, logo se constatou que computadores só poderiam realizar atividades para os quais foram programados<sup>[74]</sup>.

Em 1958, McCarthy, agora no *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), marcava de vez seu nome na história da Inteligência Artificial, instituindo três pontos fundamentais para o campo. Primeiro, McCarthy definiu a primeira linguagem dominante da IA, a Lisp. Tal feito foi tão marcante, que a linguagem Lisp dominou o campo da programação por 30 anos<sup>[74]</sup>. A linguagem tornava a programação compartilhável e reproduzível, uma vez que instituíam um padrão linguístico para comandos essenciais da programação. Entretanto, o avanço da linguagem ainda esbarrava nas limitações de recursos existentes à época. A partir da adversidade enfrentada, McCarthy, juntamente com outros pesquisadores do MIT, criaram o compartilhamento de tempo (*time sharing*)<sup>[74]</sup>. A ferramenta permitia que um usuário de um computador “se comportasse como se estivesse no controle exclusivo de um computador, não necessariamente idêntico à máquina na qual o sistema operacional está sendo executado” (p. 1)<sup>[84]</sup>. Por fim, McCarthy publicou o artigo *Programs with common sense* descrevendo o software hipotético *Advice Taker*, considerado o primeiro sistema de IA completo<sup>[74]</sup>.

O *Advice Taker* foi projetado para buscar soluções para problemas, como outros criado anteriormente. Contudo, de diferente, o novo software tinha por objetivo incorporar ao seu banco de soluções o conhecimento geral de diversos locais, não apenas de especialistas específicos. Segundo Russel & Norving<sup>[74]</sup>:

“McCarthy mostrou que alguns axiomas simples permitiriam ao programa gerar um plano para dirigir até o aeroporto e embarcar em um avião. O programa também foi criado de forma a poder aceitar novos axiomas no curso normal de operação, permitindo assim que adquirisse competência em novas áreas sem ser reprogramado” (p. 17)

O software permitia, assim, a incorporação de princípios e conceitos gerais de diversas áreas do conhecimento e do raciocínio lógico, sendo possível sua utilização em

diversos campos científicos e de conhecimentos formais, agindo como agentes de resolução de um problema, manipulando os processos dedutivos desses agentes. Todavia, as limitações do uso da IA logo começaram a ficar em evidência, atrasando o avanço do campo científico pelos próximos anos<sup>[74]</sup>.

A problemática surge quando modelos baseados em sistemas lógicos eram testados em situações complexas. As manipulações sintáticas simples não conseguiam responder assuntos que exigiam conhecimento profundo sobre o tema. Até então, existia-se a premissa que problemas complexos dependeriam apenas de maior capacidade hardware dos computadores, ignorando o desenvolvimento de uma complexidade computacional – teorizada anos depois. “O fato de um programa poder encontrar uma solução em princípio não significa que o programa contenha quaisquer dos mecanismos necessários para encontrá-la na prática” (p. 19)<sup>[74]</sup>. Devido suas limitações, classificou-se como “métodos fracos” os softwares desenvolvidos na primeira década da inteligência Artificial<sup>[74]</sup>.

Os métodos fortes, ao contrário, buscavam ampliar a rede de conhecimento de um domínio específico, permitindo maiores conexões lógicas e o desenvolvimento de um raciocínio semelhante à de um especialista. De certa forma, “para resolver problemas difíceis, é preciso já saber a resposta”, conhecendo todas as possibilidades consistentes para a resolução do problema, (p. 20)<sup>[74]</sup>. Assim, em 1969 surge o primeiro software que utilizava um sistema de conhecimento intensivo, o DENDRAL. Sistemas de conhecimento intensivo utilizam de um grande número de regras de um propósito específico. A descoberta foi tão importante que levou pesquisadores a investigar se um sistema especialista poderia ser utilizado em outras áreas do conhecimento humano<sup>[74]</sup>.

A primeira área a ser investigada foi a área médica, em especial em sistemas diagnósticos. Duas diferenças foram primordiais para o sucesso das predições no campo da saúde: primeiro, programadores abandonaram o uso de um modelo teórico geral para explicar as regras utilizadas, obtendo-as a partir de extensas entrevistas com médicos especialistas; segundo, incorporaram ao modelo utilizado um cálculo de incerteza chamado fator de certeza, de forma a refletir as incertezas associadas ao conhecimento médico<sup>[74]</sup>. Assim, surge o MYCIN com o objetivo de diagnosticar infecções sanguíneas.

Nos anos seguintes, o uso de algoritmos, heurísticas e metodologias baseados em como o cérebro humano resolve problemas possibilitou o desenvolvimento de

sistemas computacionais cada vez mais úteis<sup>[76]</sup>. Todos os avanços no âmbito da Inteligência Artificial fizeram com que a área se tornasse uma Ciência, dotando-se de experimentos científicos rigorosos e reprodutíveis<sup>[74]</sup>. Em pouco tempo, sistemas especialistas eram comercializados, e diversos países passaram a incentivar projetos e pesquisas no âmbito da Inteligência Artificial, como o Japão e os EUA<sup>[74]</sup>. Durante a década de 1980, as redes neurais, descobertas em 1969, voltaram à tona, sendo utilizado para a resolução de problemas de aprendizado tanto no âmbito da Ciência da Computação quanto na Psicologia<sup>[74]</sup>.

E apesar de ter sua importância durante o século XX, foi com o advento da internet no século XXI que a IA tomou um protagonismo indiscutível na história contemporânea, estando presente desde aplicações cotidianas, como o reconhecimento de voz em smartphones e filtros de spam em e-mails, até atividades de planejamento autônomo de bordo utilizado pela NASA. No campo da saúde, a IA vem sendo amplamente utilizada para diagnósticos por imagem, gerenciamento de recursos, incluindo recursos humanos, além de diversos *chatbots* para triagem e apoio a decisão clínica<sup>[73,85,86]</sup>.

### 2.4.3 Modelos de Classificação Supervisionado de Machine Learning

O *Machine Learning* é uma disciplina que faz uso de métodos da Inteligência Artificial associados à Ciência de Dados. Especificamente, o ML utiliza de procedimentos e algoritmos para identificar padrões, agrupamentos ou tendências<sup>[87]</sup>. Algoritmos de ML provenientes de uma função de um conjunto de dados rotulados são característicos de técnicas supervisionadas. De maneira simplista, se o rótulo for um conjunto de valores nominais, serão utilizadas técnicas de classificação; se o rótulo contiver um conjunto infinito e ordenado de valores, utiliza-se de técnicas de regressão<sup>[88]</sup>. Segundo Faceli *et al.* <sup>[88]</sup>:

“Uma definição formal seria, dado um conjunto de observações de pares  $D = \{(x_i, f(x_i)), i = 1, \dots, n\}$ , em que  $f$  representa uma função desconhecida, um algoritmo de AM preditivo aprende uma aproximação  $\hat{f}$  da função desconhecida  $f$ . Essa função aproximada,  $\hat{f}$ , permite estimar o valor de  $f$  para novas observações de  $x$ .

De acordo com a natureza de  $f$ , é comum distinguir duas possíveis situações:

- Classificação:  $y_i = f(x_i) \in \{c_1, \dots, c_m\}$ , ou seja,  $f(x_i)$  assume valores em um conjunto discreto, não ordenado;

- Regressão:  $y_i = f(x_i) \in \mathfrak{R}$ , ou seja,  $f(x_i)$  assume valores em um conjunto infinito e ordenado de valores” (p. 49)

Um modelo de aprendizado supervisionado é composto por diversos interligados, sendo eles de preparação do banco de dados, seleção aleatória do conjunto de treinamento e do conjunto de teste, pré-processamento (seleção de variáveis, normalização e dimensionamento), aprendizado e seleção de modelos com os dados do treinamento, otimização de parâmetros, pós-processamento (avaliação de performance e seleção de modelo) e seleção de modelo final para o conjunto de dados de teste. (Figura 3).

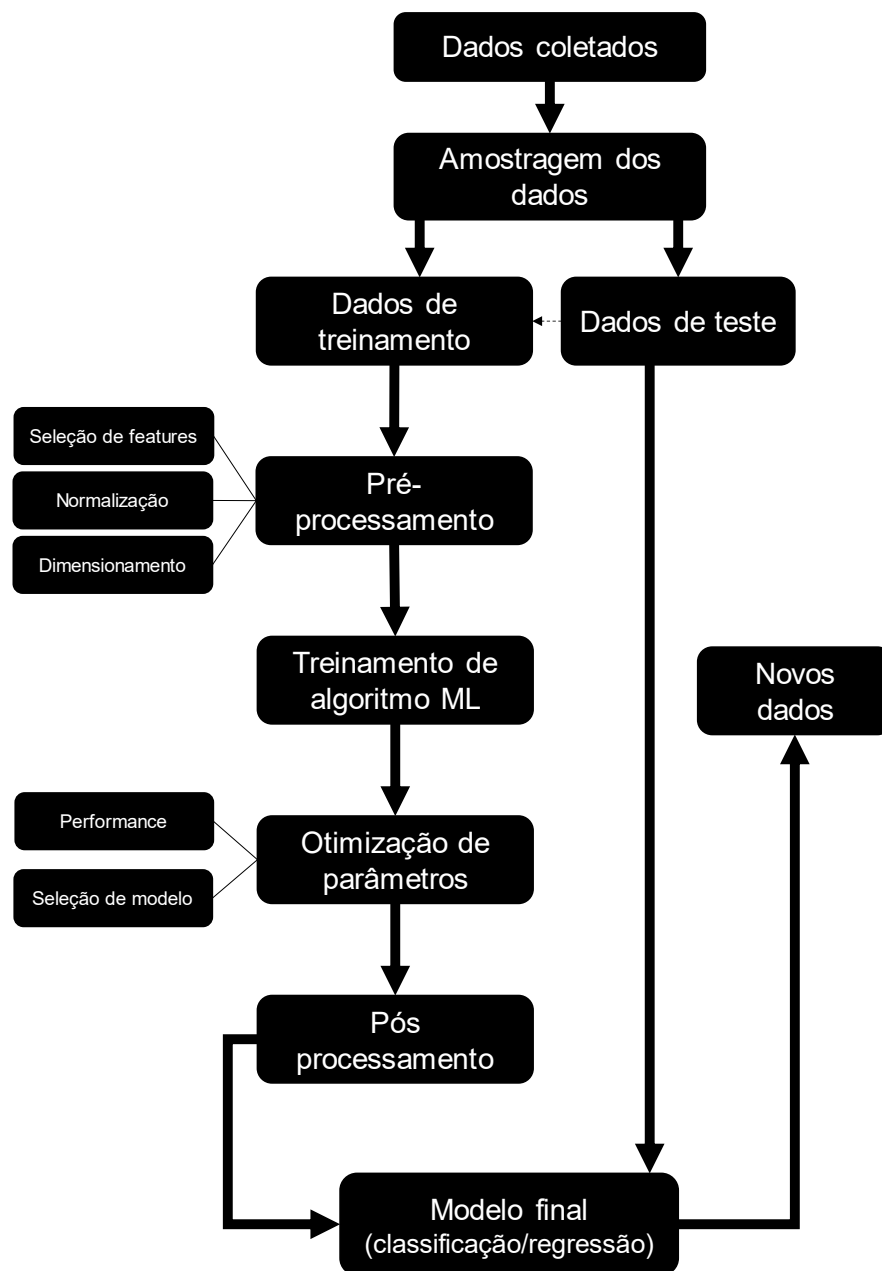


Figura 3: Processos básicos para aprendizado supervisionado de máquina

Fonte: Adaptado de Painuli et al<sup>[86]</sup>

#### 2.4.3.1 Logistic regression

Modelos de regressão linear são amplamente utilizados em métodos estatísticos aplicados à saúde. Segundo Russell & Norvig<sup>[74]</sup>, a regressão logística é caracterizada como um processo de ajuste de pesos de um modelo, de forma a minimizar a perda do conjunto de dados. O modelo utiliza um registro de probabilidades como variável dependente, prevendo a probabilidade de ocorrência de um evento binário (1,0). Matematicamente<sup>[89]</sup>:

$$P(Y_i = 1|X_i = v) = \frac{e^{(a+bX_i)}}{[1 + e^{(a+bX_i)}]}$$

Onde:

$P(Y_i = 1|X_i = v)$  representa a probabilidade do que desejamos calcular

$e$  representa o expoente (ou inverso do logaritmo natural)

$a$  representa o intercepto

$b$  representa o coeficiente

$X_i$  representa o valor da variável preditora

De forma conjunta, tem-se:

- Multiplicar o coeficiente da variável ( $x$ ) pelo valor do preditor ( $b$ ) e somar o intercepto ( $a$ ) a esse produto.
- Calcular o expoente desse produto ( $e^{(a+bX_i)}$ ).
- Dividir esse expoente pela soma desse expoente e do número 1 (certificando-se de que a soma seja calculada antes da divisão).

#### 2.4.3.2 Decision tree

A árvore de decisão é uma função que, a partir de um vetor de valores atribuídos, retorna a um valor de saída único<sup>[74]</sup>. De forma metafórica, essa decisão é realizada a partir de uma sequência de testes, iniciando na raiz da árvore, seguindo por um ramo apropriado até que a folha seja alcançada. Nada nó na árvore corresponde a um teste do valor de um atributo de entrada (Figura 4).

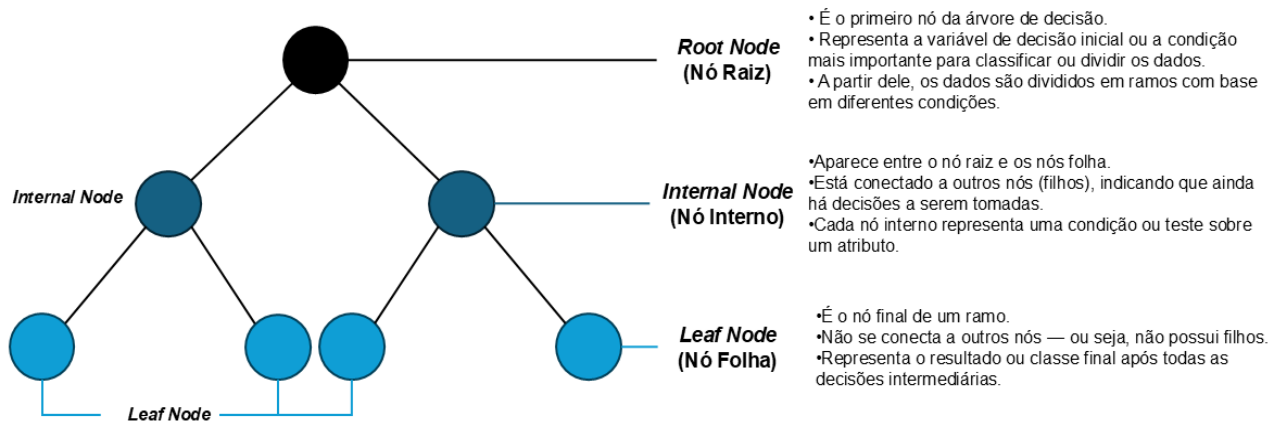


Figura 4: Exemplo de uma árvore de decisão

Fonte: Adaptado de Singh<sup>[90]</sup>

Nos métodos supervisionados de ML, o algoritmo de aprendizado da árvore de decisão seleciona o atributo com mais alta importância<sup>[74]</sup>. Usando o que chamamos de entropia, é possível medir a importância da informação. Conceitualmente, entropia é uma forma de medir a incerteza de uma variável aleatória, sendo que quanto mais informação, menor a entropia. Utilizando o exemplo de Russell & Norvig<sup>[74]</sup>, uma moeda tem a mesma chance de sair cara ou coroa quando lançada. Nesse caso, isso corresponde a “1 *bit*” de entropia. Por sua vez, se a moeda apresenta alguma alteração e apresenta o resultado coroa em 99% dos casos que é lançada, o valor de *bit* é reduzido. Matematicamente:

$$\text{Entropia: } H(V) = \sum_K P(v_k) \log_2 \frac{1}{P(v_k)} = - \sum_k P(v_k) \log_2 P(v_k)$$

Aplicando ao exemplo da moeda (*m*), podemos dizer que a entropia da moeda normal é de:  $H(m) = -(0,5 \log_2 0,5 + 0,5 \log_2 0,5) = 1 \text{ bit}$ . Entretanto, se a moeda for alterada (*alt*) para dar 99% de coroa ao ser lançada, tem-se a entropia de:  $H(alt) = -(0,99 \log_2 0,99 + 0,01 \log_2 0,01) = 0,08 \text{ bit}$ .

Aplicando esse exemplo no modelo de ML da árvore de decisão, teremos um conjunto de treino que contém  $p$  exemplos positivos e  $n$  exemplos negativos. Assim,

considerando todo o conjunto, tem-se a entropia da variável de saída de  $H(saída) = B\left(\frac{p}{p+n}\right)$ .

#### 2.4.3.3 Random forest

O modelo de *Random forest* (floresta aleatória) se diferencia de outros modelos de árvores de decisão por reduzir as chances de correlação entre as árvores agregadas<sup>[74]</sup>. O objetivo é variar, de forma aleatória, as escolhas dos atributos. Para tal, em cada divisão na construção de uma árvore (para cada nó), são selecionados atributos a partir de amostragem aleatória, sendo calculado em qual desses atributos é gerado o mais ganho de informação<sup>[74]</sup>.

Se existirem  $n$  atributos, por padrão a divisão escolheria aleatoriamente  $\sqrt{n}$  atributos a serem considerados em problemas de classificação (ou  $n/3$  em problemas de regressão)<sup>[74]</sup>. Matematicamente<sup>[91]</sup>:

$$\hat{y}_{rf}(x) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \hat{y}_b^*(x)$$

Onde:

$\hat{y}_b^*$  representa a resposta predita pela  $b$ -ésima árvore *Random forest*.

$\hat{G}_b(x)$  representa a predição da  $b$ -ésima árvore *Random forest*, correspondente a determinada classe da resposta de interesse.

#### 2.4.3.4 Gradient boosting

O método *Gradient boosting* (gradiente aprimorado) pode ser aplicado a diversos algoritmos. Contudo, é frequente sua utilização em conjunto à árvore de decisão, em especial os com poucas divisões (profundidade reduzida), onde cada nova árvore tenta corrigir os erros cometidos anteriormente, atualizando os parâmetros da próxima árvore<sup>[91]</sup>.

Normalmente, o *Gradient boosting* apresenta dois hiperparâmetros, sendo a profundidade da árvore e o número de interações –  $m$  – diretamente relacionado ao número de árvores<sup>[91]</sup>.

Matematicamente:

$$\hat{f}_M = \sum_{m=1}^M T(x; \theta_m)$$

Tal que  $\theta_m = \{R_{jm}, \gamma_{jm}\}_1^{J_m}$ .

#### 2.4.3.5 Extreme Gradient Boosting

O método *Extreme Gradient Boosting* (XGBoost), é uma implementação eficiente e escalável do *gradient boosting*. É comumente utilizado para aplicações em grande escala na indústria, para problemas com bilhões de exemplos<sup>[74]</sup>. O método utiliza técnicas como pré-poda, paralelização de árvores, “organizando cuidadosamente a memória para evitar perdas de cache e permitindo a computação paralela em múltiplas máquinas”<sup>[74]</sup>.

#### 2.4.3.6 Support Vector Machine

O modelo *Support Vector Machine* (em tradução livre, Máquina de Vetores de Suporte) é uma abordagem comumente utilizada em modelos em que não existem conhecimentos prévios especializados sobre um domínio, em especial para lidar com tarefas de classificação linear e não linear<sup>[74,92]</sup>. Quando os dados não são lineares, as funções de kernel são utilizadas para permitir a separação dos dados ao transformá-los em um espaço de maior dimensão<sup>[92]</sup>.

Matematicamente, o método pode ser representado como:

$$wx + b = 0$$

Onde:

$w$  é o vetor de peso

$x$  é o vetor de entrada

$b$  é o termo de viés.

Ainda, é preciso calcular a margem, ou a distância máxima entre as classes<sup>[92]</sup>, podendo ser representada pela fórmula:

$$(wx_i + b)y_j \geq a$$

A seguir, a margem é maximizada, sendo representada como:

$$\max \gamma = a / \|w\|$$

#### 2.4.3.7 K-Nearest Neighbors

O método *K-Nearest Neighbors* (KNN; em tradução livre K-Vizinhos Mais Próximos) realiza a classificação das observações a partir das observações mais próximas identificadas no conjunto de treinamento. Essa proximidade é, em geral, determinada por distâncias, sendo identificado por meio de vários métodos estatísticos, como a distância de Minkowski, a distância Hamming, e a distância de Mahalanobis, por exemplo<sup>[74]</sup>.

Nos problemas de classificação, o rótulo de classe atribuído a um ponto de dados é determinado com base na frequência com que ele aparece entre os vizinhos; ou seja, pela classe mais comum ao redor daquele ponto. Esse processo é frequentemente chamado de "votação majoritária" na literatura<sup>[93]</sup>.

Embora o KNN seja um dos primeiros algoritmos que se aprende na Ciência de dados, ele não é mais tão utilizado. Isso porque o algoritmo KNN é conhecido como um "modelo de aprendizado preguiçoso"<sup>[93]</sup>. Isso significa que ele não realiza um treinamento propriamente dito, comprometendo o desempenho geral do modelo. Em vez de aprender padrões antecipadamente, o KNN simplesmente armazena os dados de treinamento e só realiza os cálculos necessários no momento em que precisa fazer uma previsão.

Matematicamente, o KNN pode ser descrito como uma regressão linear entre os vizinhos mais próximos ao ponto  $x_q$ <sup>[93]</sup>. Para encontrar o conjunto de vizinhos mais próximos, tem-se:

$$VP(k, x_q)$$

Conforme relatado anteriormente, pode-se utilizar de diversos métodos para identificar a distância entre o ponto de consulta e os outros pontos de dados. Por padrão, o algoritmo `KNeighborsClassifier` (da biblioteca `sklearning`) utiliza a distância de Minkowski.

Matematicamente:

$$\text{Distância de Minkowski} = \left( \sum_{i=1}^n |x_i - y_i| \right)^{1/p}$$

## 3. OBJETIVOS

### 3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar evidências sobre usos da inteligência artificial para apoiar no tratamento farmacológico de esquizofrenia e desenvolver e validar modelos de algoritmos de machine learning para a predição da persistência farmacológica na esquizofrenia visando contribuir para políticas de saúde digital na saúde mental do sistema único de saúde.

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as evidências disponíveis sobre modelos baseados em Inteligência Artificial para apoiar no tratamento farmacológico de esquizofrenia;
- Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico da amostra de indivíduos com esquizofrenia atendidos pelo SUS, identificando as taxas de persistência ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração em 12 e 24 meses;
- Identificar e selecionar os preditores mais relevantes para a descontinuação do tratamento, integrando variáveis individuais (clínicas e demográficas) e variáveis contextuais socioeconômicas, como o Índice de Gini;
- Desenvolver e treinar algoritmos de aprendizado de máquina supervisionado (incluindo Regressão Logística, Random Forest, *XGBoost*, entre outros) para a classificação do risco de não persistência terapêutica;
- Avaliar e comparar a performance dos modelos propostos, utilizando métricas de desempenho como a Área Sob a Curva ROC, acurácia, sensibilidade e especificidade, visando identificar o modelo de maior utilidade clínica;
- Analisar o impacto da incorporação de dados contextuais na capacidade discriminativa dos modelos, discutindo como determinantes sociais influenciam a precisão das predições no cenário da saúde pública brasileira;

Elaborar recomendações para políticas públicas voltadas à saúde mental e à estratégia de saúde digital, com foco na implementação de ferramentas de estratificação de risco na Rede de Atenção Psicossocial.

## 4. MÉTODO

Para o alcance dos objetivos foram utilizadas duas etapas metodológicas, sendo:

- (i) Revisão sistemática, segundo as diretrizes do *Joanna Briggs Institute - JBI Manual for Evidence Synthesis*<sup>[94]</sup>;
- (ii) Estudo transversal e retrospectivo, de caráter exploratório e quantitativo, baseado em dados de mundo real (RWD), dividido nas subetapas:
  - a. Caracterização sociodemográfica de pessoas com esquizofrenia e que fazem uso de antipsicóticos de segunda geração;
  - b. Treinamento de modelos de classificação supervisionados de ML;
  - c. Validação e avaliação de performance dos modelos propostos, indicando o que apresentar melhor performance

### 4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Para a elaboração da revisão, foi realizada a pergunta de pesquisa: “Quais ferramentas de inteligência artificial são eficazes para aumentar a adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com esquizofrenia?”.

Utilizou-se do acrônimo PICOT<sup>[95]</sup> para sistematização da pergunta, sendo:

- P – Population: Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtornos do espectro da esquizofrenia
- I – Intervention: Ferramentas baseadas em inteligência artificial para monitoramento ou melhoria da adesão medicamentosa
- C – Comparador: Cuidados usuais ou grupos controle
- O – do inglês *Outcome* (Desfechos): Adesão ao tratamento farmacológico (antipsicóticos)
- T – Tipos de estudo: estudos intervencionistas ou observacionais com grupo controle

O protocolo de pesquisa foi publicado no OSF ([LINK](#)).

### 4.1.1 Critérios de Inclusão e de Exclusão

#### 4.1.1.1 Tipos de estudos

Incluímos ensaios clínicos randomizados (ECRs), ensaios clínicos não randomizados ou ensaios quase-experimentais. Ensaios clínicos quase-randomizados empregam métodos de alocação não aleatória, como a atribuição de participantes com base em datas de nascimento, dias da semana, números de prontuário médico ou sequência de inscrição. Estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos transversais e estudos piloto e de viabilidade também foram incluídos. Sínteses de evidências (como revisões sistemáticas, revisões panorâmicas [*overviews*] ou revisões de escopo), bem como resumos de conferências sem dados completos; editoriais, cartas ao editor e comentários; e protocolos de estudo sem apresentação de resultados foram excluídos.

#### 4.1.1.2 Tipos de participantes

Incluímos adultos (com 18 anos ou mais) e crianças (menores de 18 anos) com diagnóstico confirmado de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou transtornos relacionados do espectro, conforme determinado por diretrizes internacionais ou nacionais, ou estabelecido por um profissional de saúde. Todos os participantes deviam estar em tratamento de manutenção para esquizofrenia, fosse administrado em monoterapia ou em conjunto com outras terapias de controle.

#### 4.1.1.3 Tipos de intervenções

Os estudos elegíveis avaliaram ferramentas que integram inteligência artificial (IA), com o objetivo primário ou secundário de melhorar a adesão ao tratamento farmacológico de manutenção para a esquizofrenia, utilizando: a. aplicativos móveis com algoritmos de IA; b. sistemas de monitoramento baseados em visão computacional; c. chatbots e assistentes virtuais inteligentes; d. algoritmos preditivos para identificar o risco de não adesão; e. sistemas de lembretes adaptativos baseados em aprendizado de máquina (*machine learning*); f. plataformas de telemedicina com componentes de IA. Estudos sobre intervenções digitais sem um componente de inteligência artificial claramente definido foram excluídos.

#### 4.1.1.4 Tipos de medidas de desfecho

Incluímos estudos que relatassem pelo menos uma medida de adesão medicamentosa e pelo menos um desfecho clínico. A adesão ao tratamento foi considerada quando medida por um ou mais dos seguintes critérios: a. porcentagem da medicação tomada conforme a prescrição; b. adesão total à terapia expressa como um desfecho binário (sim ou não); c. adesão medida por meio de instrumentos específicos de avaliação de adesão; d. taxa de adesão fornecida pela própria tecnologia; e. adesão autorrelatada às terapias por meio de um diário ou questionário.

#### 4.1.2 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas em outubro de 2025. Foram utilizadas as bases: MEDLINE via PubMed, Embase, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Library, Scopus e Google Scholar. Foi realizada busca com os descritores “Schizophrenia”, “Artificial Intelligence” e “Medication Adherence”. Não foram utilizados filtros. A estratégia de busca completa realizada na MEDLINE via PubMed está disponível no Quadro 1. Foi realizada busca na literatura cinzenta utilizando o mecanismo de busca Google e na lista de referências dos artigos incluídos. Os resultados das buscas foram importados para a plataforma Rayyan (disponível em: <<https://rayyan.ai/>>).

Ainda, outras revisões sistemáticas identificadas tiveram sua lista de referência verificada, identificando-se, manualmente, estudos que atendiam aos critérios de inclusão.

Quadro 1: Estratégia de busca completa (MedLine via Pubmed)

|                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>#1 Search</b> "Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Childhood"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh] |
| <b>#2 Search</b> (schizophrenic disorder*[Title/Abstract]) OR (schizophren*[Title/Abstract]) OR (schizophrenia*[Title/Abstract]) OR "schizophrenia spectrum disorders" [Title/Abstract] OR "psychosis" [Title/Abstract] OR "psychoses" [Title/Abstract]  |
| <b>#3 Search #1 OR #2</b>                                                                                                                                                                                                                                |

**#4 Search** "Artificial Intelligence"[Mesh] OR "Generative Artificial Intelligence"[Mesh] OR "Machine Learning"[Mesh] OR "Machine Learning Algorithms"[Mesh] OR "Boosting Machine Learning Algorithms"[Mesh] OR "Unsupervised Machine Learning"[Mesh] OR "Supervised Machine Learning"[Mesh] OR "Deep Learning"[Mesh]

**#5 Search** (artificial intelligence\*[Title/Abstract]) OR "AI"[Title/Abstract] OR "natural language processing"[Title/Abstract] OR "NLP"[Title/Abstract] OR "natural language understanding"[Title/Abstract] OR "NLU"[Title/Abstract] OR "machine learning"[Title/Abstract] OR "deep learning"[Title/Abstract] OR (neural network\*[Title/Abstract]) OR "neural networks"[Title/Abstract] OR "Image processing"[Title/Abstract] OR "Computer vision"[Title/Abstract] OR "Artificial neural networks"[Title/Abstract] OR "ANN"[Title/Abstract] OR (computer aided\*[Title/Abstract]) OR (convolutional neural network\*[Title/Abstract]) OR (Recurrent neural network\*[Title/Abstract]) OR "RNN"[Title/Abstract] OR "CNN"[Title/Abstract] OR "reinforcement learning"[Title/Abstract] OR (feedforward neural network\*[Title/Abstract]) OR (deep belief network\*[Title/Abstract]) OR (Boltzmann machine\*[Title/Abstract]) OR "Autoencoder"[Title/Abstract] OR "multilayer perceptron"[Title/Abstract] OR "convolutional learning"[Title/Abstract] OR "long short-term memory"[Title/Abstract] OR "LSTM"[Title/Abstract] OR (Radiomic\*[Title/Abstract]) OR (Radiogenomic\*[Title/Abstract]) OR (random forest\*[Title/Abstract]) OR "support vector machine"[Title/Abstract] OR "Ensemble"[Title/Abstract] OR "predictive analytics"[Title/Abstract] OR "algorithm"[Title/Abstract] OR "Algorithms"[MeSH Major Topic]

**#6 Search** #4 OR #5

**#7 Search** "Medication Adherence"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Assessment of Medication Adherence"[Mesh] OR "Treatment Adherence and Compliance"[Mesh]

**#8 Search** "medication adherence"[Title/Abstract] OR "treatment compliance"[Title/Abstract] OR "medication compliance"[Title/Abstract] OR "treatment adherence"[Title/Abstract] OR "drug adherence"[Title/Abstract] OR "therapeutic adherence"[Title/Abstract]

**#9 Search** "drug"[Title/Abstract] OR "medication"[Title/Abstract] OR "antipsychotic drug"[Title/Abstract] OR "antipsychotic agent"[Title/Abstract] OR (neuroleptic

```

agent*[Title/Abstract]) OR "antipsychotic medication"[Title/Abstract] OR
(antipsychotic*[Title/Abstract]) OR (neuroleptic*[Title/Abstract]) OR
"Treatment"[Title/Abstract] OR "outcome"[Title/Abstract] OR (response*[Title/Abstract])
OR (respond*[Title/Abstract])
#10 Search (adheren*[Title/Abstract]) OR (complian*[Title/Abstract]) OR
(nonadheren*[Title/Abstract]) OR (noncomplian*[Title/Abstract])
#11 Search #7 OR #8 OR (#9 AND #10)

```

#### 4.1.3 Seleção dos estudos

Os títulos e resumos dos estudos identificados foram lidos para determinar sua elegibilidade. Todos os títulos e resumos que mencionavam aspectos relacionados à inteligência artificial, incluindo big data, e-Health, telemedicina e métodos de modelagem (mesmo que não especificassem claramente o uso de inteligência artificial), foram selecionados para leitura do texto completo. Esta etapa foi realizada por dois pesquisadores independentes (MCR e HES), com as divergências resolvidas por consenso.

Uma vez que os estudos foram selecionados por título e resumo, os revisores leram os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis. Esta etapa foi conduzida de forma independente (MCR e HES). As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor (IRZ). A triagem de títulos e resumos, bem como a revisão do texto completo, foram concluídas utilizando o software Rayyan®.

Utilizando formulários de coleta de dados padronizados e submetidos a teste piloto, dois revisores (MCR e HES) extraíram de forma independente os dados dos estudos elegíveis, compreendendo: (1) local e ano do estudo; (2) objetivo; (3) população do estudo; (4) detalhes da intervenção; (5) resultados da adesão ao tratamento farmacológico; e (6) considerações finais.

#### 4.1.4 Avaliação da qualidade metodológica

Para a avaliação do risco de viés, foram utilizadas ferramentas padronizadas com base na metodologia relatada. Dois revisores (MCR e IRZ) aplicaram os instrumentos, e quaisquer divergências foram resolvidas por consenso.

Por sua vez, três ferramentas distintas foram selecionadas com base no escopo metodológico de cada artigo: *Risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) para ensaios clínicos randomizados; *Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) para estudos não randomizados; e *Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool – Artificial Intelligence* (PROBAST-AI) para modelos preditivos.

Uma avaliação da certeza geral da evidência, como a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), não foi conduzida nesta revisão sistemática. Esta decisão metodológica baseou-se em três fatores principais: (1) a considerável heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos incluídos, que variaram desde aplicações de visão computacional até algoritmos preditivos e processamento de linguagem natural; (2) a inclusão de estudos predominantemente não randomizados, piloto ou de simulação, o que impossibilitou a realização de uma metanálise quantitativa; e (3) a natureza específica das ferramentas baseadas em IA.

#### 4.1.5 Síntese de dados

Uma síntese narrativa foi conduzida. Para garantir rigor metodológico e transparência, o processo de síntese foi guiado pelas diretrizes de relato *Synthesis Without Meta-analysis* (SWiM). Os dados foram sistematicamente agrupados e analisados com base na aplicação funcional primária das ferramentas de IA. Quatro categorias distintas foram estabelecidas para estruturar a síntese: (1) aplicações de monitoramento visual e confirmação de ingestão; (2) modelos preditivos de retenção e continuidade utilizando dados estruturados; (3) ferramentas de mineração de texto clínico para dados não estruturados; e (4) suporte para a tomada de decisão prescritiva personalizada. Dentro de cada categoria, descrevemos narrativamente as características das tecnologias, sua acurácia preditiva ou efetividade clínica e seu impacto geral na adesão farmacológica.

## 4.2 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DE PESSOAS COM ESQUIZOFRENIA E QUE FAZEM USO DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Trata-se de um estudo transversal, de caráter exploratório e descritivo, com abordagem quantitativa. Foram utilizados os dados de coorte eletrônica de “pacientes com esquizofrenia que receberam antipsicóticos atípicos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e que utilizaram os serviços psiquiátricos ambulatoriais ou hospitalares do SUS, no período de 2000 a 2015”, realizada pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) [96].

Foram selecionadas aleatoriamente 30.000 observações, sem reposição, utilizando semente fixa para reprodutibilidade (`random_state = 42`). A escolha desse tamanho amostral considerou a viabilidade computacional, a preservação de número suficiente de eventos de persistência e não persistência e a possibilidade de treinamento e validação interna dos modelos. Após exclusões por dados ausentes e variáveis não informativas, a base analítica final foi composta por 14.481 observações (51,73%), divididas em treino e teste na proporção 70:30, de forma estratificada pelo desfecho.

Para a criação da coorte, foi utilizada técnica de relacionamento probabilístico e determinístico (*linkage*) dos registros do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) realizados no período de análise. Assim, foi possível a visualização da trajetória do paciente com esquizofrenia na linha de cuidado [97].

Para a descrição dos dados, utilizou-se de medidas de frequência, distribuição e dispersão do banco de dados, calculadas utilizando a linguagem Python 3, importando as bibliotecas *pandas*, *numpy*, *seaborn* e *scipy*.

## 4.3 TREINAMENTO DE MODELOS DE CLASSIFICAÇÃO SUPERVISIONADOS DE MACHINE LEARNING

A segunda etapa diz respeito à apresentação dos passos metodológicos que compõem as técnicas supervisionadas de *machine learning*, utilizando como exemplo a

predição de persistência de tratamento com antipsicóticos de segunda geração em pessoas com esquizofrenia.

Para esta Tese, o primeiro passo foi selecionar observações aleatórias da coorte eletrônica descrita anteriormente. Do total de seguimentos da coorte, foram selecionadas 30 mil observações aleatórias para compor o banco de dados. Desse banco, fez-se a divisão aleatória para treinar o algoritmo (dados de treinamento utilizados no modelo preditivo) ou para ensinar o algoritmo a identificar ou prever o valor ou afirmação realizada (dados de teste para utilização em um modelo com capacidade de generalização de novas observações)<sup>[87,91]</sup>.

Na etapa de pré-processamento<sup>[87,91]</sup> do banco de dados, as variáveis relevantes (*features*) foram identificadas e selecionadas, de forma a se evitar preditores altamente correlacionados ou preditores não informativos<sup>[91]</sup>. Para os preditores altamente correlacionados se utiliza de técnicas para remover um número mínimo de preditores. Neste estudo, se utilizou a função *corrwith* (Pandas) para as variáveis numéricas e o *crosstab* (Pandas) associado ao *chi2\_contingency* (SciPy) para as variáveis categóricas. Os dados nulos ou zerados foram excluídos pela função *dropna* (Pandas)<sup>[91]</sup>.

Ainda na etapa de pré-processamento, utilizou-se da técnica *One-Hot Encoding* (da biblioteca *Sci-kit Learn*) para codificar as variáveis categóricas. Nesse tipo de veritorização de texto, um vocábulo ou uma palavra é entendida como 1 (um), no qual todos os outros elementos retornam a zero<sup>[98]</sup>. A título de exemplo, a figura a seguir demonstra como o *One-Hot Encoding* codifica os dados.

| Feature (Cor) |                  | Vetor One-Hot Encoding | Vermelho | Verde | Amarelo |
|---------------|------------------|------------------------|----------|-------|---------|
| Vermelho      | One-Hot Encoding | [1,0,0]                | 1        | 0     | 0       |
| Verde         |                  | [0,1,0]                | 0        | 1     | 0       |
| Amarelo       |                  | [0,0,1]                | 0        | 0     | 1       |
| Verde         |                  | [0,1,0]                | 0        | 1     | 0       |
| Vermelho      |                  | [1,0,0]                | 1        | 0     | 0       |

Figura 5: Exemplo de como o One-Hot Encoding codifica os dados

Fonte: Adaptado de Varma<sup>[99]</sup>

Para as variáveis numéricas, utilizou-se o algoritmo *StandardScaler* para padronizar as variáveis numéricas com média zero e desvio padrão um. Esse

escalonamento é importante para evitar que variáveis com maiores magnitudes dominem o aprendizado de certos modelos (por exemplo: *Support Vector Machine* e *K-Nearest Neighbors*). Ele também contribui para uma convergência mais eficiente em métodos iterativos, como a regressão logística<sup>[100]</sup>.

Os métodos utilizados na fase de pré-processamento são de relevante importância para que o modelo proposto apresente boa avaliação de performance<sup>[87,91]</sup>. Uma boa avaliação de performance denota “o quão bem as predições decorrentes do modelo ajustado reproduzem o valor observado para a resposta de interesse”<sup>[91]</sup> (p.29). Estatisticamente, é identificar “o quanto o valor predito ( $\hat{y}_i$ ) para a resposta de uma observação se aproxima de seu valor observado ( $y_i$ )”<sup>[91]</sup> (p.29).

Ainda na etapa de pré-processamento, foi identificado que a variável ‘raça/cor’ continha 75,3% dos dados faltantes. Por ser uma variável importante para a adesão de pacientes<sup>[101–103]</sup>, decidiu-se por imputar, aleatoriamente, dados de raça/cor a partir da distribuição autodeclarada da variável no estado de Minas Gerais, a partir do Censo 2022<sup>[104]</sup>.

Após essa etapa, foi realizado o treinamento dos dados, utilizando-se a proporção 70:30 para treinamento e teste<sup>[91]</sup>, respectivamente. Utilizou-se os seguintes modelos supervisionados de *machine learning*: (i) *logistic regression* (em português: regressão logística); (ii) *decision tree* (em português: árvore de decisão); (iii) *random forest* (em português: floresta aleatória); (iv) *gradient boosting* (tradução literal: gradiente aprimorado); (v) *Extreme Gradient Boosting* (XGBoost; tradução literal: aumento de gradiente extremo); (vi) *Support Vector Machine* (SVM; tradução livre: máquina de vetores de suporte), e; (vii) *K-Nearest Neighbors* (KNN; em português: vizinhos mais próximos). Cabe ressaltar que os modelos foram treinados com hiperparâmetros padrão.

Os modelos foram avaliados a partir de métricas de acurácia, matriz de confusão, precisão, revocação e F1-Score. A precisão de um modelo de ML é a capacidade do modelo definir de forma correta um caso verdadeiro (Verdadeiro Positivo – VP). A alta precisão significa que o modelo comete poucos Falsos Positivos (FP), erros tipo I. É definido como  $Precisão = VP / (VP + FP)$ .

A revocação, por sua vez, avalia a capacidade do modelo definir corretamente um caso positivo. Alta revocação significa que o modelo comete poucos Falsos Negativos (FN), erros tipo II. É definido como  $Revocação = VP / (VP + FN)$ .

O F1-score é a média harmônica entre a precisão e a revocação. É calculado pela fórmula:

$$F1 - score = 2 \times \frac{(Precisão \times Revocação)}{(Precisão + Revocação)}$$

O suporte é a frequência de ocorrências reais de cada uma das classes no conjunto de teste (*sim* e *não*). O item *Macro avg* faz média simples entre as classes, enquanto o *Weighted avg* leva em conta o suporte utilizado.

#### 4.4 VALIDAÇÃO E AVALIAÇÃO DE PERFORMANCE DOS MODELOS PROPOSTOS

Por fim, a terceira etapa metodológica é a validação e avaliação de performance dos modelos propostos. Existem diferentes métricas para avaliar a performance de um modelo preditivo. Para essa tese, serão utilizadas três abordagens: a área sob a curva ROC (AUC ROC), a validação *holdout* e a validação cruzada estratificada em dez partes (CV 10-fold).

Para a primeira abordagem, na ROC, um corte de 0,5 minimiza a taxa de erro geral. Entretanto, se o pesquisador quiser aumentar o número de verdadeiros positivos, ele pode alterar o ponto de corte da curva ROC. Segundo Santos, “para cada ponto de corte, a frequência de verdadeiros positivos (sensibilidade) e de falsos positivos (1 – especificidade) são plotadas uma versus a outra”<sup>[91]</sup>. Assim, a área sob a curva (AUC ROC) resume todos os pontos de corte possíveis. Quanto mais próximo de 1, melhor o desempenho<sup>[91]</sup>.

A segunda abordagem se deu pela validação *holdout*. Nessa abordagem, o conjunto de dados utilizados para teste sofre uma nova separação, utilizando 30% dos dados de teste para a validação do modelo. Ou seja, os testes são feitos com dados que o modelo não viu anteriormente. Esse tipo de validação é simples e de fácil implementação, avaliando de maneira rápida a performance do modelo<sup>[105,106]</sup>. Por fim, a terceira abordagem foi a CV 10-fold, que consiste na divisão dos dados de treinamento em  $k$  grupos aleatórios, sendo, neste caso, utilizados dez grupos<sup>[105]</sup>. Para cada um

desses dez grupos, é feita a validação dos dados, ocorrendo em dez etapas. Dessa forma, cada conjunto é utilizado tanto como treino quanto como validação<sup>[74]</sup>.

A *AUC ROC* foi selecionada como métrica principal por mensurar a capacidade de discriminação do classificador ao longo de todos os limiares de decisão, sendo robusta frente a desbalanceamentos de classes. Além dos gráficos de *AUC ROC*, foram gerados gráficos de curva de calibração, que avalia se as probabilidades previstas refletem corretamente as frequências observadas; e a curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares, que permite uma análise aprofundada da performance e comportamento dos modelos<sup>[107]</sup>.

## 4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque, sendo formalmente revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CEP/UFMG), Brasil, sob o protocolo número CAAE: 44121315.2.0000.5149, parecer nº 4523300 (aprovado em 20 de maio de 2015, com uma emenda subsequente aprovada em 28 de setembro de 2017; APÊNDICE E – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA). Devido ao uso exclusivo de dados administrativos secundários, desidentificados e totalmente anonimizados, a exigência de consentimento livre e esclarecido individual foi dispensada pelo comitê de ética.

## 5. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em dois blocos, de forma a considerar as etapas metodológicas utilizadas.

### 5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

A busca nas bases de dados e a busca manual retornaram 1.569 publicações em repositórios científicos. Após a remoção das duplicatas foi realizada a leitura de título e resumo de 1.042 publicações. Foram selecionados 47 para leitura completa, e foram incluídos 08 estudos para a síntese qualitativa (Figura 6).

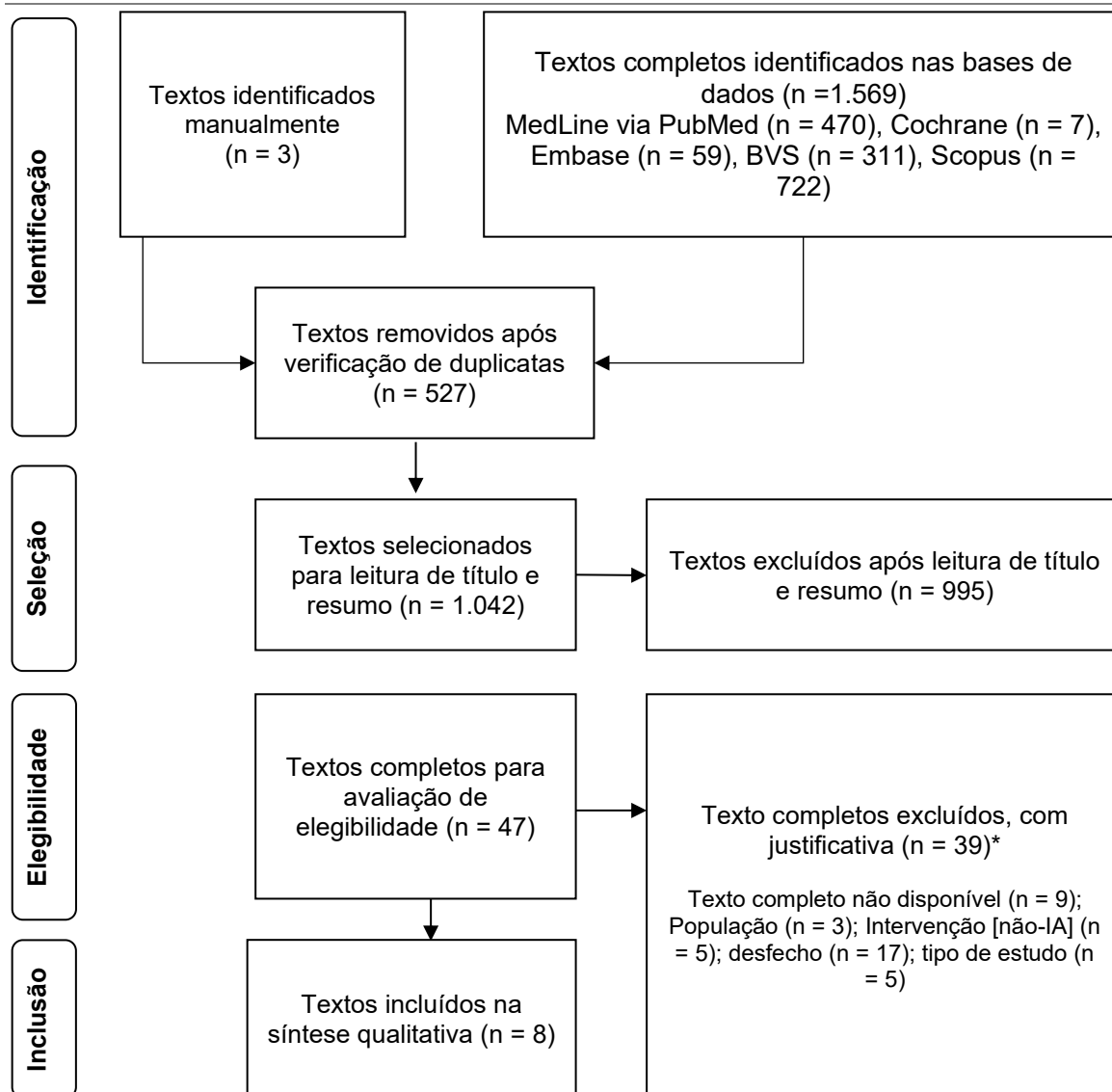


Figura 6: Fluxograma de seleção dos estudos

\* Lista completa disponível em APÊNDICE B – TEXTOS COMPLETOS EXCLUÍDOS, COM JUSTIFICATIVA

### 5.1.1 Caracterização e avaliação de qualidade dos estudos

Os artigos identificados foram classificados em quatro categorias de análise: (i) Aplicativos de Monitoramento Visual e Confirmação de Ingestão; (ii) Modelos Preditivos de Adesão e Continuidade em Dados Estruturados; (iii) Ferramentas de Mineração de Texto Clínico, e; (iv) Suporte à Decisão Prescritiva Personalizada. A caracterização completa dos estudos está disponível no Quadro 2.

Quadro 2: Caracterização dos estudos incluídos

| Autor (ano)                                                              | Objetivo                                                                                                                        | População do estudo                                                                                          | Ferramenta de IA (Intervenção)                                                                  | Método                                                                                           | Resultados de adesão ao tratamento farmacológico                                                                                                | Considerações finais                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aplicativos de Monitoramento Visual e Confirmação de Ingestão</b>     |                                                                                                                                 |                                                                                                              |                                                                                                 |                                                                                                  |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                 |
| Bain et al <sup>[108]</sup>                                              | Avaliar o uso de uma plataforma de IA em dispositivos móveis para medir adesão comparada à terapia observada modificada (mDOT). | Pacientes com esquizofrenia clinicamente estáveis em um estudo de Fase 2.                                    | Plataforma AiCure (reconhecimento facial e visão computacional).                                | Sub-estudo piloto não-randomizado e exploratório, inserido dentro de um ensaio clínico de Fase 2 | A adesão farmacocinética média foi de 89,7% no grupo de IA vs. 71,9% no grupo mDOT.                                                             | Plataformas de IA podem aumentar a adesão e prever comportamentos futuros em ensaios clínicos e na prática real.                |
| Chen et al <sup>[4]</sup>                                                | Explorar a eficácia do aplicativo MedAdhere na adesão e precisão da medicação, sintomas e cognição.                             | 94 participantes com esquizofrenia em centros de atenção diária em Taiwan.                                   | Aplicativo MedAdhere (IA com reconhecimento facial e de medicamentos por câmera).               | Ensaio clínico randomizado (RCT) de 12 semanas comparando uso do App vs. cuidado usual.          | A taxa de adesão no grupo experimental foi de 94,72%, comparada a 64,43% no grupo controle.                                                     | O aplicativo assistido por IA melhorou significativamente a adesão e, consequentemente, os sintomas psiquiátricos e cognitivos. |
| <b>Modelos Preditivos de Adesão e Continuidade em Dados Estruturados</b> |                                                                                                                                 |                                                                                                              |                                                                                                 |                                                                                                  |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                 |
| Anderson et al <sup>[109]</sup>                                          | Comparar e avaliar preditores de padrões de tratamento e remissão usando Machine Learning.                                      | 763 pacientes com esquizofrenia em organizações comunitárias de saúde comportamental (CBHOs) nos EUA.        | Plataforma de machine learning REFS <sup>TM</sup> (Reverse Engineering and Forward Simulation). | Modelagem preditiva (Reverse Engineering and Forward Simulation)                                 | O uso de palmitato de paliperidona (identificado via IA como preditor) resultou em uma probabilidade 10 vezes maior de adesão (PDC $\leq$ 80%). | A ferramenta de IA REFS <sup>TM</sup> foi eficaz para identificar preditores clínicos e comportamentais de adesão e remissão.   |
| Knight et al <sup>[18]</sup>                                             | Avaliar o impacto de um aplicativo de IA no risco de hospitalização através da detecção de não adesão.                          | Simulação de Monte Carlo baseada em perfis de pacientes australianos com esquizofrenia e transtorno bipolar. | Aplicativo Actionable Intime Insights (AI2) (algoritmos de reconhecimento de padrões).          | Modelagem preditiva (Monte Carlo)                                                                | Alertas acionados reduziram o risco de hospitalização em mais de 80% quando a eficácia da intervenção foi $>0,6$ .                              | O monitoramento em tempo real de registros digitais de saúde por algoritmos tem potencial para reduzir hospitalizações.         |
| Zhu et al <sup>[110]</sup>                                               | Avaliar a capacidade de algoritmos de aprendizado de máquina para prever a                                                      | 235 pacientes recrutados de dois ensaios de Fase II em esquizofrenia e                                       | Aplicativo AiCure (visão computacional em smartphone) e algoritmo XGBoost                       | Modelagem preditiva (XGBoost)                                                                    | 60,4% dos pacientes demonstraram adesão $\leq$ 80%. O modelo de 14 dias previu a adesão                                                         | A previsão precisa da adesão ajuda clínicos a melhorar a adesão individual e a detectar                                         |

|                                                    |                                                                                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                                                   |                                                                         |                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | adesão à medicação em ensaios clínicos.                                                                                                          | transtornos psicóticos atenuados.                                                 | (Machine Learning).                                                                                                               |                                                                         | com AUC de 0,81.                                                                                                          | sinais de eficácia em tratamentos.                                                                                                                        |
| <b>Ferramentas de Mineração de Texto Clínico</b>   |                                                                                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                                                   |                                                                         |                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |
| Iyo et al <sup>[111]</sup>                         | Avaliar a taxa de continuidade do tratamento com brexpiprazol e fatores que afetam sua descontinuação usando processamento de linguagem natural. | 515 pacientes com esquizofrenia que iniciaram brexpiprazol recentemente no Japão. | Sistema MENTAT® (baseado em Processamento de Linguagem Natural - NLP e IBM Watson Explorer).                                      | Modelagem preditiva (Processamento de Linguagem Natural de prontuários) | A taxa cumulativa de continuidade do brexpiprazol em 180 dias foi de 29% (análise de Kaplan-Meier).                       | A tecnologia de NLP permitiu identificar novos fatores de descontinuação (como histórico de crimes ou ECT prévia) a partir de dados não estruturados.     |
| <b>Suporte à Decisão Prescritiva Personalizada</b> |                                                                                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                                                   |                                                                         |                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |
| Jeon et al <sup>[112]</sup>                        | Avaliar o desempenho de métodos de IA na previsão da continuidade de antipsicóticos por 1 ano em pediatria.                                      | 5.109 pacientes coreanos (2–18 anos) iniciando risperidona ou aripiprazol.        | Modelos de Machine Learning (LASSO, Ridge, Elastic Net, Random Forest, GBM, SuperLearner).                                        | Modelagem preditiva (seis métodos distintos de machine learning)        | Pacientes que receberam medicamentos recomendados pelos modelos tiveram taxa de continuidade 1,2 a 1,5 vezes maior.       | Modelos de previsão podem auxiliar na tomada de decisão baseada em evidências para o tratamento individualizado de esquizofrenia de início precoce (EOS). |
| Wu et al <sup>[113]</sup>                          | Desenvolver uma regra de tratamento individualizada (ITR) para seleção de antipsicóticos em pacientes de primeiro episódio.                      | 32.277 pacientes taiwaneses com esquizofrenia de primeiro episódio.               | Aprendizado de máquina <i>ensemble</i> ( <i>Super Learner</i> ) e estimativa de perda mínima direcionada (targeted minimum loss). | Modelagem preditiva (Super Learner)                                     | A taxa estimada de sucesso (não troca de medicação por 12 meses) sob a ITR foi de 51,7% vs. 44,5% na população observada. | Regras de tratamento baseadas em IA podem aumentar a taxa de sucesso clínico em comparação com a prática clínica padrão atual.                            |

A partir do escopo metodológico de cada artigo, foram selecionadas quatro ferramentas distintas, de forma a garantir o rigor metodológico da revisão sistemática, sendo: Risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) para ensaios clínicos randomizados<sup>[4]</sup>; Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) para estudos não randomizados<sup>[108]</sup> e Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool – Artificial Intelligence (PROBAST-AI) para modelos preditivos<sup>[18,109–113]</sup>.

O resultado da avaliação de risco de viés está disponível no Quadro 3. Para verificar a avaliação completa, consulte o APÊNDICE C – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.

Quadro 3: Avaliação de risco de viés

| <b>Autor</b>                    | <b>Instrumento</b> | <b>Avaliação de Risco de Viés</b>                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chen et al <sup>[4]</sup>       | RoB                | High Risk of Bias                                                                                                                                                                               |
| Bain et al <sup>[108]</sup>     | ROBINS-I           | Critical Risk of Bias                                                                                                                                                                           |
| Anderson et al <sup>[109]</sup> | PROBAST-AI         | <i>Model Development:</i><br>Unclear concern regarding quality<br>Unclear concern for applicability                                                                                             |
| Knight et al <sup>[18]</sup>    | PROBAST-AI         | <i>Model Development:</i><br>High concern regarding quality<br>High concern for applicability                                                                                                   |
| Iyo et al <sup>[111]</sup>      | PROBAST-AI         | <i>Model Development:</i><br>High concern regarding quality<br>High concern for applicability                                                                                                   |
| Jeon et al <sup>[112]</sup>     | PROBAST-AI         | <i>Model Development:</i><br>Low concern regarding quality<br>Low concern for applicability<br><br><i>Model Evaluation:</i><br>High concern for applicability<br>High concern for applicability |
| Wu et al <sup>[113]</sup>       | PROBAST-AI         | <i>Model Development:</i><br>Low concern regarding quality<br>Low concern for applicability<br><br><i>Model Evaluation:</i><br>High concern for applicability<br>High concern for applicability |
| Zhu et al <sup>[110]</sup>      | PROBAST-AI         | <i>Model Development:</i>                                                                                                                                                                       |

|  |  |                                                                                                                                                                      |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | High concern regarding quality<br>High concern for applicability<br><br><i>Model Evaluation:</i><br>High concern for applicability<br>High concern for applicability |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 5.1.2 Ferramentas baseadas em Inteligência Artificial identificadas

#### 5.1.2.1 Aplicativos de Monitoramento Visual e Confirmação de Ingestão

Esta revisão identificou dois estudos<sup>[4,108]</sup> que focaram na validação em tempo real da adesão, em especial através do uso de Aplicativos de Monitoramento Visual. Os Aplicativos de Monitoramento Visual são ferramentas de saúde móvel (mHealth) que utilizam Inteligência Artificial (IA) e Visão Computacional para validar a adesão ao tratamento farmacológico de forma remota e precisa<sup>[4,108]</sup>. Essas tecnologias funcionam transformando a câmera do smartphone em um instrumento de monitoramento direto, permitindo identificar automaticamente o paciente, o medicamento e o ato de ingestão<sup>[4,108]</sup>. Foram identificados dois Aplicativos de Monitoramento Visual: (i) AiCure - plataforma de IA que confirma visualmente a ingestão, identifica o paciente e detecta tentativas de cuspir o remédio ou esconder a pílula<sup>[108]</sup>, e; (ii) MedAdhere - reconhece o rosto do paciente e o medicamento, detectando erros de dosagem e enviando alertas<sup>[4]</sup>.

Bain et al.<sup>[108]</sup> realizaram um estudo piloto exploratório alinhado a um ensaio clínico de Fase II. Os autores identificaram que a adesão média cumulativa ao longo de 24 semanas foi de 89,7% no grupo monitorado pela IA, comparado a 71,9% no grupo monitorado por observação humana. Isso representa um aumento relativo de 25% na adesão para os pacientes que usaram o aplicativo<sup>[108]</sup>. Ainda, os autores reportaram que a tecnologia foi capaz de detectar fraudes ou erros. A IA sinalizou 35,8% dos participantes (19 de 53) com "comportamento suspeito" (ex: mão na boca, cuspir o remédio, sair do quadro)<sup>[108]</sup>. Participantes não sinalizados como suspeitos tiveram adesão real significativa, de 95,7%, enquanto os suspeitos tiveram adesão confirmada de apenas 78,9%. A taxa de descontinuação precoce no grupo da IA (32%) foi estatisticamente similar à taxa geral dos locais que não usaram a tecnologia (26,7%), demonstrando que é viável utilizar esse aplicativo por até 6 meses em pacientes com esquizofrenia<sup>[108]</sup>.

O estudo de Chen et al.<sup>[4]</sup> demonstrou a eficácia do aplicativo MedAdhere, que incorpora funcionalidades de IA para personalização de lembretes e monitoramento adaptativo. Em um ensaio clínico randomizado de 12 semanas envolvendo 94 pacientes, o grupo experimental atingiu uma adesão de 94,72% (2.785 doses tomadas de 2.940 prescritas), em comparação com apenas 64,43% (3.193 de 4.956) no grupo controle<sup>[4]</sup>. Os resultados também evidenciaram melhorias estatisticamente significativas em sintomas psicóticos positivos, negativos e de psicopatologia geral (avaliados pela Escala PANSS), bem como em funções cognitivas incluindo memória, linguagem e função executiva (avaliados pela Escala MMSE)<sup>[4]</sup>.

#### 5.1.2.2 Modelos Preditivos de Adesão e Continuidade em Dados Estruturados

Do grupo de artigos identificados nesta revisão, três<sup>[18,109,110]</sup> foram classificados como modelos preditivos de adesão e continuidade (machine learning de dados estruturados). Esses estudos utilizam algoritmos de aprendizado de máquina para analisar grandes volumes de dados administrativos e estruturados (como histórico de recargas de farmácia, dados demográficos e diagnósticos prévios). Modelos de aprendizado de máquina para predição de risco de não adesão representam uma aplicação sofisticada de IA que pode orientar intervenções preventivas personalizadas, calculando a probabilidade de o paciente abandonar o tratamento ou ser hospitalizado em vez de focar na observação direta da tomada do remédio.

Os algoritmos utilizados neste grupo foram o Reverse Engineering and Forward Simulation (REFS™; caracterizado como uma plataforma de aprendizado de máquina que identifica preditores de adesão e remissão comparando antipsicóticos orais e injetáveis)<sup>[109]</sup>, o Actionable Intime Insights - AI2 (algoritmo que detecta lacunas em renovações de prescrições em registros de saúde para prever e alertar sobre riscos de hospitalização)<sup>[18]</sup>, os algoritmos comparativos (compara múltiplos métodos, como Gradient Boosting Machine (GBM) e SuperLearner, para prever a continuidade do tratamento em crianças e adolescentes)<sup>[112]</sup> e o XGBoost (os autores utilizaram os registros do AiCure para prever a adesão futura em ensaios clínicos)<sup>[110]</sup>.

Anderson et al.<sup>[109]</sup> utilizaram a ferramenta REFS™ para comparar duas modalidades de tratamento para esquizofrenia, identificando que o uso de paliperidone palmitate (PP) está associado a uma adesão ao tratamento significativamente superior

em comparação com as *oral antipsychotic therapy* (OAT). Segundo os autores, os pacientes que iniciaram o tratamento injetável tiveram uma probabilidade 10 vezes maior de manter uma cobertura de tratamento considerada adequada (proportion of days covered [PDC]  $\geq 80\%$ ) em comparação com o grupo oral (Odds Ratio = 10.27)<sup>[109]</sup>.

Ainda, análise quantitativa revelou que o *medication possession ratio* (MPR) foi de 0,84 para os usuários de PP, contra 0,52 para os usuários de OAT ( $p < 0.001$ ). Ao considerar o limiar de adesão satisfatória ( $\geq 80\%$ ), 74% dos pacientes no grupo PP foram considerados aderentes segundo o MPR, comparado a apenas 25% no grupo OAT<sup>[109]</sup>. Da mesma forma, utilizando a métrica de PDC em um ano, 44% dos usuários de PP atingiram o critério de adesão ( $\geq 80\%$ ) versus apenas 9% dos usuários de orais. Além disso, a análise multivariada demonstrou que iniciar o tratamento com PP resultou em uma probabilidade mais de 10 vezes maior (OR = 10,27 para novos usuários) de manter uma cobertura de tratamento adequada ( $\geq 80\%$ ) em relação aos antipsicóticos orais<sup>[109]</sup>.

Por fim, os autores destacam que os preditores que aumentam a adesão ao tratamento, identificados pelo REFS™, foram: idade mais avançada, viver em residência privada e ter histórico de prisões (curiosamente, o histórico legal foi associado a maior adesão, possivelmente devido à supervisão obrigatória). Ser do sexo feminino, ter maior nível educacional e ter uma atitude positiva em relação aos medicamentos foram fatores que favoreceram a remissão<sup>[109]</sup>.

Knight et al.<sup>[18]</sup> utilizaram de *Monte Carlo simulation methodology* para avaliar a eficácia de uma intervenção algorítmica denominada *Actionable Intime Insights* (AI2) na redução do risco de hospitalização em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar. Nessa simulação, identificou-se taxa média de adesão mensal de 0,39 (39%), calibrada para refletir as baixas taxas reais (aproximadamente 40-42%) relatadas na literatura para esquizofrenia e transtorno bipolar<sup>[18]</sup>. Os resultados demonstraram que, em cenários nos quais as intervenções clínicas eram configuradas como "positivas" ( $\beta > 1$ ), a taxa de adesão aumentava linearmente conforme a probabilidade de ação sobre os alertas ( $\alpha$ ) crescia<sup>[18]</sup>.

Quantitativamente, o estudo identificou que a eficácia do sistema depende da qualidade da intervenção clínica: quando a efetividade da intervenção ultrapassou o limiar de 0,6, mais de 80% dos alertas acionados contribuíram efetivamente para a

redução do risco de hospitalização<sup>[18]</sup>. Além disso, os modelos confirmaram uma correlação inversa, na qual o aumento progressivo da taxa de adesão simulada resultou na diminuição da probabilidade anual de rehospitalização dos pacientes virtuais<sup>[18]</sup>.

Zhu et al.<sup>[110]</sup> desenvolveram e avaliaram um modelo de aprendizado de máquina (XGBoost) utilizando dados coletados do AiCure em dois ensaios clínicos de Fase II. O estudo revelou diferenças significativas entre a medição tecnológica (AiCure) e métodos tradicionais. Do total de 235 pacientes, 60,4% demonstraram adesão  $\geq 80\%$  confirmada pelo aplicativo<sup>[110]</sup>. No ensaio de transtornos psicóticos atenuados, apenas 26,0% dos pacientes atingiram o limiar de adesão de 80% quando monitorados pelo aplicativo AiCure, em contraste com 78,0% quando medidos pela contagem tradicional de pílulas<sup>[110]</sup>. Em análise post hoc, foi observado que a redução do risco de recaída com o medicamento versus placebo foi semelhante entre o valor real (Hazard Ratio [HR] = 0,485; IC95% 0,162 a 1,452) e o predito pelo modelo (HR = 0,510; IC95% 0,225 a 1,156)<sup>[110]</sup>. O XGBoost utilizado pelos autores demonstrou que o monitoramento por 14 dias obteve a maior precisão (AUC: 0.81), superando os modelos de 10 dias (AUC: 0.79) e de 7 dias (AUC: 0.77)<sup>[110]</sup>. O ponto de corte de 0.6 (60%) apresentou a melhor performance preditiva (AUC: 0.87), comparado aos cortes de 0.7 (AUC: 0.85) e 0.8 (AUC: 0.81). Além disso, este limiar resultou na menor taxa de falsos negativos (0.10), minimizando o erro de classificar um paciente aderente como não aderente<sup>[110]</sup>.

#### 5.1.2.3 Ferramentas de Mineração de Texto Clínico

Este grupo se distingue por analisar dados não estruturados, como as anotações em texto livre feitas por médicos em prontuários eletrônicos. O objetivo é descobrir fatores de risco para a descontinuação que não aparecem em dados estruturados. Foi identificado um estudo<sup>[111]</sup> que utilizou Processamento de Linguagem Natural (NLP) para prever a adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com esquizofrenia. Os autores utilizaram o MENTAT®, sistema que analisa notas clínicas para identificar fatores como "histórico de crimes" ou "disponibilidade de pessoa de contato", que influenciam a interrupção do tratamento com brexpiprazol<sup>[111]</sup>.

Os resultados do estudo de Iyo et al.<sup>[111]</sup> demonstraram uma taxa de adesão substancialmente baixa (definida como continuidade do tratamento) para o antipsicótico brexpiprazol em pacientes com esquizofrenia. A análise de sobrevivência de Kaplan-

Meier revelou que a taxa cumulativa de continuidade do tratamento aos 180 dias foi de apenas 29% (IC 95%: 0,25–0,33). Em termos absolutos, 71,1% (366 de 515) dos pacientes descontinuaram a medicação no período de seis meses, com uma concentração significativa de abandonos na fase inicial: 30,3% dos pacientes interromperam o tratamento nos primeiros 30 dias após a prescrição inicial<sup>[111]</sup>.

A análise dos fatores influenciadores identificou que a eficácia clínica percebida e o regime de dosagem impactaram significativamente a adesão<sup>[111]</sup>. Pacientes que demoraram mais de 28 dias para que a dose fosse aumentada para 2 mg apresentaram um risco de descontinuação cerca de 60% maior (HR = 1,600; IC 95% 1,26–2,03) em comparação com aqueles com titulação mais rápida. Além disso, o aparecimento ou piora de sintomas não positivos (como sintomas negativos ou cognitivos) após 28 dias foi o fator mais forte para o abandono, mais do que dobrando o risco de descontinuação (HR = 2,120; IC 95% 1,52–2,96)<sup>[111]</sup>. Por outro lado, a presença de complicações físicas atuou como um fator protetor, reduzindo o risco de interrupção do tratamento em aproximadamente 41% (HR = 0,592; IC 95% 0,46–0,76)<sup>[111]</sup>.

#### 5.1.2.4 Suporte à Decisão Prescritiva Personalizada

Por fim, dois estudos<sup>[112,113]</sup> avaliaram ferramentas de IA que oferecem suporte clínico à decisão prescritiva, de forma personalizada. Diferente dos grupos anteriores que focam em se o paciente toma a medicação, este grupo usa IA para determinar qual remédio o paciente deveria tomar para ter sucesso (evitar troca ou internação). A premissa é que a prescrição correta aumenta a adesão/sucesso.

Jeon et al.<sup>[112]</sup> demonstraram que a utilização de modelos de previsão para personalizar a escolha do antipsicótico (entre risperidona e aripiprazol) proporcionou um benefício clínico mensurável na continuidade do tratamento. A análise comparativa revelou que os pacientes que receberam o medicamento recomendado pelos algoritmos apresentaram uma taxa de continuação do tratamento por 1 ano entre 1,2 e 1,5 vezes maior do que aqueles que receberam o medicamento não recomendado (ou seja, diferente daquele sugerido pelo modelo para o seu perfil clínico)<sup>[112]</sup>. Embora a taxa basal de adesão na população estudada tenha sido baixa, cerca de 14,0% dos pacientes mantendo o tratamento contínuo por 12 meses (14,2% para risperidona e 13,9% para aripiprazol), as curvas de sobrevivência indicaram que a probabilidade de

descontinuação foi significativamente menor no grupo alinhado às recomendações do modelo ao longo do período de acompanhamento<sup>[112]</sup>.

Ao avaliar os algoritmos, os autores identificaram que o algoritmo Gradient Boosting Machine (GBM) apresentou o melhor desempenho, com uma Área Sob a Curva ROC (AUROC) de 0,686 e um Brier Score de 0,121 para o grupo tratado com Risperidona<sup>[112]</sup>. Para o grupo de Aripiprazol, o algoritmo SuperLearner obteve a melhor AUROC (0,688), enquanto o GBM teve o melhor Brier Score (0,114)<sup>[112]</sup>.

Wu et al.<sup>[113]</sup> utilizaram o *individualized treatment rule* (ITR) via SuperLearner. Trata-se de um algoritmo que recomenda qual antipsicótico específico tem maior chance de sucesso para um paciente virgem de tratamento, baseando-se em suas características basais<sup>[113]</sup>. Os resultados mostraram que a aplicação do ITR baseado em aprendizado de máquina elevaria a taxa estimada de sucesso para 51,7% (*success rate* [SE] 1,0%), em comparação com a taxa observada de 44,5% (SE 0,5%) na prática clínica padrão<sup>[113]</sup>. Essa diferença estatisticamente significativa representa um aumento relativo de 16% na probabilidade de sucesso clínico e um *number needed to treat* (NNT) de 13,9, sugerindo que a personalização da prescrição pode reduzir substancialmente as falhas terapêuticas iniciais<sup>[113]</sup>.

Além disso, o estudo destacou que apenas 10,9% dos pacientes na amostra de validação receberam, na prática, o medicamento que o algoritmo teria recomendado, indicando uma grande discrepância entre a escolha clínica usual e a idealizada pelo modelo<sup>[113]</sup>. Em uma análise de sensibilidade que expandiu a definição de falha para incluir explicitamente a descontinuação do tratamento (abandono) entre 3 e 9 meses, o benefício estimado do modelo tornou-se ainda mais robusto: o aumento relativo na taxa de sucesso saltou para entre 40% e 48%, com o NNT caindo para 11,1<sup>[113]</sup>. Isso indica que o modelo consegue identificar com maior precisão os medicamentos que os pacientes têm maior probabilidade de continuar usando a longo prazo<sup>[113]</sup>.

A divergência nas escolhas de medicação (Médico vs. IA) também foi avaliado pelos autores. Houve uma baixa concordância entre a prática clínica e o algoritmo, com apenas 10,9% dos pacientes recebendo a medicação recomendada pela IA<sup>[113]</sup>. Enquanto o algoritmo recomendou principalmente Aripiprazol (31,9%) e Amissulprida (30,2%), devido ao perfil de eficácia e tolerabilidade, os médicos prescreveram majoritariamente Risperidona (30,0%) e Sulpirida (28,4%)<sup>[113]</sup>.

O uso de Zotepina e Clorpromazina em pacientes para os quais não eram recomendados resultou em uma queda na taxa de sucesso superior a 20%<sup>[113]</sup>. Embora a queda na taxa de sucesso individual tenha sido de 5,4% para pacientes tratados com Sulpirida, este medicamento foi o maior responsável pela redução da eficácia geral da população (51,3% do impacto total), pois foi amplamente prescrito pelos médicos (28,4%) mas raramente era recomendado pelo algoritmo (1,1%)<sup>[113]</sup>. O único caso em que a prática clínica usual obteve um resultado estatisticamente superior à predição do algoritmo foi a Quetiapina, sugerindo que os médicos usaram critérios não capturados pela AI para prescrever este fármaco, como preferências do paciente ou nuances sintomáticas<sup>[113]</sup>.

## 5.2 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA

Após as etapas metodológicas, foram desenvolvidos e avaliados modelos preditivos para estimar a persistência ao tratamento, após 12 meses, de antipsicóticos de segunda geração no âmbito do SUS, considerando variáveis clínicas, sociodemográficas e contextuais. A análise de dados foi realizada a partir de uma coorte retrospectiva composta por 30.000 indivíduos diagnosticados com esquizofrenia.

Inicialmente, apresenta-se o perfil da amostra, posteriormente enriquecidas com o Índice de Gini. Em seguida, são apresentados os resultados da modelagem supervisionada com diferentes algoritmos de *machine learning*, comparando o desempenho preditivo de cada um dele.

A distribuição demográfica (Tabela 1) revelou maior concentração de pacientes na faixa etária entre 26 e 35 anos, com predominância do sexo feminino. Quanto ao Estado de residência no início do tratamento, tem-se a uma parcela significativa de usuários do estado de São Paulo (50,9%), refletindo as desigualdades do acesso ao cuidado especializado em saúde mental no país.

Tabela 1: Distribuição demográfica

| Variável  | %     |
|-----------|-------|
| Sexo      |       |
| Feminino  | 51.0% |
| Masculino | 49.0% |

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Faixa etária</b>                                                |        |
| 26 - 35 anos                                                       | 21.5%  |
| 36 - 45 anos                                                       | 21.1%  |
| > 65 anos                                                          | 17.1%  |
| 46 - 55 anos                                                       | 16.9%  |
| 18 - 25 anos                                                       | 13.8%  |
| 56 - 65 anos                                                       | 9.5%   |
| <b>Raça/Cor</b>                                                    |        |
| Branca                                                             | 15.1%  |
| Parda                                                              | 5.2%   |
| Amarela                                                            | 3.1%   |
| Preta                                                              | 1.2%   |
| Indígena                                                           | < 0.1% |
| Missing                                                            | 75.3%  |
| <b>IMC t<sub>0</sub></b>                                           |        |
| Normal                                                             | 23.4%  |
| Sobrepeso                                                          | 14.3%  |
| Obesidade grau I                                                   | 5.4%   |
| Obesidade grau II                                                  | 1.8%   |
| Abaixo do peso                                                     | 1.3%   |
| Obesidade grau III                                                 | 0.9%   |
| Gravemente abaixo do peso                                          | 0.6%   |
| Missing                                                            | 52.3%  |
| <b>IMC t<sub>f</sub></b>                                           |        |
| Normal                                                             | 28.9%  |
| Sobrepeso                                                          | 21.5%  |
| Obesidade grau I                                                   | 9.3%   |
| Obesidade grau II                                                  | 3.2%   |
| Obesidade grau III                                                 | 1.6%   |
| Abaixo do peso                                                     | 1.5%   |
| Gravemente abaixo do peso                                          | 0.6%   |
| Missing                                                            | 33.3%  |
| <b>Condições clínicas segundo ICC (+10 frequentes)</b>             |        |
| Sem condições clínicas segundo ICC                                 | 86.8%  |
| Infarto do miocárdio                                               | 9.7%   |
| Insuficiência cardíaca congestiva                                  | 2.1%   |
| Doença vascular periférica                                         | 0.5%   |
| Doença pulmonar crônica                                            | 0.3%   |
| Doença cerebrovascular                                             | 0.3%   |
| Doença do tecido conjuntivo                                        | 0.1%   |
| Demência                                                           | 0.1%   |
| Úlcera                                                             | < 0.1% |
| Diabetes com complicação                                           | < 0.1% |
| <b>Local de residência, por UF, t<sub>0</sub> (+10 frequentes)</b> |        |
| SP                                                                 | 50.9%  |
| MG                                                                 | 7.7%   |
| CE                                                                 | 4.0%   |
| GO                                                                 | 3.8%   |

|                                                         |       |
|---------------------------------------------------------|-------|
| ES                                                      | 3.7%  |
| BA                                                      | 3.4%  |
| SC                                                      | 3.4%  |
| PR                                                      | 3.3%  |
| RJ                                                      | 3.3%  |
| RS                                                      | 2.9%  |
| Medicamento t <sub>0</sub>                              |       |
| Risperidona                                             | 34.4% |
| Olanzapina                                              | 32.4% |
| Quetiapina                                              | 22.6% |
| Ziprasidona                                             | 6.2%  |
| Clozapina                                               | 4.5%  |
| Indicação do medicamento em t <sub>0</sub> , por CID-10 |       |
| F200 - Esquizofrenia Paranoide                          | 78.0% |
| F208 - Outras esquizofrenias                            | 9.3%  |
| F205 - Esquizofrenia Residual                           | 3.7%  |
| F201 - Esquizofrenia Hebefrênica                        | 3.0%  |
| F209 - Esquizofrenia não especificada                   | 2.1%  |
| F203 - Esquizofrenia Indiferenciada                     | 1.8%  |
| F206 - Esquizofrenia Simples                            | 1.1%  |
| F202 - Esquizofrenia catatônica                         | 0.5%  |
| F204 - Depressão pós-esquizofrênica                     | 0.5%  |
| Período de realização do Procedimento                   |       |
| 2008 a 2011                                             | 39.9% |
| 2012 a 2014                                             | 23.0% |
| 2004 a 2007                                             | 22.7% |
| 2000 a 2003                                             | 14.4% |
| Tipo de internação                                      |       |
| Hospitalização                                          | 8.7%  |
| Atendimento Ambulatorial de Urgência                    | 2.4%  |
| Atendimento Psicoterapêutico                            | 0.1%  |
| Missing                                                 | 88.8% |
| Tempo mediano DPS*                                      |       |
| ≤3 meses                                                | 53.0% |
| ≥3 meses                                                | 47.0% |
| Continuidade terapêutica 3 meses                        |       |
| Sim                                                     | 84.9% |
| Não                                                     | 15.1% |
| Continuidade terapêutica 9 meses                        |       |
| Sim                                                     | 58.4% |
| Não                                                     | 41.6% |
| Persistência de tratamento em 12 meses                  |       |
| Não                                                     | 53.4% |
| Sim                                                     | 46.6% |
| Persistência de tratamento em 24 meses                  |       |
| Não                                                     | 73.4% |
| Sim                                                     | 26.6% |

| Tipo de Evento Adverso                                                                                          |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Interrupção de tratamento                                                                                       | 53.1% |
| Surto psiquiátrico                                                                                              | 18.0% |
| Óbito                                                                                                           | 10.5% |
| Troca de medicamento                                                                                            | 10.5% |
| Causa do óbito, por CID-10 (+10 frequentes)                                                                     |       |
| G309 - Doença de Alzheimer não especificada                                                                     | 1.0%  |
| I219 - Infarto Agudo do Miocárdio Não Especificado                                                              | 0.7%  |
| J189 - Pneumonia, organismo não especificado                                                                    | 0.5%  |
| J180 - Broncopneumonia não especificada                                                                         | 0.3%  |
| E149 - Diabetes mellitus não especificado                                                                       | 0.2%  |
| I694 - Sequelas de acidente vascular cerebral (AVC) não especificado como hemorrágico ou isquêmico              | 0.2%  |
| N390 - Infecção do trato urinário de localização não especificada                                               | 0.2%  |
| R99 - Outras causas mal definidas e não especificadas de mortalidade                                            | 0.1%  |
| J440 - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior | 0.1%  |
| I64 - Acidente Vascular Cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico                                | 0.1%  |

Legenda: ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; Tempo mediano DPS: Tempo mediano de doença psiquiátrica em relação ao primeiro registro de medicamento

Cabe destacar que três variáveis apresentaram falhas de preenchimento da informação, sendo elas Raça/cor e Índice de Massa Corpórea (IMC) em  $t_0$  e  $t_f$ . Para a variável Raça/cor, observou-se valores *missing* superiores a 75%. Para o IMC, os valores faltosos diminuíram no  $t_f$  (de 52,3% para 33,3%), o que pode indicar uma melhoria no preenchimento dos dados.

Para a variável condições clínicas segundo o Índice de Comorbidade de Charlson, índice ponderado para prever o risco de morte dentro de um ano de hospitalização a partir da carga de comorbidade<sup>[114]</sup>, 86,8% dos indivíduos avaliados não possuíam nenhum tipo de condição do ICC durante a primeira consulta. Pontuações mais altas indicam uma condição mais grave e, conseqüentemente, um prognóstico pior<sup>[115]</sup>. Quanto à medicação prescrita, observou-se maior frequência da Risperidona, com 34,4% das observações, seguida da Olanzapina (32,4%) e da Quetiapina (22,6%). A dispensação segue o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia.

A coorte probabilística identificou também que com o passar do tempo, mais indivíduos tendem a interromper o tratamento. Em três meses de tratamento, a

continuidade terapêutica era de 84,9%, caindo para 58,4% ao nono mês. Após 12 meses, apenas 46,6% dos indivíduos persistiram ao tratamento, caindo para 26,6% após dois anos.

Por fim, destaca-se que 10,5% dos indivíduos analisados reportaram algum tipo de evento adverso. Desse total, mais da metade (53,1%) ocorreu devido à interrupção de tratamento, seguido de surto psiquiátrico, com 18% dos registros de eventos adversos. Óbito e troca de medicamento apareceram com 10,5%, cada, do total de eventos adversos. Quando avaliado a causa do óbito, 1,0% dos casos retrataram o CID-10 G30.9 - Doença de Alzheimer não especificada. Infarto Agudo do Miocárdio Não Especificado (I21.9), Pneumonia, organismo não especificado (J18.9) e Broncopneumonia não especificada (J18.0) representaram 0,7%; 0,5% e 0,3% das causas de óbito, respectivamente.

Para algumas variáveis numéricas, foram gerados histogramas para se identificar a distribuição da frequência, possibilitando a visualização da dispersão dos dados. As figuras a seguir apresentam os histogramas das variáveis: (i) Idade; (ii) Peso ( $t_0$ ), em quilos; (iii) Altura, em centímetros; (iv) Tempo de medicalização psiquiátrica, em meses, e; (v) Tempo para o Evento Adverso, em meses, respectivamente.

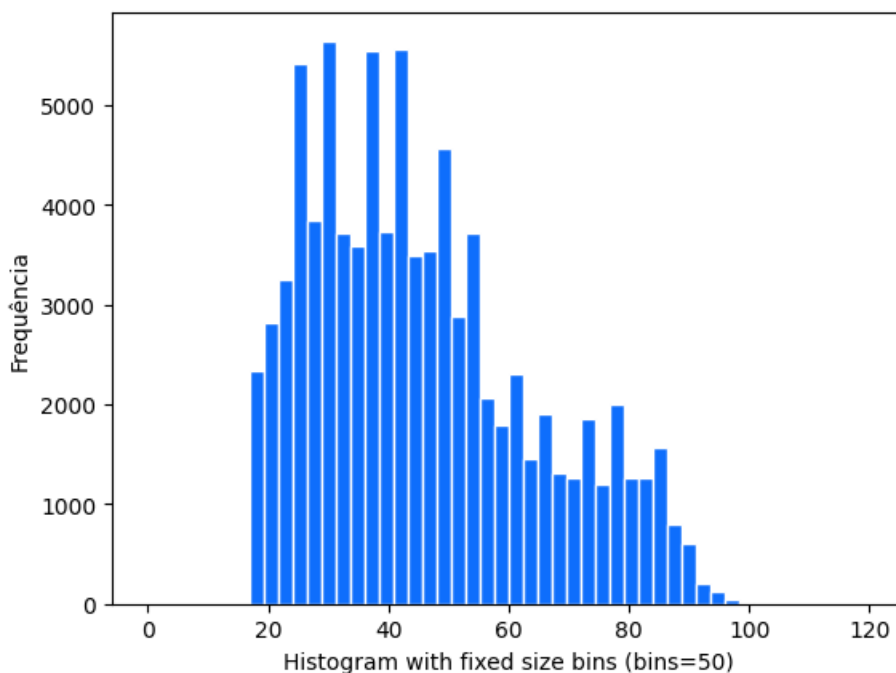


Figura 7: Histograma da variável *Idade*

Média: 45.5 anos; DP: 18.5

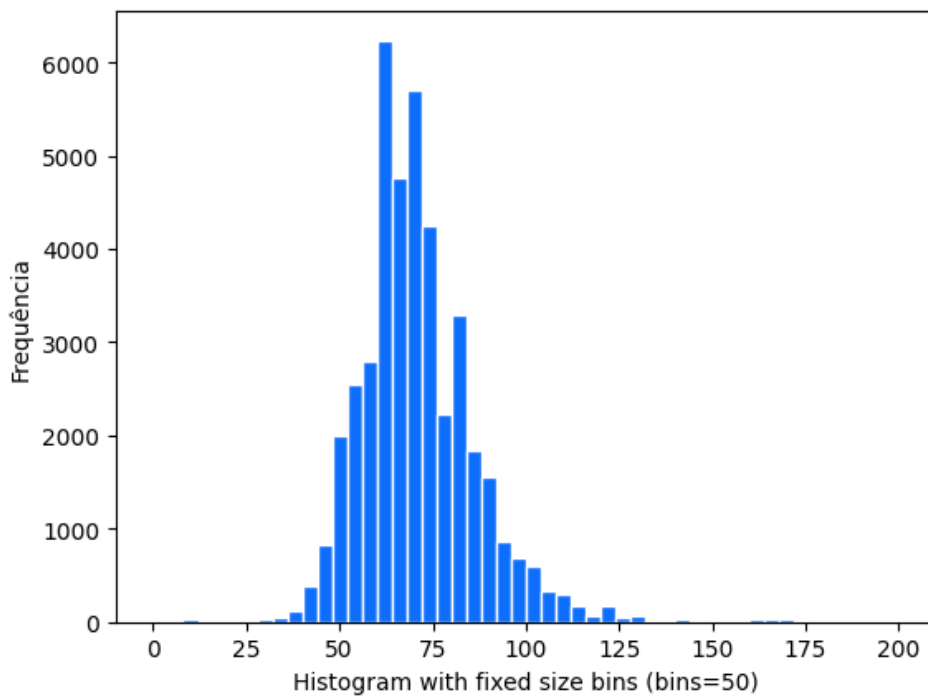


Figura 8: Histograma da variável *Peso* ( $t_0$ )

Média: 70.2 kg; DP: 16.0

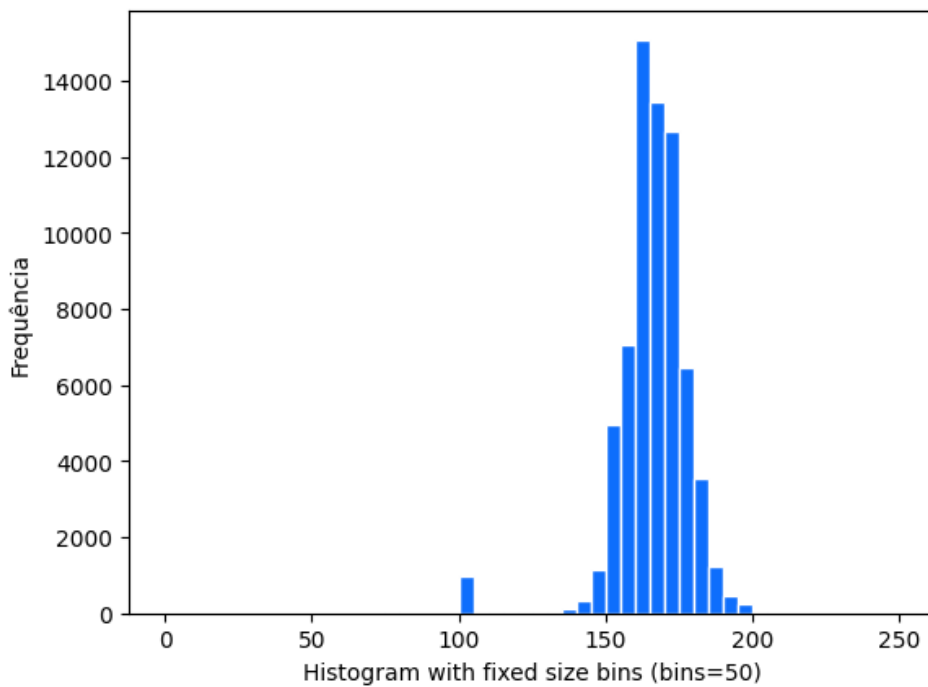


Figura 9: Histograma da variável *Altura*, em centímetros

Média: 165.96 cm; DP: 24.9

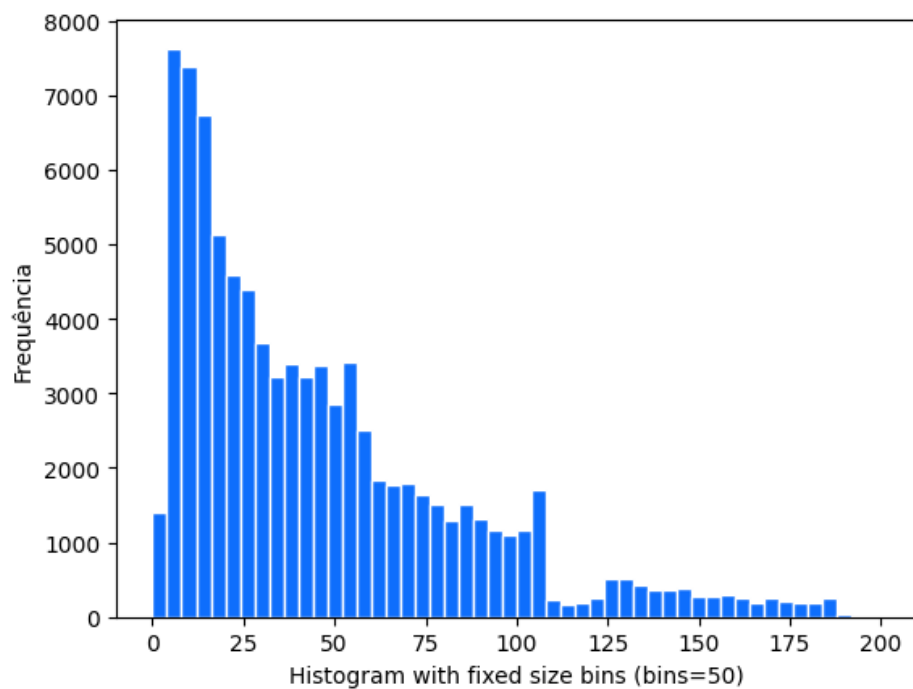


Figura 10: Histograma da variável *Tempo de medicalização psiquiátrica*, em meses

Média: 45.2 meses; DP: 38.7

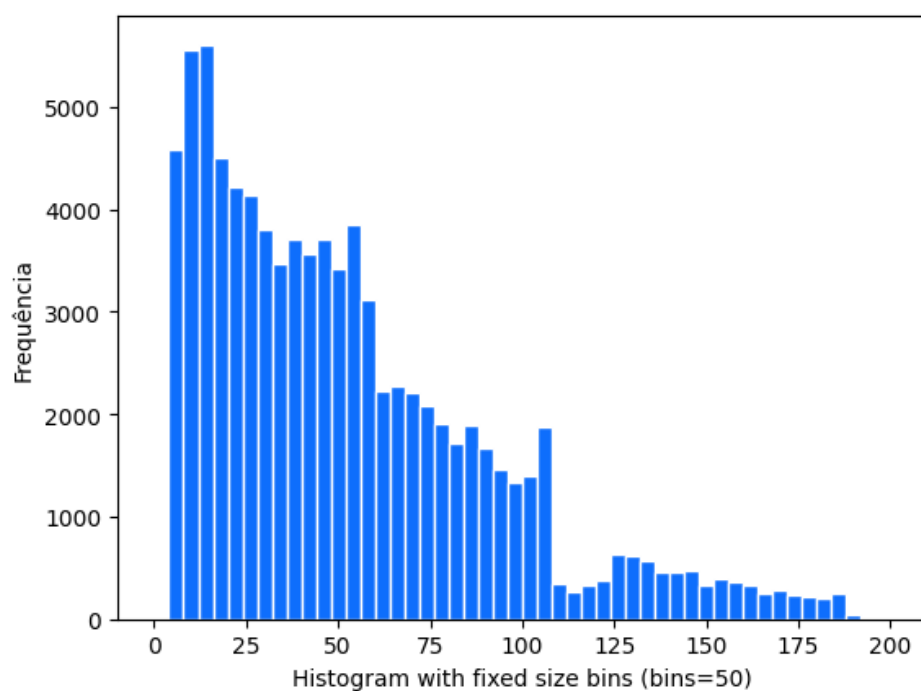


Figura 11: Histograma da variável *Tempo para o Evento Adverso*, em meses

Média: 52.2 meses; DP: 39.3

### 5.3 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS PREDITORAS

A intensidade e direção da correlação linear entre pares de variáveis numéricas pode ser identificada na Figura 12. Os valores vão de  $-1$  (correlação negativa perfeita) a  $+1$  (correlação positiva perfeita). Quanto mais vermelho, mais forte a correlação positiva; quanto mais azul escuro, mais forte a negativa; cores neutras (branco/azul claro) indicam ausência de correlação. Foi identificada correlação de 0,26 entre as variáveis Idade em  $T_0$  e Comorbidade de Charlson, entretanto, a relação é esperada clinicamente.

Para as variáveis categóricas, a análise é semelhante. Os valores vão de 0, em azul no gráfico, a 1, em amarelo. Quanto mais próximo do 1, maior a correlação entre as variáveis (Figura 13). Não foi identificado risco de multicolinearidade entre variáveis categóricas.

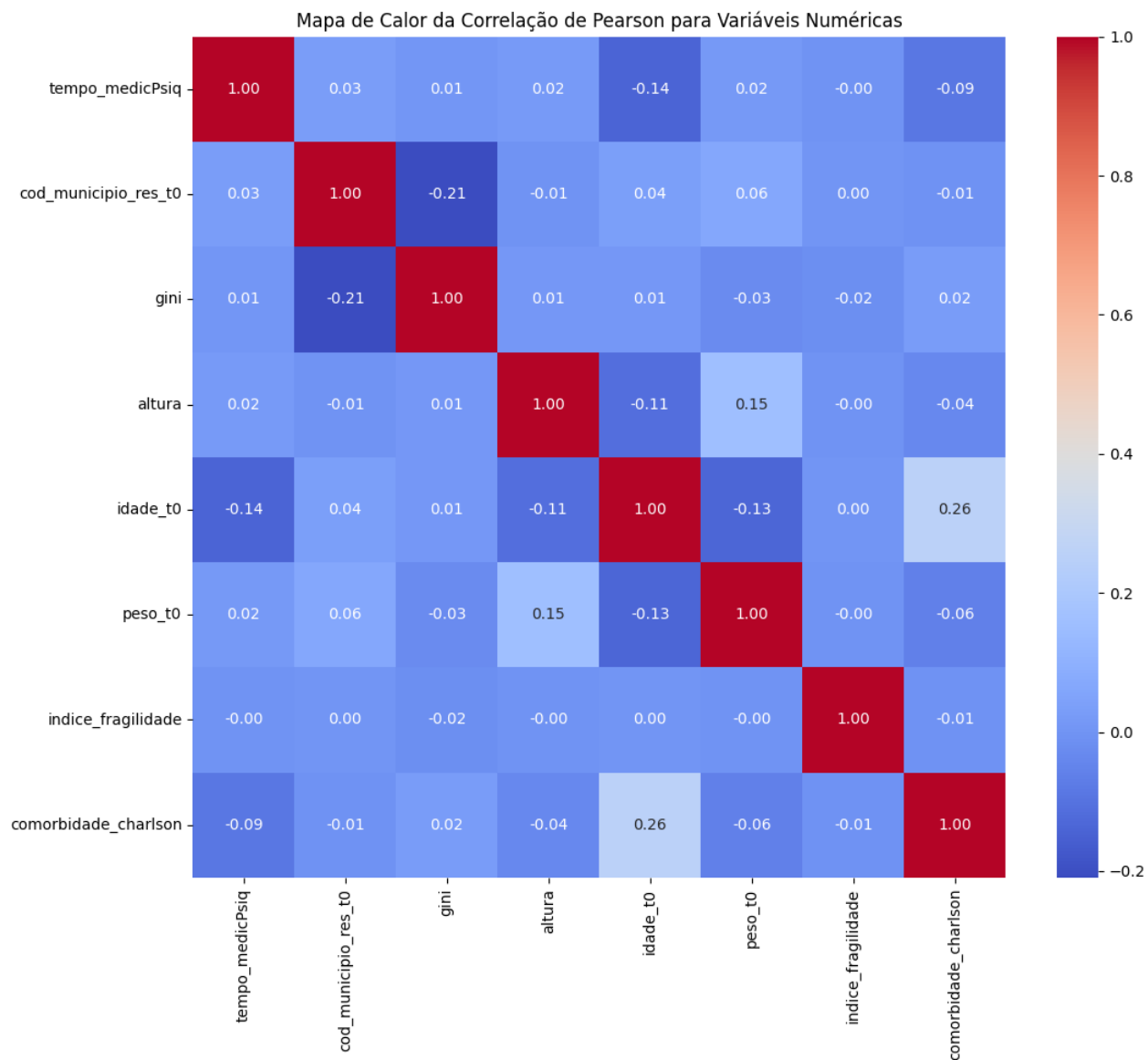


Figura 12: Correlação de Pearson para variáveis numéricas

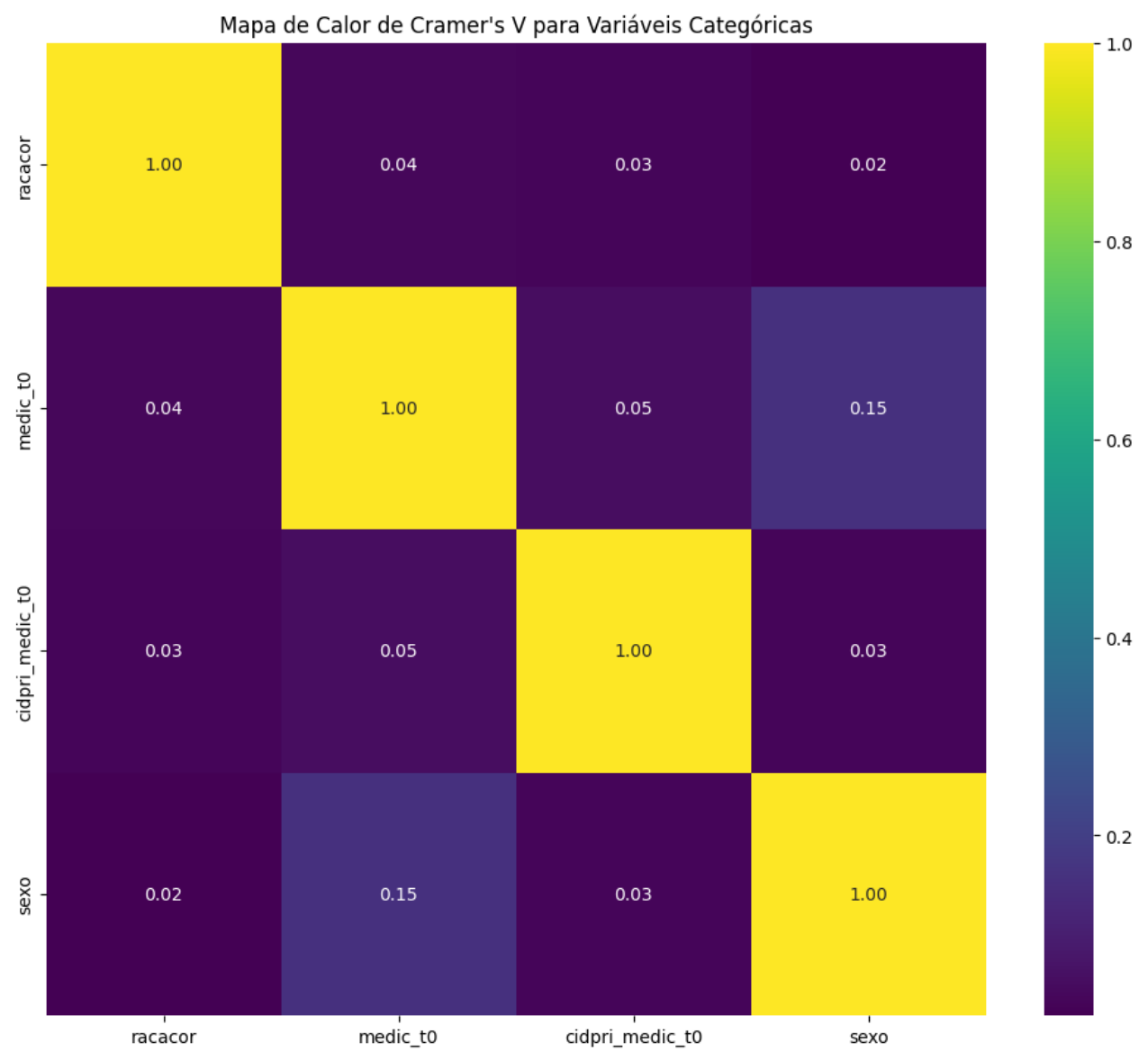


Figura 13: Cramer's V para variáveis categóricas

5.4 INTEGRAÇÃO DE DADOS CONTEXTUAIS

De forma condizente com a literatura, utilizou-se do Índice de Gini para forma de capturar o efeito das desigualdades socioeconômicas sobre a persistência ao tratamento, segundo o modelo preditivo. Das 30 mil observações analisadas, em 61 não foi possível identificar o Índice de Gini do município de residência do paciente.

## 5.5 DESEMPENHO DOS MODELOS

Utilizado a linguagem em Python 3, foi elaborado script para avaliar o desempenho de diferentes modelos supervisionados de *machine learning*. O script utilizado para identificar o modelo preditivo com melhor performance para prever a persistência ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração em pacientes com esquizofrenia após um ano de tratamento é apresentado em APÊNDICE D – SCRIPT UTILIZADO. A tabela a seguir apresenta as métricas comparativas de desempenho dos principais modelos:

Tabela 2: Resultado das métricas de avaliação dos modelos supervisionados testados

| Modelo              | Acurácia | Precisão             | Recall               | F1-Score             |
|---------------------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Logistic regression | 0.6608   | 0 = 0.67<br>1 = 0.65 | 0 = 0.73<br>1 = 0.59 | 0 = 0.70<br>1 = 0.62 |
| Decision tree       | 0.6794   | 0 = 0.70<br>1 = 0.66 | 0 = 0.70<br>1 = 0.65 | 0 = 0.70<br>1 = 0.66 |
| Random Forest       | 0.7261   | 0 = 0.81<br>1 = 0.67 | 0 = 0.64<br>1 = 0.82 | 0 = 0.71<br>1 = 0.74 |
| Gradient boosting   | 0.7418   | 0 = 0.87<br>1 = 0.66 | 0 = 0.60<br>1 = 0.90 | 0 = 0.71<br>1 = 0.77 |
| XGBoost             | 0.7250   | 0 = 0.79<br>1 = 0.67 | 0 = 0.66<br>1 = 0.80 | 0 = 0.72<br>1 = 0.73 |
| SVM                 | 0.6928   | 0 = 0.74<br>1 = 0.65 | 0 = 0.65<br>1 = 0.74 | 0 = 0.69<br>1 = 0.69 |
| KNN                 | 0.6301   | 0 = 0.66<br>1 = 0.60 | 0 = 0.63<br>1 = 0.63 | 0 = 0.65<br>1 = 0.61 |

Legenda:

0 – Pacientes que não persistiram a 12 meses de tratamento; 1 – Pacientes que persistiram a 12 meses de tratamento

Logistic regression = Regressão Logística; Decision tree = árvore de decisão; Random Forest = floresta aleatória; Gradient boosting = gradiente aprimorado; XGBoost = aumento de gradiente extremo (do inglês Extreme Gradient Boosting); SVM = Máquina de Vetores de Suporte (do inglês Support Vector Machine); KNN = K-Vizinhos Mais Próximos (do inglês K-Nearest Neighbors).

As figuras a seguir apresentam os resultados e as curvas de cada um dos modelos avaliados. A partir do observado, três modelos apresentaram acurácia satisfatória, sendo: (i) *Gradient Boosting*; (ii) *Random Forest*, e; (iii) *XGBoost*.

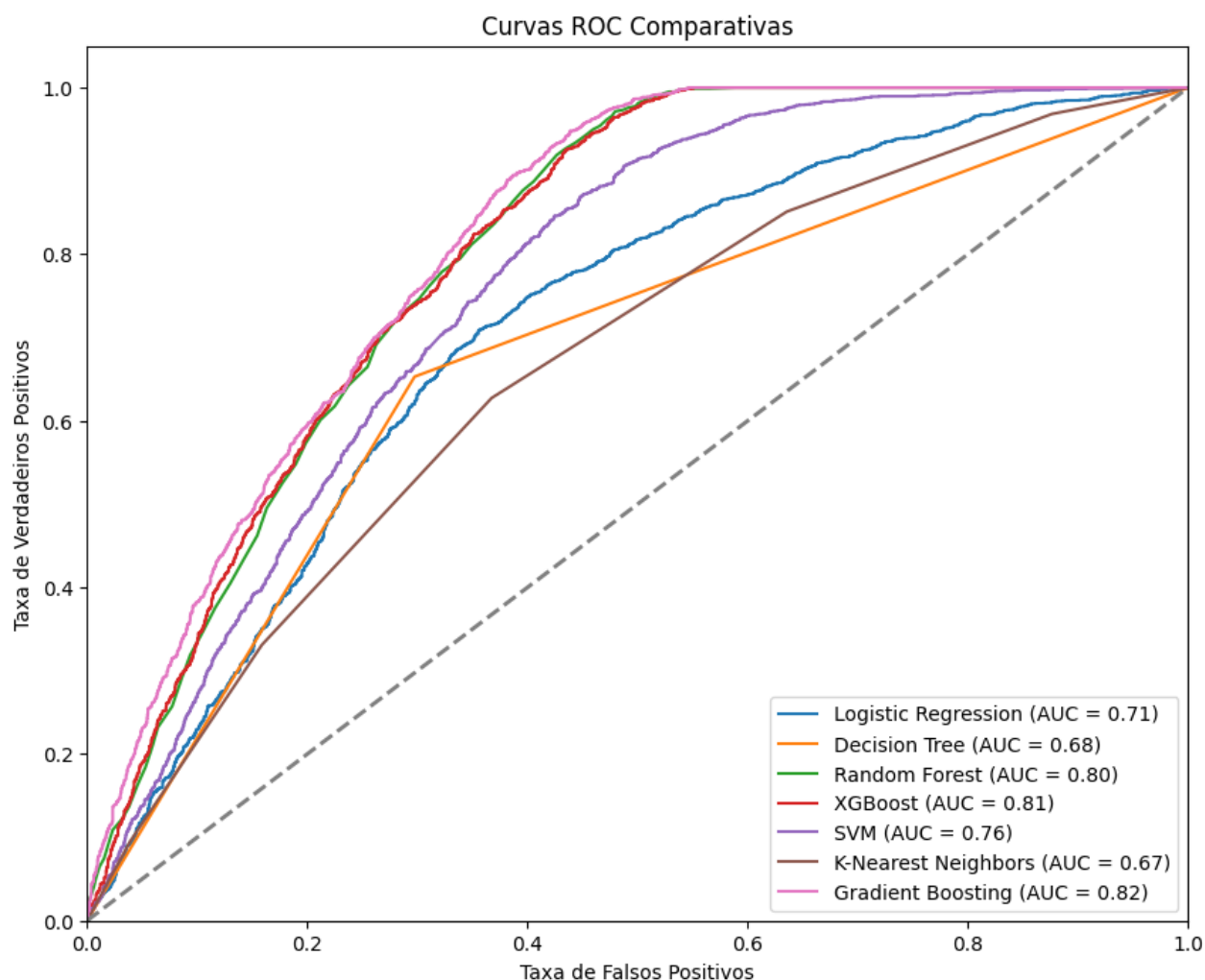


Figura 14: Curvas ROC dos métodos utilizados

Nota: Quadro comparativo com a acurácia pelo método *holdout* e pelo método *cross-validation* (10-fold CV)

| Resumo do desempenho       | Holdout | 10-fold CV |
|----------------------------|---------|------------|
| <i>Logistic Regression</i> | 0.7117  | 0.7093     |
| <i>Decision Tree</i>       | 0.6778  | 0.6691     |
| <i>Random Forest</i>       | 0.8046  | 0.8047     |
| <i>Gradient Boosting</i>   | 0.8169  | 0.8214     |
| <i>XGBoost</i>             | 0.8054  | 0.8071     |
| SVM                        | 0.7622  | 0.7586     |
| <i>K-Nearest Neighbors</i> | 0.6663  | 0.6677     |

### 5.5.1 Logistic Regression

A Regressão Logística apresentou desempenho moderado, com acurácia de 0,71 (Figura 15), e com tendência a favorecer a classe 0 (recall 0,73 vs 0,59).

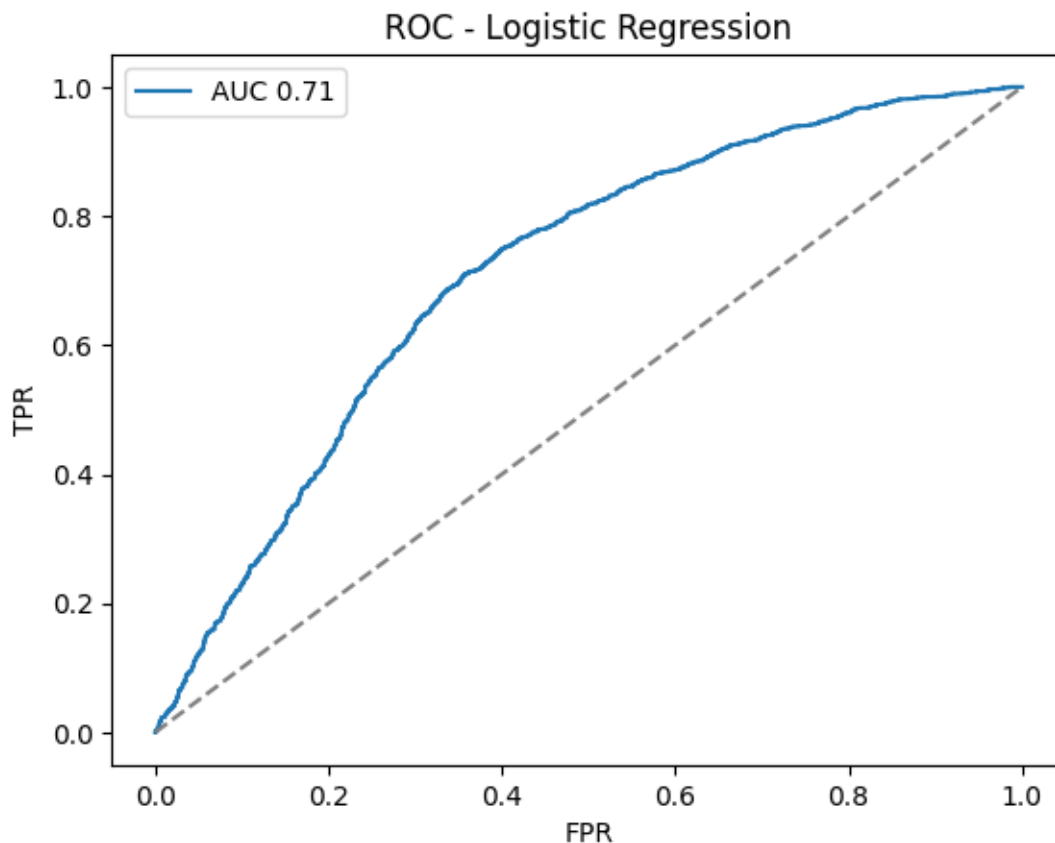


Figura 15: AUC ROC do modelo *Logistic Regression*

No caso do modelo de *logistic regression* (Tabela 3), a classe “Sim” (persistência em 12 meses) obteve precisão de 0,65, indicando que os indivíduos classificados como persistentes de fato tendem a sê-lo. No entanto, a revocação de 0,59 indica que cerca de dois terços dos pacientes persistentes não são corretamente identificados pelo modelo. A classe “Não” (não persistência em 12 meses) apresentou revocação de 0,73 e precisão de 0,67. Isso sugere que o modelo de *logistic regression* consegue identificar melhor aqueles que não persistirão ao tratamento em 12 meses, podendo ser utilizado para identificação de pacientes que tendem a abandonar o tratamento farmacológico, possibilitando um melhor manejo clínico desse paciente. O modelo classificou corretamente 1.680 instâncias da classe 0 (72,5%) e 1.191 da classe 1 (58,7%). Os 838

falsos negativos (41,3% da classe 1) indicam limitação na captura de relações não-lineares

Tabela 3: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando *Logistic Regression*

|              | <b>Precisão</b> | <b>Revocação</b> | <b>F1-score</b> | <b>Suporte</b> |
|--------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|
| Não          | 0.67            | 0.73             | 0.70            | 2316           |
| Sim          | 0.65            | 0.59             | 0.62            | 2029           |
|              |                 |                  |                 |                |
| Acurácia     |                 |                  | 0.66            | 4345           |
| Macro avg    | 0.66            | 0.66             | 0.66            | 4345           |
| Weighted avg | 0.66            | 0.66             | 0.66            | 4345           |

Matriz de confusão:

|             |            | <b>Valor preditivo</b> |            |
|-------------|------------|------------------------|------------|
|             |            | <b>Não</b>             | <b>Sim</b> |
| <b>Real</b> | <b>Não</b> | 1680                   | 636        |
|             | <b>Sim</b> | 838                    | 1191       |

Quando avaliada a curva de calibração (Figura 16), observa-se que nas faixas superiores a 0,6, o modelo apresenta desvios de calibração, podendo subestimar ou superestimar os resultados. Já na curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares (Figura 17), tem-se ponto de cruzamento entre sensibilidade e especificidade ocorre em torno de 0,5.

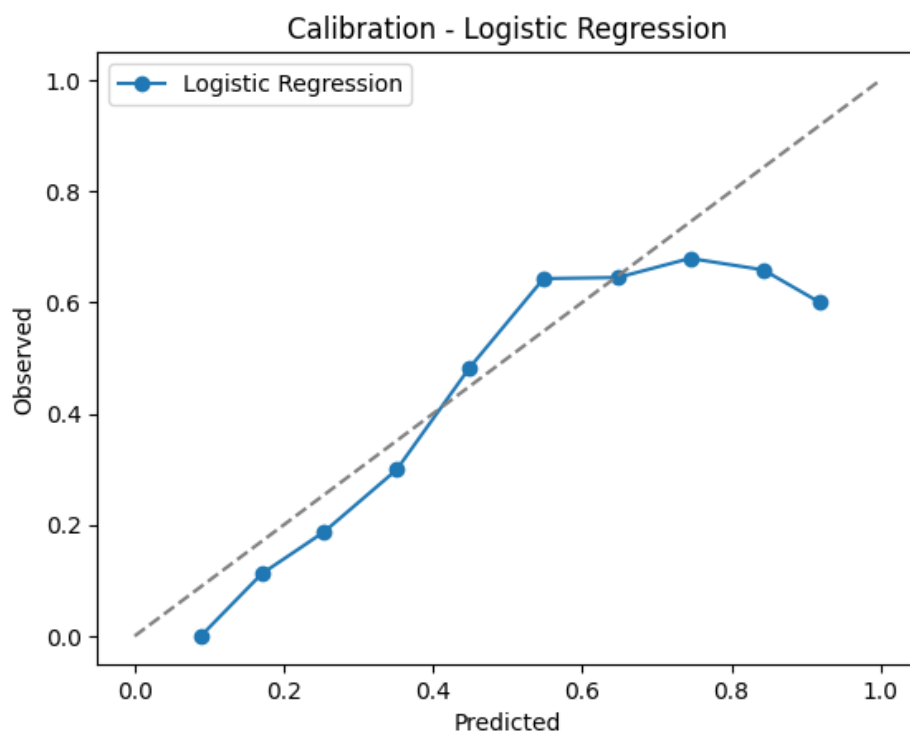


Figura 16: Curva de Calibração do modelo utilizando *Logistic Regression*

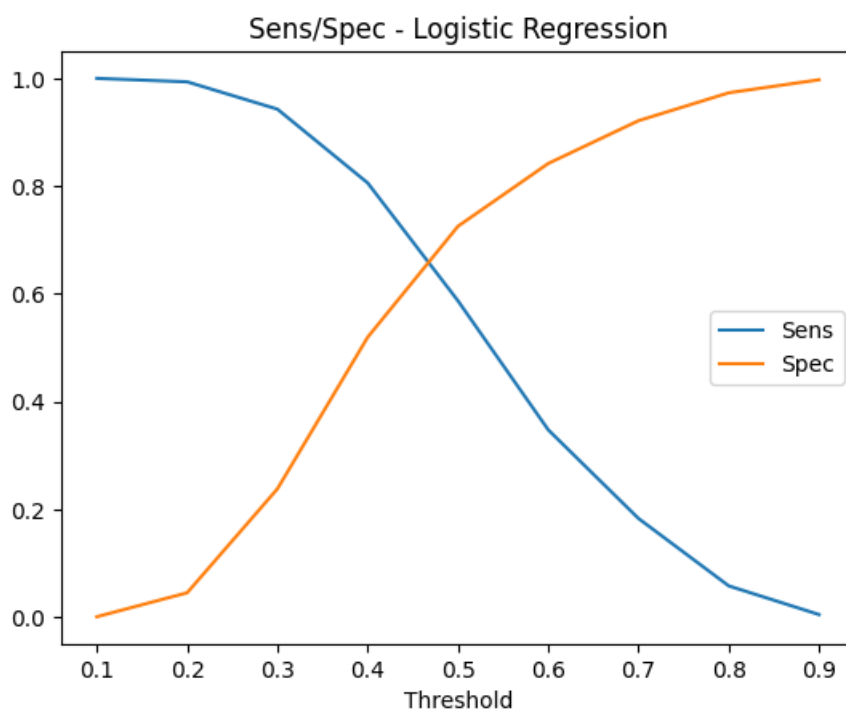


Figura 17: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando *Logistic Regression*

### 5.5.2 Decision Tree

O modelo *Decision Tree* apresentou *AUC ROC* de 0,6794. Quando avaliado utilizando a técnica de *holdout*, observou-se acurácia de 0,6778 e 0,6691 para a técnica *10-fold CV* (Figura 18).

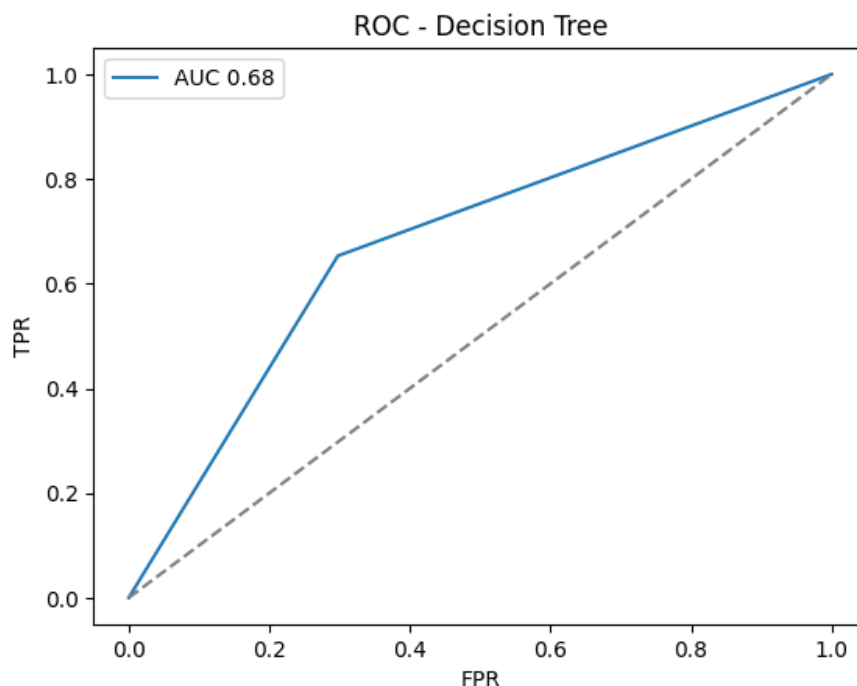


Figura 18: *AUC ROC* do modelo *Decision Tree*

No caso do modelo de *Decision Tree* (Tabela 4), a classe “Sim” (persistência em 12 meses) obteve precisão de 0,66, indicando que os indivíduos classificados como persistentes de fato tendem a sê-lo. A revocação foi de 0,65 e o F1-Score de 0,66. A classe “Não” (não persistência em 12 meses) apresentou precisão de 0,70, revocação de 0,70 e F1-Score de 0,70.

Tabela 4: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando *Decision Tree*

|     | Precisão | Revocação | F1-score | Suporte |
|-----|----------|-----------|----------|---------|
| Não | 0.70     | 0.70      | 0.70     | 2316    |
| Sim | 0.66     | 0.65      | 0.66     | 2029    |
|     |          |           |          |         |

|              |      |      |      |      |
|--------------|------|------|------|------|
| Acurácia     |      |      | 0.68 | 4345 |
| Macro avg    | 0.68 | 0.68 | 0.68 | 4345 |
| Weighted avg | 0.68 | 0.68 | 0.68 | 4345 |

Matriz de confusão:

|      |     | Valor preditivo |      |
|------|-----|-----------------|------|
|      |     | Não             | Sim  |
| Real | Não | 1627            | 689  |
|      | Sim | 704             | 1325 |

Quando avaliada a curva de calibração (Figura 19), observa-se que o modelo possui curva de calibração inversa à curva real dos eventos, indicando tendência ao overfitting e captura de padrões superficiais. Ao se observar a curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares (Figura 20), tem-se um comportamento plano. Esse comportamento é comum em modelos *Decision Tree* não suavizados. O ideal seria complementar o modelo com calibradores probabilísticos (como o *predict\_proba*).

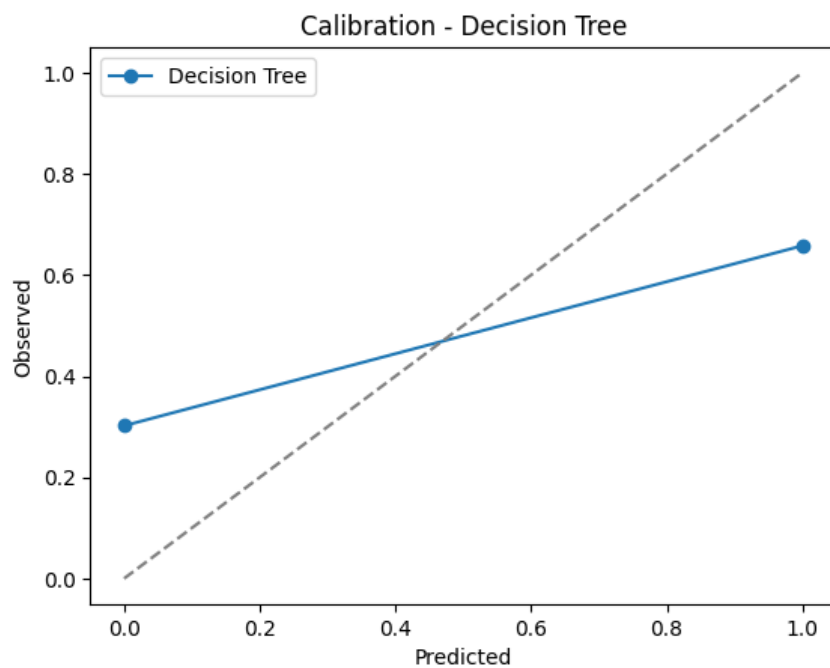


Figura 19: Curva de Calibração do modelo utilizando *Decision Tree*

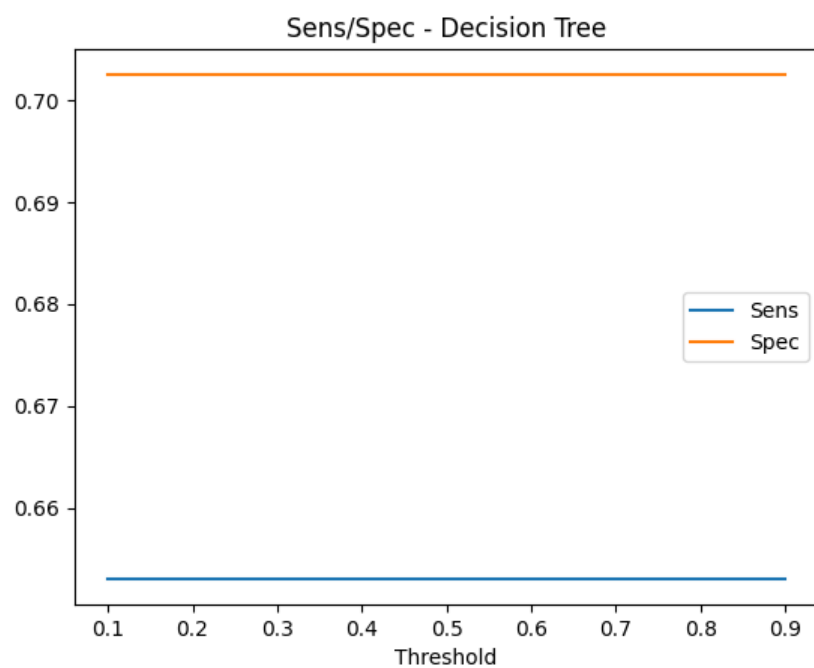


Figura 20: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando *Decision Tree*

### 5.5.3 Random Forest

O modelo *Random Forest* apresentou acurácia de 0,7261. Para a técnica *holdout*, a acurácia foi de 0,8046, e para a 10-fold CV, de 0,8047, apresentando a melhor estabilidade de todos os modelos, com variação de apenas 0,01% entre *holdout* e 10-fold CV (Figura 21). Conforme Tabela 5, a classe “Sim” apresentou precisão de 0,67. A revocação foi de 0,82, e F1-Score de 0,74. Para a classe “Não”, a precisão foi de 0,81 e a revocação foi de 0,64 e F1-Score de 0,71. O modelo demonstra viés em favor da classe “Sim” em relação a classe “Não”. Com apenas 357 falsos negativos, é altamente eficiente na detecção de positivos. A alta precisão para classe “Não” (0,81) garante confiabilidade nas predições desta classe.

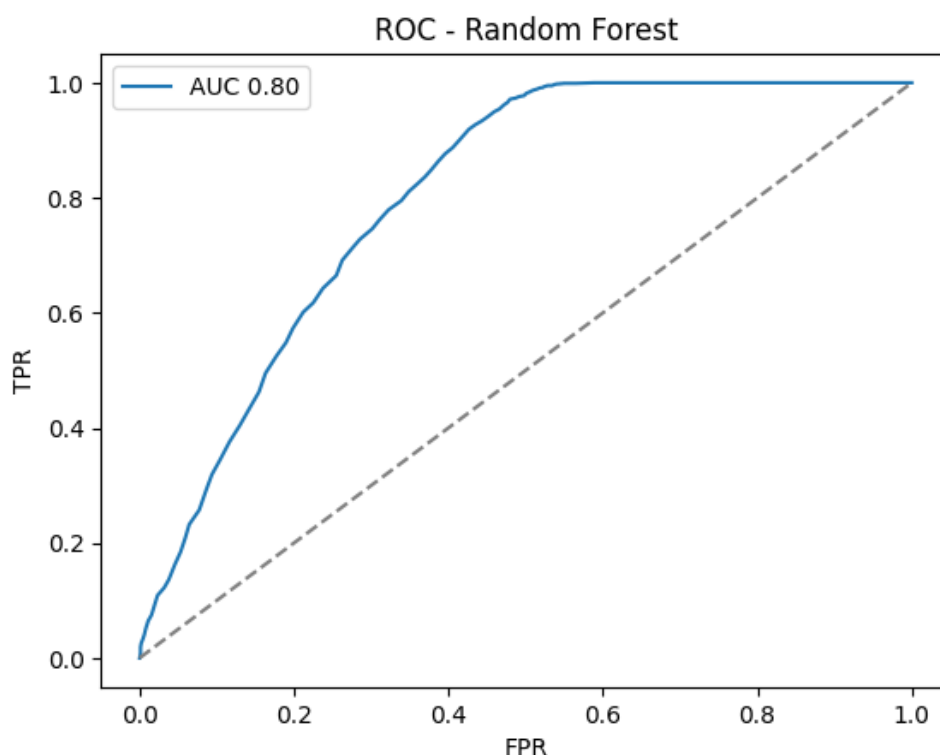


Figura 21: AUC ROC do modelo *Random Forest*

Tabela 5: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando *Random Forest*

|     | Precisão | Revocação | F1-score | Suporte |
|-----|----------|-----------|----------|---------|
| Não | 0.82     | 0.64      | 0.71     | 2316    |

|              |      |      |      |      |
|--------------|------|------|------|------|
| Sim          | 0.67 | 0.82 | 0.74 | 2029 |
|              |      |      |      |      |
| Acurácia     |      |      | 0.73 | 4345 |
| Macro avg    | 0.74 | 0.73 | 0.73 | 4345 |
| Weighted avg | 0.74 | 0.73 | 0.73 | 4345 |

Matriz de confusão:

|      |     | Valor preditivo |      |
|------|-----|-----------------|------|
|      |     | Não             | Sim  |
| Real | Não | 1483            | 833  |
|      | Sim | 357             | 1672 |

A curva de calibração do modelo *Random Forest* (Figura 22) apresenta pontos de desvio em quase que a totalidade da curva ideal. Em faixas menores, o modelo subestima as chances de persistência, ou seja, ele prevê probabilidade alta, mas a persistência real é baixa. A curva mostra que o modelo não está bem calibrado, especialmente para pacientes com baixa probabilidade prevista.

A curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares (Figura 23) demonstrou que o modelo *Random Forest* apresenta ponto de equilíbrio em 0,6, aproximadamente.

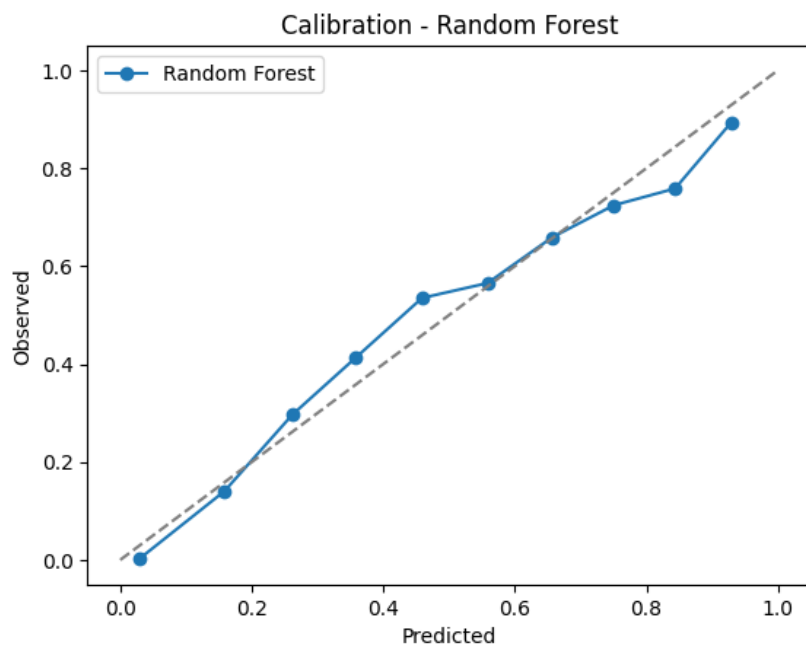


Figura 22: Curva de Calibração do modelo utilizando *Random Forest*

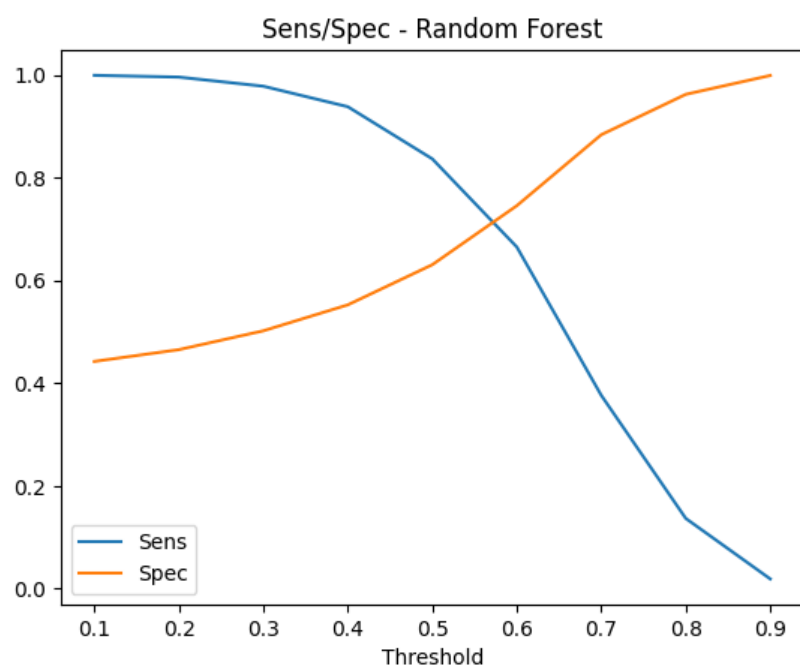


Figura 23: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando *Random Forest*

### 5.5.4 Gradiente boosting

O modelo *Gradient Boosting* apresentou *AUC ROC* de 0,7418 para a predição da persistência ao tratamento em 12 meses. Observou-se *holdout* de 0,8169 e *10-fold CV* de 0,8214 (Figura 24).

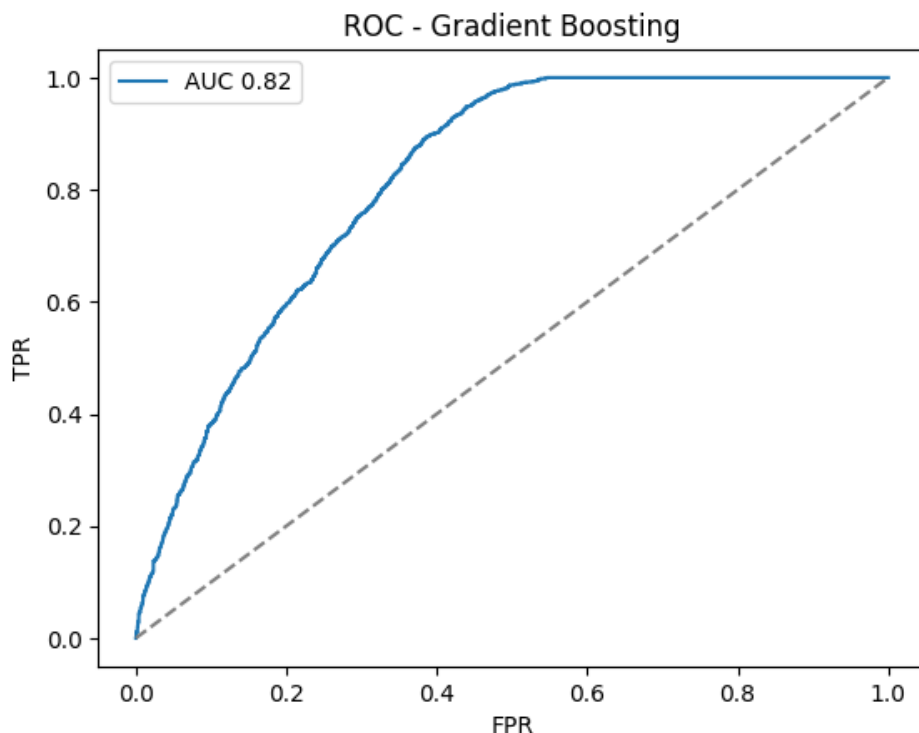


Figura 24: AUC ROC do modelo *Gradient Boosting*

De acordo com o relatório de classificação (Tabela 6), a classe “Sim” (persistência em 12 meses) apresentou precisão de 0,66, revocação de 0,90 e F1-Score de 0,77. A classe “Não” (não persistência) obteve precisão de 0,87, revocação de 0,60 e F1-Score de 0,71. O modelo apresenta revocação importante para a classe “Sim” de 90,1%, detectando corretamente 9 em cada 10 casos positivos, com apenas 201 falsos negativos (9,9%). A precisão de 0,87 para classe “Não” é a mais alta entre todos os modelos. Este perfil é ideal quando a detecção de positivos é prioritária.

Tabela 6: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando Gradient Boosting

|  | Precisão | Revocação | F1-score | Suporte |
|--|----------|-----------|----------|---------|
|--|----------|-----------|----------|---------|

|              |      |      |      |      |
|--------------|------|------|------|------|
| Não          | 0.87 | 0.60 | 0.71 | 2316 |
| Sim          | 0.66 | 0.90 | 0.77 | 2029 |
|              |      |      |      |      |
| Acurácia     |      |      | 0.74 | 4345 |
| Macro avg    | 0.77 | 0.75 | 0.74 | 4345 |
| Weighted avg | 0.78 | 0.74 | 0.73 | 4345 |

Matriz de confusão:

|      |     | Valor preditivo |      |
|------|-----|-----------------|------|
|      |     | Não             | Sim  |
| Real | Não | 1395            | 921  |
|      | Sim | 201             | 1828 |

O modelo Gradient Boosting demonstrou calibração próximo à curva real de eventos a partir do corte 0,4, mantendo boa estabilidade probabilística nas classes mais altas (Figura 25). Já a curva de sensibilidade e especificidade evidenciou ponto de equilíbrio em torno de 0,6, indicando que, abaixo desse valor, o modelo privilegia a sensibilidade, enquanto acima desse limiar predomina a especificidade (Figura 26). Essa configuração é útil quando se pretende identificar precocemente indivíduos com maior probabilidade de persistir, mantendo baixo risco de falsos negativos.

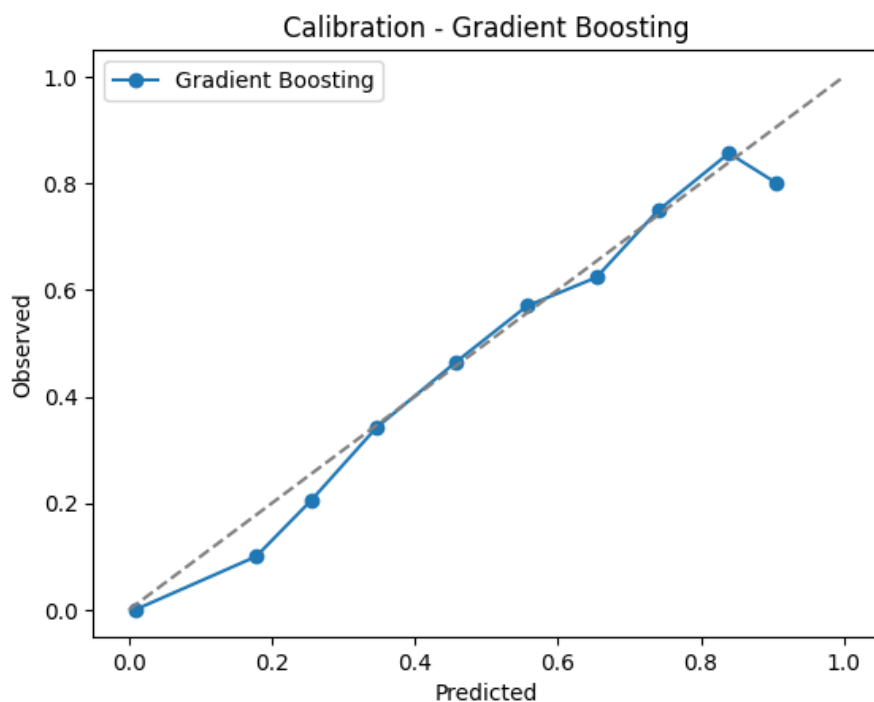


Figura 25: Curva de Calibração do modelo utilizando *Gradient Boosting*

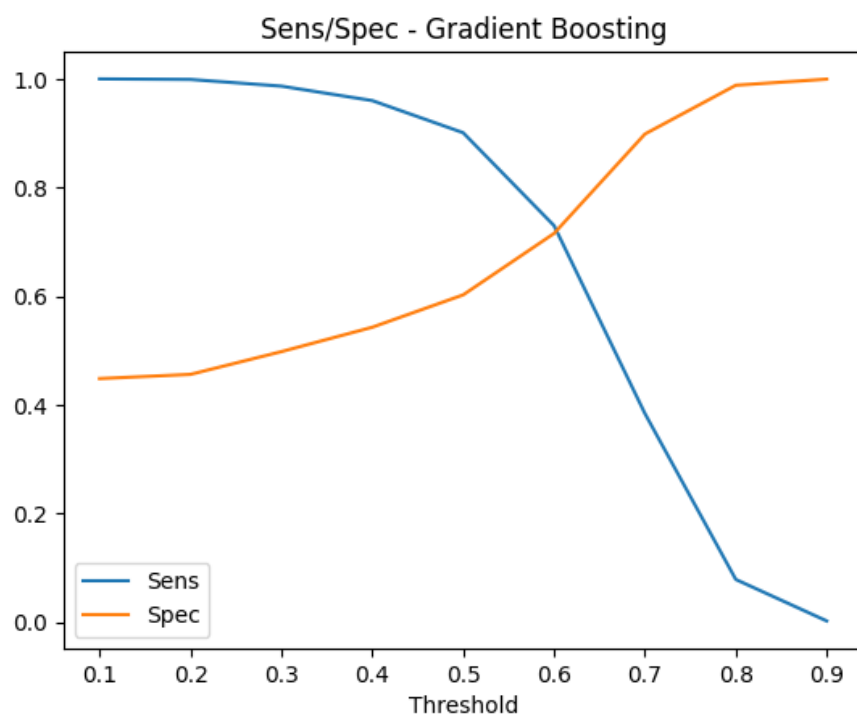


Figura 26: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando *Gradient Boosting*

### 5.5.5 Extreme Gradient boosting

O modelo *Extreme Gradient Boosting* (*XGBoost*) apresentou acurácia de 0,7250, AUC ROC (*holdout*) de 0,8054 e AUC ROC (*10-fold CV*) de 0,8071 (Figura 27), com distribuição de erros mais equilibrada. Esses valores indicam capacidade discriminatória e estabilidade preditiva satisfatórias, confirmando a eficiência do *XGBoost* para cenários de classificação complexa.

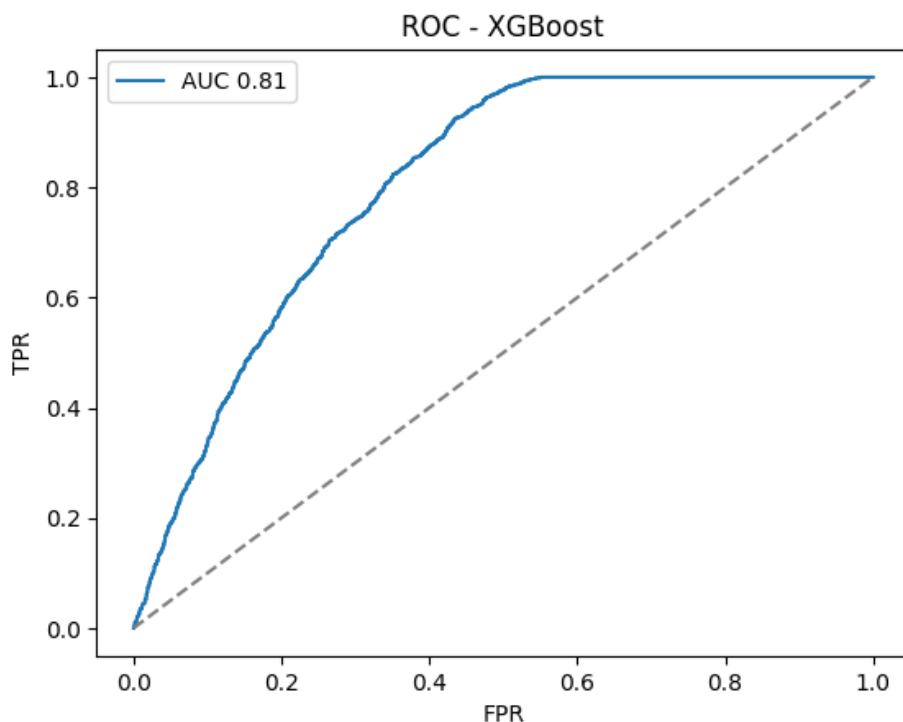


Figura 27: AUC ROC do modelo *XGBoost*

A classe “Sim” (persistência em 12 meses) apresentou precisão de 0,67 e revocação de 0,80. A classe “Não” (não persistência) alcançou precisão de 0,79 e revocação de 0,66, confirmando o equilíbrio do modelo em ambas as categorias. Apresentou, ainda, F1-score de 0,73 para a classe “Sim” e 0,72 para a classe “Não” (Tabela 7). A diferença de revocação entre classes (14 pontos) é menor que no Random Forest (18 pontos), indicando comportamento mais balanceado.

Tabela 7: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando *XGBoost*

|     | Precisão | Revocação | F1-score | Suporte |
|-----|----------|-----------|----------|---------|
| Não | 0.79     | 0.66      | 0.72     | 2316    |

|              |      |      |      |      |
|--------------|------|------|------|------|
| Sim          | 0.67 | 0.80 | 0.73 | 2029 |
|              |      |      |      |      |
| Acurácia     |      |      | 0.72 | 4345 |
| Macro avg    | 0.73 | 0.73 | 0.72 | 4345 |
| Weighted avg | 0.73 | 0.72 | 0.72 | 4345 |

Matriz de confusão:

|      |     | Valor preditivo |      |
|------|-----|-----------------|------|
|      |     | Não             | Sim  |
| Real | Não | 1533            | 783  |
|      | Sim | 412             | 1617 |

A curva de calibração apresentou comportamento razoável, com pontos de probabilidade previstos próximos da diagonal de referência nos valores intermediários (Figura 28). A curva de sensibilidade e especificidade apresentou ponto de cruzamento em torno de 0,6, onde o modelo atinge equilíbrio ótimo entre identificar corretamente persistentes e não persistentes (Figura 29).

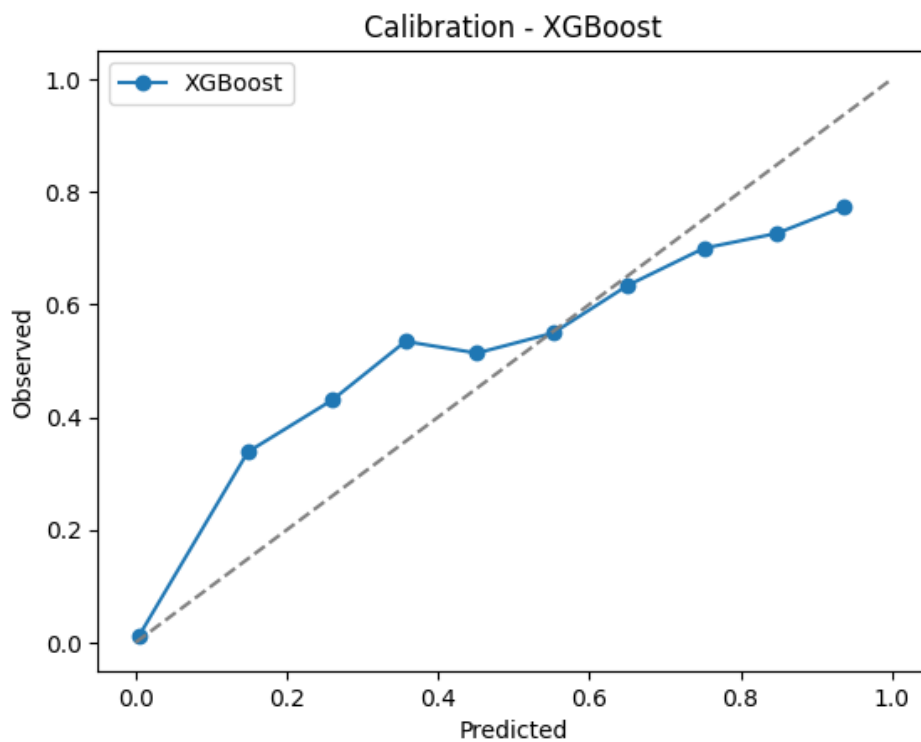


Figura 28: Curva de Calibração do modelo utilizando *XGBoost*

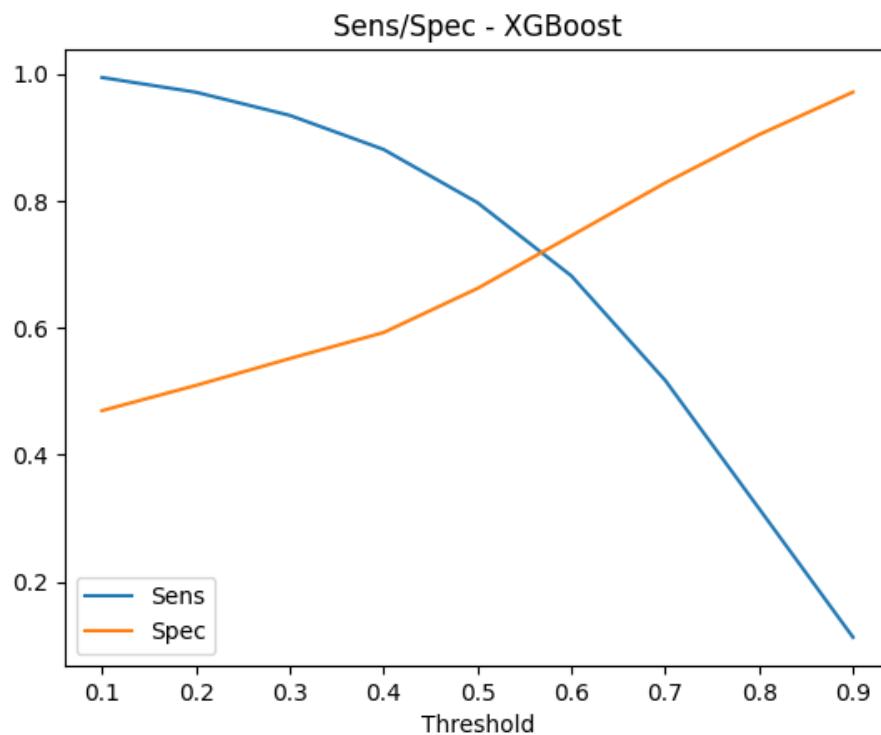


Figura 29: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando *XGBoost*

### 5.5.6 Support Vector Machine

O modelo *Support Vector Machine* (SVM) apresentou acurácia de 0,6928 (Figura 30), *AUC ROC (holdout)* de 0,7622 e *AUC ROC (10-fold CV)* de 0,7586.

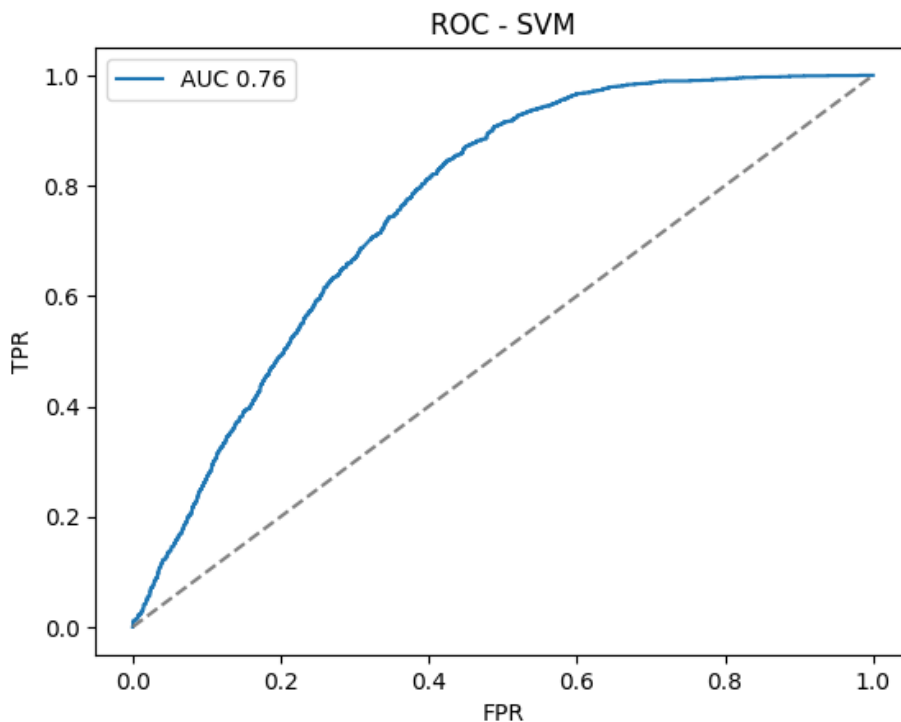


Figura 30: AUC ROC do modelo SVM

A classe “Sim” (persistência) apresentou precisão de 0,65 e revocação de 0,74. Já a classe “Não” (não persistência) obteve precisão de 0,74 e revocação de 0,65. O F1-Score de 0,69 para ambas as classes indica equilíbrio moderado entre precisão e revocação (Tabela 8). A distribuição de erros é balanceada: 817 falsos positivos (35,3%) e 518 falsos negativos (25,5%), o que demonstra que o modelo apresenta menor robustez em relação aos métodos baseados em árvores. Ainda assim, o desempenho é satisfatório, especialmente considerando que o SVM lida bem com fronteiras de decisão complexas e não lineares. O comportamento do modelo reforça sua utilidade em cenários com alta dimensionalidade e correlação entre variáveis, ainda que requeira maior otimização de hiperparâmetros.

Tabela 8: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando SVM

|                     | <b>Precisão</b> | <b>Revocação</b> | <b>F1-score</b> | <b>Suporte</b> |
|---------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|
| Não                 | 0.74            | 0.65             | 0.69            | 2316           |
| Sim                 | 0.65            | 0.74             | 0.69            | 2029           |
|                     |                 |                  |                 |                |
| Acurácia            |                 |                  | 0.69            | 4345           |
| <i>Macro avg</i>    | 0.70            | 0.70             | 0.69            | 4345           |
| <i>Weighted avg</i> | 0.70            | 0.69             | 0.69            | 4345           |

Matriz de confusão:

|             |            | <b>Valor preditivo</b> |            |
|-------------|------------|------------------------|------------|
|             |            | <b>Não</b>             | <b>Sim</b> |
| <b>Real</b> | <b>Não</b> | 1499                   | 817        |
|             | <b>Sim</b> | 518                    | 1511       |

Na curva de calibração, o modelo apresentou desvios das probabilidades em todas as faixas. Isso indica que, embora o SVM capture bem as tendências de persistência, tende a prever probabilidades ligeiramente diferente do que as observadas (Figura 31). A curva de sensibilidade e especificidade revelou cruzamento no ponto 0,5, aproximadamente, ponto no qual o modelo equilibra acuradamente ambas as métricas (Figura 32).

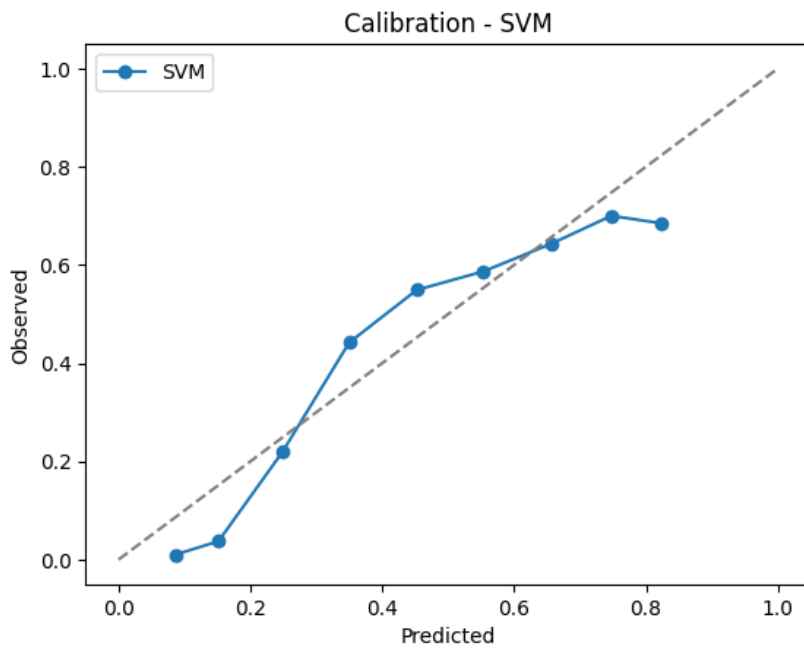


Figura 31: Curva de Calibração do modelo utilizando SVM

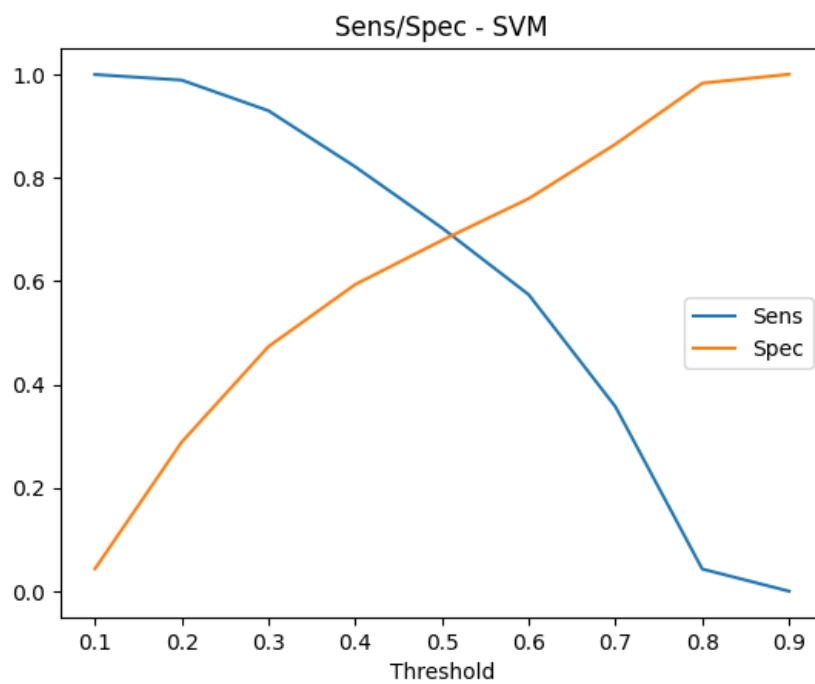


Figura 32: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando SVM

### 5.5.7 K-Nearest Neighbors

O modelo *K-Nearest Neighbors* (KNN) obteve acurácia de 0,6301, com *AUC ROC* (*holdout*) de 0,6663 e *AUC ROC* (10-fold CV) de 0,6677 (Figura 33).

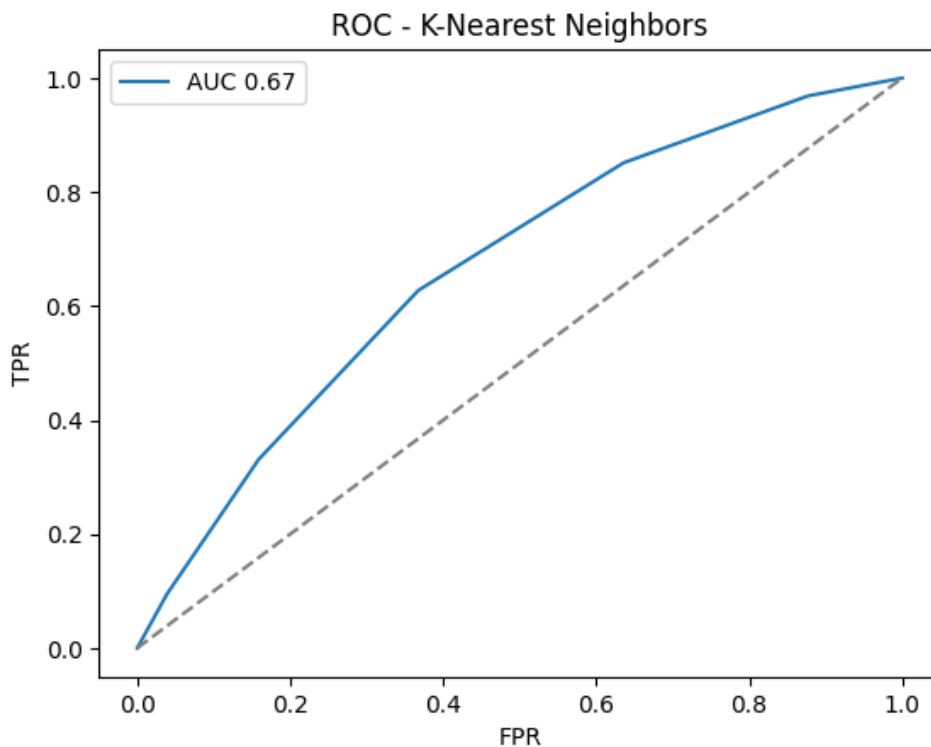


Figura 33: *AUC ROC* do modelo KNN

A classe “Sim” (persistência) apresentou precisão de 0,60 e revocação de 0,63. A classe “Não” (não persistência) obteve precisão de 0,66 e revocação de 0,63. O F1-Score foi de 0,61 para “Sim” e 0,65 para “Não” (Tabela 9). A performance mais modesta pode estar associada à natureza do algoritmo, que depende fortemente da estrutura e dimensionalidade dos dados.

Tabela 9: Relatório de Classificação e Matriz de Confusão do modelo utilizando KNN

|     | <b>Precisão</b> | <b>Revocação</b> | <b>F1-score</b> | <b>Suporte</b> |
|-----|-----------------|------------------|-----------------|----------------|
| Não | 0.66            | 0.63             | 0.65            | 2316           |
| Sim | 0.60            | 0.63             | 0.61            | 2029           |
|     |                 |                  |                 |                |

|              |      |      |      |      |
|--------------|------|------|------|------|
| Acurácia     |      |      | 0.63 | 4345 |
| Macro avg    | 0.63 | 0.63 | 0.63 | 4345 |
| Weighted avg | 0.63 | 0.63 | 0.63 | 4345 |

Matriz de confusão:

|      |     | Valor preditivo |      |
|------|-----|-----------------|------|
|      |     | Não             | Sim  |
| Real | Não | 1465            | 851  |
|      | Sim | 756             | 1273 |

A curva de calibração indicou desvio inverso à curva real (Figura 34). Esse comportamento é esperado devido à natureza do algoritmo. Já a curva de sensibilidade e especificidade mostrou cruzamento entre 0,5 e 0,6 (Figura 35).

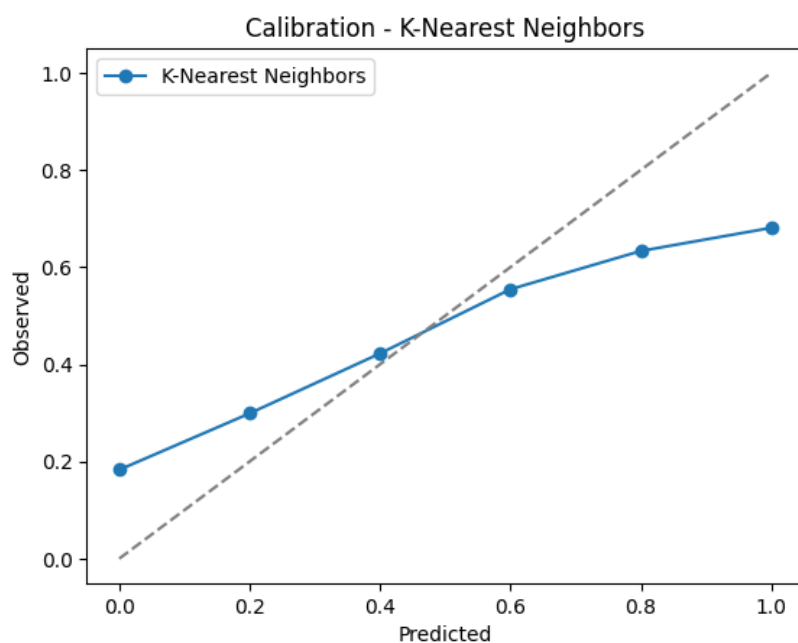


Figura 34: Curva de Calibração do modelo utilizando KNN

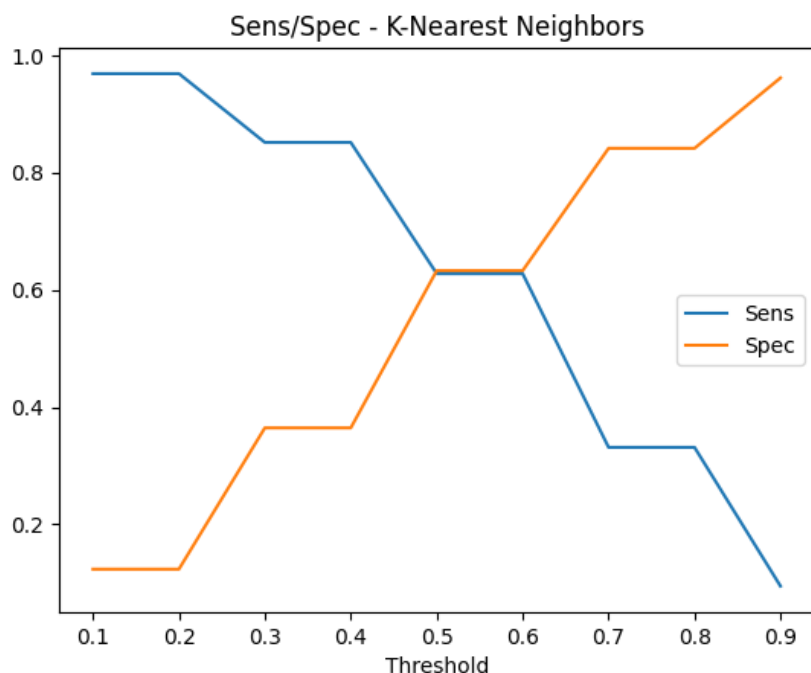


Figura 35: Curva de sensibilidade e especificidade em diferentes limiares do modelo utilizando KNN

## 5.6 PREDITORES MAIS RELEVANTES

A análise de importância das variáveis indicou os seguintes preditores com maior contribuição para os modelos de classificação na previsão da persistência ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração em pacientes com esquizofrenia:

1. **Tipo de antipsicótico de segunda geração utilizado:** A escolha do medicamento é um fator crucial, pois a eficácia e tolerabilidade do tratamento antipsicótico podem afetar diretamente a adesão à terapia e a resposta clínica. O documento menciona que efeitos adversos são uma causa frequente para a descontinuação do tratamento. Na amostra analisada, Risperidona, Olanzapina e Quetiapina foram os medicamentos mais frequentes, e sua dispensação segue o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia;
2. **Tipo de internações psiquiátricas prévias:** O histórico de internações psiquiátricas pode ser um indicador de gravidade da doença ou de desafios no manejo do tratamento, impactando a persistência. No perfil sociodemográfico da amostra, 8,7% dos indivíduos tiveram hospitalização e 2,4% atendimento

ambulatorial de urgência, embora uma parcela significativa desses dados estejam ausente. A relevância desse preditor reside na sua capacidade de sinalizar a complexidade do caso e a necessidade de suporte mais intensivo;

3. **Faixa etária:** A idade dos pacientes pode influenciar diretamente a persistência ao tratamento. O documento revela que a amostra possui uma concentração maior de pacientes entre 26 e 35 anos, e a idade média é de 45,5 anos. Diferenças nas redes de apoio, na compreensão da doença ou na presença de comorbidades relacionadas à idade podem afetar a adesão;
4. **Índice de Gini do município de residência:** Identificou-se que o Índice de Gini foi um bom preditor para modelar o efeito das desigualdades socioeconômicas sobre a persistência ao tratamento. A análise indicou que pacientes residentes em municípios com Índice de Gini mais elevado tendem a apresentar maior continuidade terapêutica. Este achado sublinha a importância dos fatores contextuais e socioeconômicos na determinação dos resultados de saúde;
5. **Número de atendimentos ambulatoriais no SUS:** O número de atendimentos ambulatoriais no SUS reflete a interação do paciente com o sistema de saúde. Uma maior frequência pode indicar um acompanhamento mais próximo e acesso a suporte contínuo, o que é fundamental para a manutenção da persistência em tratamentos de longo prazo para condições como a esquizofrenia;
6. **Tempo de uso anterior do medicamento:** O tempo de uso prévio do medicamento é um forte preditor da persistência futura. Destaca-se que a continuidade terapêutica diminui significativamente com o tempo, sendo de 84,9% em três meses para 46,6% após 12 meses, e para 26,6% após dois anos. Isso demonstra que pacientes com um histórico mais longo de persistência tendem a continuar o tratamento, enquanto a descontinuação é comum em estágios iniciais.

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 EVIDÊNCIAS SOBRE O USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO APOIO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA ESQUIZOFRENIA

Esta revisão sistemática identificou que ferramentas baseadas em inteligência artificial podem apoiar, de forma significativa, o aumento à adesão farmacológica no tratamento de esquizofrenia. Os aplicativos de monitoramento visual correlacionaram-se com a melhora de sintomas psicóticos (escala PANSS) e funções cognitivas (escala MMSE), como memória e linguagem<sup>[4]</sup>, além de demonstrar aumento relativo de 25% na adesão para os pacientes que usaram o aplicativo<sup>[108]</sup>. Os modelos preditivos de adesão e continuidade do tratamento<sup>[18,109,110,112]</sup> também apresentaram acurácia que variou de 68% a 87%. Nos casos do uso de mineração de texto, as ferramentas de AI conseguiram identificar os fatores que mais influenciam na adesão ao brexpiprazol<sup>[111]</sup>. Por fim, os sistemas de suporte à decisão prescritiva e personalização também foram identificadas nesta revisão, mostrando uma divergência acentuada entre as práticas de prescrição clínica observadas (mundo real) e as recomendações geradas a partir de técnicas de machine learning<sup>[113]</sup>.

Os resultados se aproximam de outras revisões sistemáticas publicadas, que afirmam que intervenções de saúde digital incorporando componentes de IA podem melhorar significativamente a adesão medicamentosa em pacientes com esquizofrenia<sup>[13]</sup>. A revisão de escopo conduzida por Wu e colaboradores<sup>[13]</sup>, abrangendo 64 estudos sobre intervenções de saúde digital para melhorar adesão a antipsicóticos orais, identificou que todas as intervenções foram consideradas aceitáveis e viáveis, com diversos estudos piloto demonstrando melhorias preliminares na adesão<sup>[13]</sup>. As características utilizadas nas intervenções incluíram chamadas telefônicas, mensagens de texto, aplicativos móveis, sensores e plataformas web-based, com estratégias englobando lembretes e monitoramento de medicação, fornecimento de informações e sugestões relacionadas à medicação, outras sugestões de manejo da doença e suporte individualizado<sup>[13]</sup>.

Além da adesão medicamentosa, diversas intervenções digitais baseadas em IA demonstraram impacto positivo em desfechos clínicos relevantes. O estudo que avaliou

o MedAdhere registrou melhorias estatisticamente significativas em sintomas psicóticos utilizando a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), com reduções em sintomas positivos, negativos e de psicopatologia geral<sup>[4]</sup>. As funções cognitivas também melhoraram significativamente, abrangendo domínios como memória, linguagem e função executiva, sugerindo que a adesão aprimorada pode traduzir-se em benefícios funcionais mais amplos<sup>[4]</sup>.

Um estudo da África do Sul demonstrou não apenas melhoria na adesão, mas também reduções significativas em desfechos adversos associados à não adesão<sup>[116]</sup>. Especificamente, foram observadas diminuições em recaída sintomática, re-hospitalização, necessidade de medicações mais potentes e perda de emprego no período pós-intervenção<sup>[116]</sup>. Estes achados são particularmente relevantes considerando o contexto de recursos limitados, sugerindo que intervenções digitais relativamente simples (baseadas em SMS) podem produzir benefícios clínicos e funcionais significativos<sup>[116]</sup>.

Ainda, cabe destacar que a literatura indica taxas geralmente elevadas de satisfação e aceitação, embora com variabilidade importante conforme características da intervenção e população<sup>[13,117]</sup>. A aceitabilidade por parte de pacientes e profissionais de saúde constitui fator crítico para implementação bem-sucedida de ferramentas digitais baseadas em IA. Entretanto, desafios à aceitação persistem. Profissionais de saúde enfatizaram a necessidade de maior transparência e interpretabilidade dos modelos de IA para confiança e adoção clínica<sup>[118]</sup>. Estas considerações destacam a importância de design centrado no usuário, co-criação com stakeholders e atenção cuidadosa a aspectos éticos e de autonomia do paciente.

Para além dos achados clínicos, também é importante observar os desafios tecnológicos e de implementação de ferramentas baseadas em IA para apoiar o tratamento farmacológico de pacientes. A implementação bem-sucedida de ferramentas baseadas em IA enfrenta múltiplas barreiras tecnológicas e infraestruturais, particularmente em contextos de recursos limitados<sup>[13,119]</sup>. Desafios identificados incluem acesso limitado à internet estável, custos de dispositivos e dados, baixa literacia digital entre pacientes e profissionais de saúde, e problemas de interoperabilidade com sistemas de registros eletrônicos de saúde existentes<sup>[120–122]</sup>.

No contexto específico da África Subsaariana, barreiras sistêmicas adicionais foram identificadas incluindo infraestrutura precária de internet, recursos tecnológicos limitados e preocupações com privacidade<sup>[5]</sup>. Mesmo em países de alta renda, a integração de ferramentas digitais nos fluxos de trabalho clínicos permanece desafiadora, necessitando de treinamento de profissionais, adaptação de protocolos e estabelecimento de sistemas de suporte técnico<sup>[118]</sup>.

A sustentabilidade de intervenções digitais também representa uma preocupação. Muitos estudos piloto demonstram viabilidade e aceitação inicial, mas carecem de dados sobre sustentabilidade a longo prazo, escalabilidade e custo-efetividade<sup>[13,15]</sup>. O estudo A4i, por exemplo, observou que participantes com maior engajamento no aplicativo apresentavam níveis basais mais elevados de sintomas, sugerindo que pacientes mais sintomáticos podem buscar suporte digital com maior frequência, mas também podem apresentar maiores taxas de descontinuação a longo prazo<sup>[117]</sup>.

Por fim, mas não menos importante, as considerações éticas, de privacidade dos dados e regulatórias também assumem especial relevância quando se discute o uso de IA na saúde. Tais ferramentas levantam questões éticas e de privacidade substanciais que requerem consideração cuidadosa<sup>[123,124]</sup>. Preocupações centrais incluem privacidade e segurança de dados, viés algorítmico, transparência e explicabilidade de decisões baseadas em IA, autonomia e consentimento do paciente, e potencial para vigilância excessiva<sup>[125]</sup>.

A coleta contínua de dados através de aplicativos móveis, dispositivos vestíveis e sensores ingeríveis gera grandes volumes de informações pessoais de saúde sensíveis<sup>[118,126]</sup>. Em uma revisão sistemática, apenas 14% dos estudos reportaram medidas adequadas de anonimização de dados, destacando lacunas significativas nas práticas de proteção de privacidade<sup>[123]</sup>.

O viés algorítmico representa outra preocupação ética crítica. Modelos de aprendizado de máquina treinados em populações não representativas podem perpetuar ou amplificar disparidades existentes em saúde mental<sup>[123,127]</sup>. A sub-representação de populações negras, latinas e outras minorias étnicas em estudos de saúde digital pode resultar em algoritmos que funcionam menos efetivamente para estes grupos<sup>[128]</sup>. Adicionalmente, a tendência de modelos de IA de “melhor que a média” pode levar a viés de confiança excessiva por parte de clínicos e pacientes<sup>[127]</sup>.

A explicabilidade e transparência de algoritmos complexos de aprendizado profundo também constituem desafios<sup>[125,129]</sup>. Modelos de “caixa preta” que não podem fornecer justificativas claras para suas previsões ou recomendações podem minar a confiança de profissionais de saúde e pacientes, limitando adoção clínica. Profissionais de saúde entrevistados no estudo de implementação do AiCure enfatizaram a necessidade de maior transparência de modelo e interpretabilidade para integração na prática clínica<sup>[12]</sup>.

### 6.1.1 Barreiras Metodológicas e Qualidade da Evidência

Esta Revisão Sistemática revelou limitações metodológicas significativas que comprometem a robustez das evidências disponíveis sobre ferramentas de IA para adesão medicamentosa em esquizofrenia. Uma das limitações mais críticas é o uso de algoritmos complexos em amostra excessivamente pequena. Modelos de aprendizado de máquina requerem amostras massivas para estabilidade. A validação cruzada (*10-fold*) em uma amostra pequena resulta em alta variância e risco de *overfitting*, ou seja, o modelo “decora” o ruído dos dados em vez de aprender padrões generalizáveis. Além disso, foi observada a ausência de métricas de calibração (ex: gráficos de calibração, *Brier Score*) nos artigos incluídos nesta revisão sistemática. Além disso, observou-se que a uma parte significativa dos modelos<sup>[110,112,113]</sup> foi validada apenas internamente (*split-sample* ou *cross-validation*). Falta validação externa em coortes geográficas ou temporais distintas para garantir que os modelos funcionem em novos pacientes.

Por fim, destaca-se a ausência de explicação sobre como os dados foram preparados para os modelos preditivos. A falta de detalhamento sobre o pré-processamento de dados influencia a transparência do modelo, dificultando a reprodutibilidade dos resultados; a rastreabilidade das previsões, e; o impacto das características dos dados e a relação entre features<sup>[130]</sup>. Além disso, a maneira como os dados são preparados pode introduzir ou magnificar problemas nos dados subjacentes, como colinearidade e alta dimensionalidade, que são indicados pelas diferenças nas explicações geradas<sup>[130,131]</sup>.

## 6.2 INTERPRETAÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS DO MODELO PREDITIVO

Como resultado desta tese de doutoramento, foram aplicados diversos modelos de *machine learning* para a predição da persistência terapêutica, avaliados por meio de métricas como acurácia, precisão, *recall* (revocação), F1-score e área sob a curva ROC. Essas métricas são fundamentais para avaliar o desempenho de classificadores binários, especialmente em contextos de saúde, nos quais a discriminação precisa entre positivos verdadeiros, falsos positivos, falsos negativos e verdadeiros negativos apresenta implicações clínicas críticas<sup>[91]</sup>.

Os resultados revelam uma clara hierarquia de desempenho, com os três modelos de ensemble (Gradient Boosting, XGBoost e Random Forest) superando os demais algoritmos. O Gradient Boosting alcançou a maior acurácia (74,18%) e o melhor AUC ROC em validação cruzada (0,8214). A precisão de 87% para a classe “Não persistente ao tratamento” garante predições com ótima confiabilidade, reduzindo chances de falsos negativos. Os modelos mais simples, particularmente KNN e Decision Tree, apresentaram desempenho inferior, com AUC ROC abaixo de 0,68.

A persistência ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração em pacientes com esquizofrenia representa um desafio significativo para a saúde pública. Na predição por máquina realizada, observou-se que 61% dos pacientes tenderão a persistir no tratamento farmacológico por 12 meses, evidenciando a elevada vulnerabilidade dessa população e a complexidade inerente ao manejo da esquizofrenia. Baixas taxas de adesão e persistência estão associadas a desfechos clínicos adversos, incluindo maior risco de recaídas, reinternações, deterioração da qualidade de vida e elevados custos ao sistema de saúde<sup>[54,132]</sup>. A discrepância entre a prescrição inicial e a persistência observada revela uma lacuna substancial na continuidade do cuidado.

A literatura nacional e internacional consistentemente reporta desafios na adesão e persistência ao tratamento da esquizofrenia, especialmente em contextos de baixa e média renda, onde fatores como acesso limitado a serviços de saúde mental, estigma, comorbidades e a natureza crônica da doença exacerbam o problema<sup>[133]</sup>. Estudos em LMICs apontam que apenas uma minoria de pacientes tem acesso a tratamento eficaz, e a compra de medicamentos muitas vezes é uma despesa que não pode ser

suportada<sup>[133]</sup>. Fatores como a falta de acesso a tratamento eficaz, o envolvimento inadequado da família e cuidadores, a baixa adesão ao tratamento e crenças sobre a causa da esquizofrenia são atribuídos a essa lacuna<sup>[133]</sup>.

Por sua vez, a não-adesão está ligada a resultados ruins, como recaídas, reinternações e suicídio<sup>[132]</sup>. Os efeitos adversos da medicação, a falta de *insight* sobre a doença, a gravidade dos sintomas e as características do regime terapêutico são causas frequentes para a descontinuação do tratamento, como destacado por Fabrazzo e colaboradores<sup>[54]</sup>. A variação na prescrição e uso de antipsicóticos de segunda geração também pode influenciar a adesão<sup>[51]</sup>. Problemas logísticos e econômicos, como dificuldades em oferecer acompanhamento clínico regular, custos proibitivos e cadeias de suprimentos ineficientes, limitam o uso regular de antipsicóticos em LMICs<sup>[134]</sup>.

### 6.3 IMPORTÂNCIA DA INCORPORAÇÃO DE DADOS CONTEXTUAIS

A inclusão do Índice de Gini como um preditor relevante é um aspecto inovador e fundamental deste estudo, pois permite a captação do impacto das desigualdades socioeconômicas na persistência ao tratamento. Fatores socioeconômicos são reconhecidos como determinantes sociais de saúde, influenciando diretamente o acesso, a adesão e os desfechos de saúde<sup>[133,135]</sup>. Estudos mostram que o baixo nível socioeconômico está associado à não-adesão<sup>[136]</sup>, e que a pobreza e a desigualdade influenciam os resultados clínicos em pacientes com esquizofrenia<sup>[137]</sup>. Municípios com menor Índice de Gini frequentemente enfrentam carências em infraestrutura de saúde, educação e oportunidades, o que pode dificultar a manutenção de tratamentos complexos e de longo prazo. Portanto, a justificativa para incluir o Índice de Gini reside na sua capacidade de atuar como um *proxy* para um conjunto de variáveis sociais e econômicas que influenciam a saúde e o acesso aos serviços.

A análise confirmou que pacientes residentes em municípios com Índice de Gini mais elevado tendem a apresentar maior continuidade terapêutica. Esse achado reforça a existência de iniquidades em saúde, onde a localização geográfica e o nível socioeconômico influenciam a capacidade dos indivíduos de acessar e aderir aos cuidados. Isso corrobora a literatura que identifica fatores econômicos e recursos limitados como barreiras para a adesão ao tratamento em esquizofrenia<sup>[134,136]</sup>. Para o

SUS, isso implica a necessidade de estratégias de apoio à persistência que sejam diferenciadas e focadas nas regiões com menor Índice de Gini, onde os pacientes estão mais vulneráveis à descontinuação do tratamento.

O potencial do uso de dados socioeconômicos em modelos preditivos é vasto. Ao integrar variáveis contextuais como o Índice de Gini, os modelos de IA podem não apenas prever riscos de forma mais precisa, mas também informar o desenvolvimento de políticas públicas mais equitativas e direcionadas<sup>[138]</sup>. Essa abordagem contribui para a construção de sistemas de IA que sejam inclusivos e adaptados às realidades locais, evitando que a tecnologia exacerbe as disparidades de saúde e promovendo uma compreensão mais holística dos fatores que influenciam a saúde<sup>[139–141]</sup>.

#### 6.4 SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE NO BRASIL: POTENCIALIDADES DE LIMITAÇÕES

A construção da coorte eletrônica a partir dos Sistemas de Informação Ambulatoriais, Hospitalares e de Mortalidade do SUS demonstra a importância dos Sistemas de Informação em Saúde no Brasil. Esses sistemas são cruciais para o planejamento, gestão e avaliação de políticas públicas de saúde, fornecendo uma vasta quantidade de dados do mundo real (RWD, do inglês *Real-World Data*), que refletem a prática clínica cotidiana<sup>[142]</sup>. A capacidade de integrar esses dados permite uma compreensão holística da trajetória do paciente no SUS, o que é fundamental para a pesquisa e o apoio à tomada de decisões clínicas e gerenciais<sup>[97]</sup>.

No entanto, o estudo também expôs desafios significativos relacionados à qualidade e completude do preenchimento dos dados administrativos, como observado nas variáveis de raça/cor (75,3% de *missing*) e Índice de Massa Corpórea. A infraestrutura inadequada e a falta de integração e interoperabilidade entre os sistemas de saúde são barreiras recorrentes em LMICs, impactando diretamente a qualidade dos dados<sup>[120,143,144]</sup>. Dados incompletos ou de baixa qualidade podem comprometer a precisão dos modelos preditivos, reforçando a necessidade de investir na melhoria contínua dos SIS do SUS para maximizar o potencial da IA na saúde pública<sup>[139]</sup>. O reaproveitamento de dados coletados para fins administrativos em pesquisas

secundárias pode introduzir viés, e a má qualidade dos dados pode levar a conclusões inválidas<sup>[142,145]</sup>.

O uso de RWD, como demonstrado nesta Tese, é um recurso valioso para apoiar a tomada de decisão clínica, pois oferece uma perspectiva abrangente da efetividade e segurança das intervenções em cenários de prática rotineira. Ao complementar os ensaios clínicos randomizados, o RWD permite gerar evidências em larga escala, como a persistência ao tratamento em uma coorte de 30.000 pacientes com esquizofrenia. A capacidade de desenvolver modelos preditivos a partir desses dados pode transformar a gestão clínica, permitindo a identificação precoce de pacientes em risco de descontinuação, otimizando o uso de recursos e promovendo intervenções personalizadas<sup>[146–148]</sup>. No entanto, para lidar com a escala e a heterogeneidade dos RWD, são exigidas não apenas técnicas robustas de análise, mas também novas abordagens no campo da ética de dados<sup>[142]</sup>.

Do ponto de vista da governança de dados, a presente Tese foi conduzida em um contexto de baixa interoperabilidade real entre os sistemas de informação do SUS. A articulação entre o BPA-Magnético, o SIA/SUS, o SINAN e outros subsistemas exigiu esforço intenso de vinculação de registros (record linkage), com perdas e incertezas que são consequência direta da ausência de uma arquitetura nacional de dados em saúde baseada em padrões abertos e identificadores únicos consistentes<sup>[149]</sup>. Análises dos conjuntos de dados abertos de hospitais universitários federais revelam baixa maturidade e heterogeneidade que impedem a descoberta e o reuso dos dados para fins de pesquisa em saúde pública<sup>[150]</sup>. O avanço em direção à Rede Nacional de Dados em Saúde e ao padrão FHIR aponta caminhos promissores, mas a interoperabilidade técnica e semântica ainda permanece um projeto inacabado no Brasil.

O advento da Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD) suscitou tensões legítimas entre a proteção da privacidade individual e a utilização de dados para a geração de evidências em saúde pública. Contudo, há o risco concreto de que uma interpretação excessivamente restritiva da LGPD, combinada com a ausência de marcos regulatórios específicos para a pesquisa em saúde coletiva, resulte em uma paralisação injustificada do uso de dados já coletados e mantidos pelo Estado<sup>[151]</sup>. A própria Lei, em sua redação, admite o tratamento de dados pessoais para fins de saúde pública mediante os devidos protocolos de governança; o que frequentemente falta é a

capacidade institucional, e a vontade política, de operacionalizar esses protocolos com agilidade e rigor, bem como a consolidação de carreiras de cientistas de dados no setor público que possam traduzir esse potencial em evidência científica robusta<sup>[21,152]</sup>.

Do ponto de vista bioético, impõe-se um argumento que precisa ser explicitado com clareza: o Estado brasileiro é um dos maiores detentores de dados de saúde do mundo, cobrindo mais de 200 milhões de pessoas ao longo de décadas por meio de sistemas como DATASUS, SIM, SINASC, SINAN e o próprio BPA-Magnético. A não utilização desse patrimônio informacional para a geração de evidências que aprimorem políticas públicas e a qualidade do cuidado não constitui uma postura neutra — é, em si, uma omissão ética<sup>[153]</sup>. Ao postergar o investimento em infraestrutura de análise e na criação de carreiras de cientistas de dados no setor público, o Estado atrasa o cumprimento de sua própria obrigação de proporcionar o melhor cuidado possível à sua população, perpetuando o paradoxo de um gigante de dados que permanece, analiticamente, inerte.

## 6.5 REFLEXÕES SOBRE APLICABILIDADE NO SUS

O modelo preditivo desenvolvido representa um instrumento promissor para a integração nos serviços de saúde mental do Sistema Único de Saúde. Sua capacidade de identificar pacientes com esquizofrenia em maior risco de descontinuação terapêutica possibilita que gestores e equipes de saúde implementem intervenções proativas e personalizadas, tais como educação em saúde, suporte psicossocial e monitoramento farmacoterapêutico intensificado. No contexto do SUS, esse avanço tecnológico adquire sentido pleno quando articulado à Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), instituída pela Portaria n.º 3.088/2011<sup>[154]</sup>, que organiza o cuidado em saúde mental com base nos princípios de territorialidade, integralidade e cuidado comunitário. Os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), enquanto dispositivos centrais da RAPS no acompanhamento longitudinal de pessoas com transtornos mentais graves, constituem o *locus* privilegiado de operacionalização dos alertas preditivos, conferindo-lhes um contexto estrutural indispensável de aplicação. Isso otimizaria o uso de recursos, frequentemente limitados no SUS, e potencialmente melhoraria os desfechos clínicos<sup>[146–148]</sup>.

A singularidade do cuidado na RAPS materializa-se por meio do Projeto Terapêutico Singular (PTS), instrumento de planejamento coletivo elaborado pela equipe multiprofissional, que considera a história de vida, os vínculos sociais, o contexto territorial e as necessidades individuais de cada usuário<sup>[155]</sup>. O PTS constitui a lógica organizadora do cuidado em saúde mental no SUS, conferindo ao trabalho das equipes dos CAPS uma dimensão que transcende a prescrição farmacológica e incorpora as dimensões subjetivas, sociais e territoriais do adoecer. Nesse sentido, os algoritmos preditivos não substituem, mas podem apoiar, o olhar singular da equipe, ao identificar precocemente sinais de risco de descontinuação que podem ser incorporados ao processo de revisão e atualização do PTS. Bobsin e Passarela<sup>[156]</sup> destacam o papel central da enfermagem na coordenação do PTS dentro dos CAPS, atuando na monitorização farmacoterapêutica, no suporte familiar e na promoção da reabilitação psicossocial, funções que podem ser potencializadas por alertas preditivos oportunos. Para Fernandes et al<sup>[157]</sup>, a cobertura heterogênea da RAPS constitui outro obstáculo estrutural de relevância. Segundo os autores, 77% da população brasileira reside em áreas com cobertura comunitária baixa ou inexistente de serviços de saúde mental, expondo a fragilidade territorial sobre a qual qualquer ferramenta digital precisará operar<sup>[157]</sup>. Isso reforça que a inteligência artificial não deve ser encarada como solução isolada, mas como instrumento de suporte integrado a um cuidado que já existe no território, centrado na lógica da atenção psicossocial. Contudo, o otimismo em relação às tecnologias digitais na saúde mental deve considerar as desigualdades estruturais no acesso a recursos digitais, a necessidade de marcos éticos e regulatórios nacionais para o desenvolvimento e integração clínica de aplicações de IA, além dos já conhecidos desafios de padronização e qualidade da coleta de dados, e interoperabilidade entre sistemas<sup>[120,143,144,158]</sup>.

A literatura internacional já documenta evidências promissoras do uso de IA para monitoramento e predição da adesão farmacoterapêutica em pessoas com esquizofrenia. Bain et al.<sup>[108]</sup> demonstraram que uma plataforma de inteligência artificial baseada em visão computacional para observação da ingestão medicamentosa (AiCure) produziu taxa de adesão farmacocinética média de 89,7% no grupo intervenção, em comparação a 71,9% no grupo controle, diferença de 17,9 pontos percentuais ( $P=0,08$ ). Complementarmente, Zhu et al.<sup>[110]</sup>, utilizando modelos de aprendizado de máquina com

dados do mesmo sistema, identificaram acurácia preditiva com AUC de até 0,81 em monitoramento de 14 dias e de 0,92 ao final do período de acompanhamento. Esses resultados revelam o potencial de ferramentas de IA para apoiar equipes dos CAPS na detecção precoce de não adesão, subsidiando intervenções personalizadas no âmbito do PTS, sem substituir o vínculo terapêutico que caracteriza o cuidado singular na RAPS.

A revisão sistemática de Yang et al.<sup>[159]</sup> sobre o papel da IA no manejo da reabilitação da esquizofrenia reforça que ferramentas baseadas em monitoramento ecológico momentâneo (EMA), análise de fala e dados comportamentais podem apoiar a predição de recaídas e o manejo da reabilitação psicossocial em contextos comunitários. Contudo, os autores destacam a necessidade de maior regulamentação e de caminhos mais claros de implementação clínica. Em Guia sobre ética e governança da IA na saúde, a Organização Mundial da Saúde<sup>[160]</sup> sublinha que o desenvolvimento de IA deve promover a autonomia humana, garantir a segurança dos pacientes e ser implementado com equidade, princípios plenamente convergentes com os valores do SUS e da RAPS. O otimismo tecnológico deve, portanto, ser acompanhado de um compromisso com sistemas inclusivos, éticos e adaptados às realidades locais, para que a IA cumpra sua função de reduzir, e não ampliar, as iniquidades em saúde mental no Brasil.

A literatura aponta a falta de estruturas éticas e regulatórias e de orientação nacional sobre o desenvolvimento de aplicações de IA, integração clínica e treinamento de profissionais de saúde como lacunas importantes em países africanos<sup>[161]</sup>. O otimismo em relação às tecnologias digitais na saúde mental deve considerar as desigualdades estruturais no acesso a recursos digitais<sup>[158]</sup>. Apesar desses desafios, a OMS destaca o potencial transformador da IA para aprimorar os sistemas de saúde em LMICs, desde que haja um compromisso com o desenvolvimento de sistemas inclusivos, equitativos e adaptados às realidades locais.

A utilização de decisões algorítmicas em contextos de vulnerabilidade, como o SUS, envolve potenciais riscos e benefícios. Entre os benefícios, destacam-se a melhoria na identificação de risco, a otimização de recursos e a potencial redução de iniquidades. Contudo, existem riscos consideráveis, como o potencial de algoritmos enviesados que podem perpetuar ou exacerbar desigualdades existentes se não forem treinados com dados representativos de populações vulneráveis<sup>[139,162,163]</sup>. Questões

éticas e de privacidade, especialmente em relação à coleta e uso de dados sensíveis, são preocupações fundamentais que exigem um rigoroso quadro ético e regulatório, além de auditorias contínuas para mitigar vieses<sup>[164,165]</sup>. A OMS também identificou falhas metodológicas, processamento de dados e privacidade como lacunas no uso de IA para saúde mental<sup>[161]</sup>. A implementação bem-sucedida requer investimento na modernização da infraestrutura, padronização de dados e capacitação de profissionais.

## 6.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar da robustez metodológica, este estudo apresenta limitações inerentes à sua concepção e aos dados utilizados. Primeiro, a qualidade e completude dos dados administrativos dos SIS do SUS representam uma limitação significativa. Embora esses dados reflitam a realidade do mundo real, falhas de preenchimento, como as observadas nas variáveis de raça/cor (75,3% de *missing*) e Índice de Massa Corpórea, podem introduzir vieses e restringir a profundidade das análises. A literatura em RWD frequentemente aponta para o problema de dados ausentes, que podem levar a resultados enviesados e diminuir a precisão, resultando em conclusões inválidas se não forem tratados adequadamente<sup>[166,167]</sup>. A coleta de RWD, que geralmente ocorre para fins de assistência médica e não para pesquisa, contribui para esses desafios<sup>[166]</sup>.

Segundo, os fatores não observados consistem em uma limitação importante. Variáveis psicossociais e contextuais são essenciais para a persistência ao tratamento, como a motivação intrínseca do paciente, o suporte familiar e social, vínculos sociais e comunitários, aspectos religiosos ou espirituais, a qualidade da relação terapêutica com a equipe de saúde, a experiência subjetiva de efeitos adversos e o *insight* sobre a doença, não estão rotineiramente registrados nos sistemas administrativos. A ausência dessas variáveis contextuais e psicossociais significa que o modelo, embora eficaz com os dados disponíveis, pode não capturar a totalidade das influências na persistência<sup>[168]</sup>.

Por fim, o possível viés de exclusão por dados ausentes é uma preocupação importante e que deve ser considerada. A exclusão de observações com valores faltantes (por exemplo, 15.174 indivíduos sem informação de Peso em T<sub>0</sub>), embora necessária para a modelagem, pode comprometer a representatividade da amostra se os indivíduos excluídos diferirem sistematicamente daqueles incluídos em relação à

persistência ou outras características relevantes. A estratégia comumente usada de excluir registros com dados ausentes pode enviesar severamente os resultados<sup>[145,167]</sup>. Essa prática pode introduzir um viés na estimação dos efeitos, limitando a inferência para a população geral de pacientes com esquizofrenia no SUS.

Uma limitação metodológica de relevância desta Tese reside na impossibilidade de calcular a densidade de incidência de forma rigorosa a partir dos dados de dispensação disponíveis. Em estudos de coorte tradicionais, a densidade de incidência é calculada com base no tempo-pessoa em risco, o que exige o acompanhamento contínuo e documentado de cada indivíduo ao longo do período de observação. Contudo, os registros administrativos do BPA-Magnético capturam apenas os momentos de retirada do medicamento, sem fornecer informações sobre o período real de exposição entre duas dispensações consecutivas ou sobre os intervalos de saída e retorno ao sistema de saúde<sup>[169]</sup>. Essa limitação é intrínseca à natureza das coortes eletrônicas construídas a partir de dados administrativos e deve ser devidamente declarada ao interpretar qualquer estimativa de incidência ou prevalência derivada desses registros.

Estudos futuros poderão se beneficiar de estratégias de representação temporal que explorem a natureza esparsa e longitudinal dos dados de dispensação do SUS, como janelas deslizantes, pesos temporais aprendidos automaticamente e classificadores aplicados a séries temporais multivariadas esparsas<sup>[170]</sup>. A reconceptualização das variáveis de dispensação como trajetórias dinâmicas, em vez de snapshots pontuais, abre perspectivas para o desenvolvimento de modelos de séries temporais, redes neurais recorrentes ou arquiteturas de atenção aplicados a registros eletrônicos do SUS, alinhando esta linha de pesquisa ao estado da arte em farmacovigilância automatizada e abrindo novos horizontes para a tomada de decisão clínica baseada em dados administrativos de saúde.

## 7. RECOMENDAÇÕES PARA POLÍTICAS PÚBLICAS

A implementação de modelos de inteligência artificial para a predição da persistência ao tratamento no Sistema Único de Saúde não deve ser entendida apenas como uma inovação tecnológica, mas como uma reforma estruturante na forma como a assistência farmacêutica e a saúde mental são geridas no Brasil. As evidências identificadas nesta Tese, que apontam para uma taxa de persistência de apenas 46,6% em 12 meses, exigem uma resposta política coordenada que integre a precisão dos algoritmos com a capilaridade da RAPS e com a lógica do cuidado terapêutico singular. A Reforma Psiquiátrica Brasileira, consolidada pela Lei n.º 10.216/2001<sup>[154]</sup>, reorientou o modelo assistencial para uma perspectiva comunitária e de direitos, estabelecendo a RAPS como estrutura de suporte ao cuidado na comunidade para pessoas com transtornos mentais graves. Nesse marco legal e político, as tecnologias preditivas têm papel instrumental do cuidado humano e territorializado que a RAPS preconiza, não devendo ser considerada uma tecnologia concorrente ao cuidado psicossocial.

A institucionalização de evidências científicas baseadas em Dados de Mundo Real (do inglês *Real World Data*, RWD) é fundamental para o fortalecimento do SUS, especialmente no que tange aos princípios de integralidade e equidade na atenção à saúde mental<sup>[56,171]</sup>. Para além da produção de evidências, faz-se necessário desenvolver indicadores que permitam monitorar o desempenho da RAPS e a efetividade das intervenções junto aos usuários com esquizofrenia. Lima et al.<sup>[172]</sup>, em proposta de matriz de indicadores de saúde mental para avaliação da RAPS, oferecem um referencial estruturado nos planos nacional, local e individual, cujas dimensões devem nortear também a avaliação dos impactos da incorporação de ferramentas preditivas no cuidado em saúde mental.

Estudos brasileiros com grandes coortes de dados administrativos do SUS, como os Sistemas de Informação Ambulatorial (SIA/SUS), Hospitalar (SIH/SUS) e de Mortalidade, demonstram a viabilidade e a relevância desses RWD para avaliar a efetividade real de antipsicóticos atípicos, custos associados e iniquidades no tratamento, com persistência baixa e alto ônus econômico, reforçando a necessidade de políticas baseadas em evidências para otimização de recursos<sup>[19,20]</sup>.

Diante da constatação de que a persistência ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração no Brasil é inferiores à observada em estudos internacionais, que variam entre 50 e 70%<sup>[173]</sup>, a incorporação de ferramentas avançadas de estratificação de risco na RAPS pode ser uma alternativa viável para Política de Saúde Mental. Em estudo populacional com dados de prescrições, Jeon et al.<sup>[112]</sup> demonstraram que métodos de aprendizado de máquina superaram a regressão logística na predição de continuidade do tratamento antipsicótico em 1 ano, e que medicamentos recomendados por esses modelos foram associados a taxas de continuidade 1,2 a 1,5 vezes superiores. Esses achados reforçam que a incorporação de modelos de ML ao fluxo de cuidado nos CAPS pode não apenas identificar pacientes em risco, mas orientar a escolha terapêutica com maior precisão. Outros modelos de aprendizado de máquina têm demonstrado alta performance na predição de adesão, descontinuação e resistência ao tratamento em esquizofrenia, utilizando dados clínicos e demográficos de registros eletrônicos, com AUC-ROC acima de 0,80 em validações multicêntricas<sup>[110,113,174]</sup>. Essa integração possibilita a identificação proativa de pacientes vulneráveis na RAPS, otimizando intervenções psicossociais e farmacoterapêuticas.

A utilização de modelos de aprendizado de máquina de alta performance, como o *Gradient Boosting* (que demonstrou nesta Tese acurácia de 74,18% e AUC-ROC de 0,8169), permite a identificação proativa de indivíduos com alta vulnerabilidade à descontinuação terapêutica, possibilitando que as equipes dos CAPS realizem intervenções mais oportunas e personalizadas antes que a interrupção do tratamento resulte em recaídas. Essa estratégia deve ser guiada pelo princípio da equidade, em especial após a identificação de que o Índice de Gini é um preditor relevante da continuidade do cuidado. Essa constatação impõe às políticas públicas a priorização de recursos e ações de busca ativa em territórios de menor desenvolvimento socioeconômico, de forma a mitigar desigualdades regionais historicamente presentes no acesso à saúde mental no Brasil. A equidade como princípio organizador das intervenções baseadas em IA na RAPS é também recomendação central do Plano de Ação Integral em Saúde Mental 2013–2030 da OMS<sup>[1]</sup>, que orienta seus Estados-Membros a adotarem estratégias que reduzam as lacunas no acesso e no tratamento em populações vulneráveis.

Além disso, as recomendações devem promover interoperabilidade via Rede Nacional de Dados em Saúde, alinhada à Estratégia de Saúde Digital do Brasil<sup>[21,175]</sup>. A interoperabilidade é essencial para integrar bases de dados administrativas, como o SIA/SUS, SIH/SUS e SIM, de forma que os modelos preditivos operem de forma integrada ao fluxo de cuidado em tempo real, permitindo que alertas de risco cheguem diretamente à ponta do sistema<sup>[176]</sup>. Price et al.<sup>[177]</sup>, em estudo sobre predição de resposta a intervenção digital para psicose, demonstraram que modelos de aprendizado de máquina conseguem antecipar parcialmente o engajamento individual e a resposta sintomática ( $r=0,32-0,39$ ) a partir de medidas basais, indicando que a personalização das intervenções digitais é factível, desde que se disponha de dados integrados sobre o percurso do paciente na rede. A integração dessas ferramentas com plataformas em tempo real, como as que monitoram a adesão à medicação por meio de registros de sinistros de prescrição, pode fornecer feedback imediato aos médicos e pacientes, permitindo intervenções clínicas antes que ocorra a descontinuação ou deterioração do quadro<sup>[18,178]</sup>.

Entretanto, essa integração deve estar estritamente alinhada à Política Nacional de Informação e Informática em Saúde, focando na qualificação dos registros primários para mitigar lacunas críticas de informação, como a elevada taxa de dados ausentes para a variável raça/cor (75,3%), que atualmente compromete a precisão das análises de iniquidades em saúde<sup>[179]</sup>. A implementação de tecnologias de inteligência artificial no SUS deve ser pautada por rigoroso arcabouço ético e regulatório que garanta a transparência algorítmica, a proteção de dados sensíveis e a supervisão humana constante, assegurando que a tecnologia funcione como suporte ao julgamento clínico e à promoção de uma saúde mental mais justa, eficiente e centrada nas necessidades reais do cidadão brasileiro<sup>[24,180]</sup>.

Um arcabouço regulatório robusto é essencial para mitigar vieses algorítmicos, garantir transparência e proteção de dados sensíveis, conforme orientações da OMS para IA em saúde mental<sup>[24,180,181]</sup>, assegurando que a IA apoie o julgamento clínico sem aumentar desigualdades.

## 7.1 POLÍTICA DE SAÚDE MENTAL: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E EQUIDADE NA RAPS

A primeira recomendação fundamental é a incorporação de ferramentas de estratificação de risco baseadas em *Machine Learning* dentro do fluxo de atendimento dos Centros de Atenção Psicossocial. Os modelos desenvolvidos, com destaque para algoritmos como *Gradient Boosting* e *Random Forest*, demonstraram alta capacidade discriminativa para identificar pacientes com probabilidade iminente de descontinuação<sup>[110]</sup>. Essa incorporação deve ser concebida de forma integrada ao PTS, de modo que os alertas preditivos informem as deliberações da equipe multiprofissional sobre as necessidades singulares de cada usuário<sup>[155]</sup>. Assad et al.<sup>[182]</sup> descrevem como as estratégias de cuidado singular e as ações territoriais nos CAPS promovem o funcionamento cotidiano e a reabilitação psicossocial, dimensões que devem orientar a forma como os alertas preditivos são incorporados ao fluxo de trabalho das equipes, priorizando o olhar clínico sobre o algoritmo.

A integração da IA na saúde mental e na terapia de saúde mental representa uma fronteira promissora na área da saúde, contudo, é crucial considerar as limitações inerentes aos estudos observacionais de distúrbios multifatoriais complexos e a disponibilidade limitada de variáveis de alta qualidade em bancos de dados secundários, que frequentemente carecem de informações detalhadas sobre a gravidade da doença, hospitalizações ou adesão ao tratamento<sup>[171]</sup>. Cavalcanti et al.<sup>[183]</sup> demonstraram a viabilidade de intervenções de transição comunitária baseadas em suporte intensivo no território para pessoas com esquizofrenia atendidas nos CAPS, modelo que pode ser potencializado por alertas preditivos de risco para orientar o momento e a intensidade do suporte oferecido durante transições críticas do cuidado.

Considerando as complexidades e desafios identificados, recomenda-se que as políticas públicas em saúde mental no Brasil priorizem: (i) o desenvolvimento de um arcabouço regulatório robusto para a aplicação de IA, garantindo a proteção de dados e a equidade no acesso aos serviços. Isso inclui a necessidade de diretrizes claras para o uso de algoritmos preditivos, assegurando que não perpetuem vieses existentes e que sejam transparentes em seu funcionamento<sup>[184]</sup>; (ii) a formação continuada dos profissionais dos CAPS para o uso crítico de ferramentas preditivas, com ênfase na

articulação entre alertas algorítmicos e a escuta qualificada no PTS<sup>[156]</sup>, e; (iii) a priorização de recursos em territórios com baixo Índice de Gini, onde os achados desta Tese evidenciam maior vulnerabilidade à descontinuação terapêutica. Os achados deste estudo confirmam de forma robusta que a persistência ao tratamento da esquizofrenia no Brasil constitui um desafio crítico: apenas 46,6% dos pacientes mantêm o tratamento após 12 meses, índice que declina para 26,6% após dois anos. Tal persistência é ainda menor do que a observada em outros estudos, que apontam taxas de aderência variando entre 50% e 70% na população geral<sup>[173]</sup>.

Recomenda-se a identificação proativa na RAPS pela integração de modelos de aprendizado de máquina, como o *Gradient Boosting* (que demonstrou acurácia de 74,18% e AUC ROC de 0,8214 aos serviços da RAPS. Isso permitiria identificar precocemente pacientes com alta vulnerabilidade à descontinuação, otimizando o suporte psicossocial e o monitoramento farmacoterapêutico. A operacionalização dessa proposta demanda a implantação de sistemas de apoio à decisão clínica que gerem alertas de risco diretamente acessíveis às equipes de referência, integrados às ferramentas já utilizadas no cotidiano dos serviços. A OMS<sup>[1]</sup> (recomenda que os países invistam em sistemas de informação em saúde mental que suportem o monitoramento e a avaliação da qualidade do cuidado, incluindo a adoção de ferramentas digitais alinhadas às capacidades locais e aos princípios dos direitos humanos.

Ainda, cabe destacar que a inclusão do Índice de Gini como preditor relevante evidenciou que pacientes em municípios com indicadores socioeconômicos mais elevados apresentam maior continuidade terapêutica. Assim, as políticas devem priorizar o aporte de recursos e busca ativa em regiões de baixo Índice de Gini, mitigando o impacto das desigualdades territoriais na adesão ao tratamento. Essa perspectiva alinha-se ao princípio da equidade que fundamenta a RAPS e ao compromisso da OMS<sup>[1]</sup> de assegurar que nenhuma pessoa seja abandonada nos sistemas de saúde mental, especialmente em contextos de vulnerabilidade socioeconômica.

Para a estruturação da RAPS, o exemplo de sistemas de informação baseados na web implementados regionalmente no Brasil demonstra que a coordenação em tempo real entre admissões e altas psiquiátricas reduz a fragmentação do cuidado<sup>[185]</sup>. A inteligência artificial surge, nesse contexto, como ferramenta de apoio à gestão do cuidado na RAPS, não como substituto do profissional de saúde, mas como extensão de

sua capacidade de monitoramento e de antecipação às necessidades do usuário, sempre subordinada ao vínculo terapêutico e ao princípio do cuidado singular que orienta a atenção psicossocial no Brasil.

## 7.2 MARCO REGULATÓRIO E ESTRATÉGICO DA SAÚDE DIGITAL NO BRASIL

A efetividade de modelos preditivos de larga escala no setor público depende intrinsecamente de uma infraestrutura robusta, como a provida pela Rede Nacional de Dados em Saúde, que atua como o eixo fundamental para viabilizar o fluxo de dados entre os diferentes pontos de atenção. Como demonstrado na etapa metodológica desta tese, a reconstrução da trajetória do paciente foi possível por meio do relacionamento (*linkage*) de bases como o SIA/SUS, SIH/SUS e SIM, revelando padrões de cuidado que seriam invisíveis em sistemas isolados. Nesse sentido, é imperativo que as políticas públicas fortaleçam a RNDS para garantir que esses dados administrativos não sejam apenas registros retroativos, mas tornem-se interoperáveis e acessíveis em tempo real. Tal avanço permitiria que os alertas de risco de não adesão, calculados pelos modelos aqui propostos, chegassem diretamente às equipes de Saúde da Família e aos Centros de Atenção Psicossocial, transformando a informação em intervenção clínica imediata<sup>[17,22]</sup>.

A continuidade do cuidado na saúde mental é outro ponto sensível que a interoperabilidade busca solucionar. Os resultados deste estudo apontam que preditores cruciais, como o histórico de internações e o tempo de uso prévio da medicação, são determinantes para a acurácia do modelo; no entanto, o acesso a essas informações é frequentemente fragmentado. A aplicação estratégica da Inteligência Artificial no SUS exige, portanto, uma governança de dados estritamente alinhada à Política Nacional de Informação e Informática em Saúde, focando tanto na qualidade técnica da informação quanto nos preceitos éticos<sup>[23,186]</sup>. Um dos desafios mais críticos identificados na análise do perfil sociodemográfico desta pesquisa foi a precariedade de preenchimento de variáveis fundamentais, como raça/cor, que apresentou 75,3% de dados ausentes, e o Índice de Massa Corporal. Essa lacuna informacional não é apenas um problema estatístico, mas um impedimento para a análise de iniquidades e para o refinamento da

precisão algorítmica. Torna-se imprescindível que a PNIIS estabeleça protocolos rigorosos de qualificação do dado na ponta do sistema, garantindo que a transformação digital promova a justiça social e não a perpetuação de vieses por omissão<sup>[23,179]</sup>.

O fortalecimento desse ecossistema digital encontra respaldo na Estratégia de Saúde Digital para o Brasil 2020-2028 e no recente Programa SUS Digital, instituído pela Portaria MS nº 3.232/2024. Este programa foca na transformação digital do SUS e na interoperabilidade como meios para melhorar a gestão do cuidado, alinhando-se diretamente à proposta desta tese de monitoramento em tempo real<sup>[23]</sup>. Complementarmente, a Portaria nº 1.768/2021, que aprova a PNIIS, reforça a necessidade de transparência e padronização, elementos essenciais para mitigar as lacunas de informação identificadas<sup>[23,179]</sup>.

No entanto, a implementação desses algoritmos deve ser sempre mediada por um arcabouço ético que assegure a supervisão humana. A inteligência artificial deve servir como uma ferramenta de apoio à decisão, preservando o julgamento clínico e a autonomia do paciente, especialmente em contextos de alta vulnerabilidade psicossocial, conforme discutido nas considerações finais deste trabalho.

Quanto ao potencial e às limitações dos dados administrativos, a literatura recente corrobora a premissa desta pesquisa de que o SIA/SUS é um instrumento subutilizado, mas valioso, para o direcionamento de políticas públicas de saúde mental<sup>[17,186]</sup>. Embora o Brasil possua mais de 50 sistemas de informação de base nacional, o que gera uma fragmentação que dificulta o olhar integral sobre o paciente, o relacionamento de dados administrativos (*linkage*) surge como uma solução potente para a avaliação de tecnologias em saúde e para a produção de informações epidemiológicas de mundo real<sup>[16,187,188]</sup>. Assim, a transição para uma saúde mental de precisão no Brasil não depende apenas de algoritmos sofisticados, mas de uma reforma na cultura de registro e na consolidação de sistemas que conversem entre si, permitindo que a tecnologia digital cumpra seu papel de reduzir hospitalizações e promover a estabilidade clínica de pacientes com esquizofrenia.

### 7.3 ÉTICA E GOVERNANÇA DE IA

A implementação de tecnologias de inteligência artificial no âmbito da saúde pública, especialmente em contextos de alta vulnerabilidade como o tratamento da esquizofrenia, exige um arcabouço ético rigoroso que transcenda a eficácia algorítmica e priorize a dignidade humana. De acordo com as diretrizes fundamentais da Organização Mundial da Saúde, estabelecidas no guia *Ethics and Governance of Artificial Intelligence for Health*, o desenvolvimento e o uso da IA devem, primordialmente, promover a autonomia humana e garantir a segurança e o bem-estar dos pacientes<sup>[24]</sup>. Em países de baixa e média renda, a governança estrita torna-se ainda mais vital para evitar que a tecnologia exacerbe as iniquidades em saúde já existentes. Sem uma vigilância ética constante, modelos preditivos podem se tornar ferramentas de exclusão, reproduzindo vieses contidos nos dados históricos e penalizando populações já marginalizadas<sup>[24,189]</sup>. Nesse sentido, a transição para o conceito de "inteligência aumentada" propõe que os algoritmos funcionem como uma extensão da capacidade cognitiva do profissional, apoiando a decisão clínica sem substituir o julgamento humano, mantendo o foco na equidade e na entrega de cuidados personalizados<sup>[189]</sup>.

No cenário nacional, a operacionalização de modelos de aprendizado de máquina dentro do ecossistema do Sistema Único de Saúde deve estar em estrita conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados (Lei nº 13.709/2018), que classifica as informações de saúde como dados sensíveis de alta proteção<sup>[180]</sup>. A construção de grandes coortes eletrônicas a partir do relacionamento (*linkage*) de bases como SIA/SUS e SIH/SUS, como a realizada nesta pesquisa, demanda processos robustos de anonimização e segurança para proteger a privacidade dos indivíduos, garantindo que o processamento seja realizado exclusivamente para fins de pesquisa e interesse público<sup>[190]</sup>. A Rede Nacional de Dados em Saúde surge como o pilar dessa transformação digital no Brasil, devendo ser gerida sob uma perspectiva baseada em direitos para assegurar que a inovação tecnológica não comprometa a integridade dos dados pessoais dos cidadãos<sup>[180]</sup>.

Portanto, a governança da IA no SUS deve integrar a transparência algorítmica com a supervisão humana contínua (*human-in-the-loop*). É preciso que os alertas de risco de não adesão gerados pelos modelos, como os identificados nesta Tese para pacientes com histórico de múltiplas internações, sejam interpretados dentro da

complexidade clínica e socioeconômica de cada indivíduo. Isso exige que o sistema de saúde não apenas adote a tecnologia, mas também capacite seus profissionais para lidar com as saídas dos modelos de forma crítica, garantindo que a inteligência artificial atue como um mecanismo de suporte à decisão que respeite a autonomia do paciente e fortaleça o vínculo terapêutico na Rede de Atenção Psicossocial<sup>[24]</sup>. Além disso, a mitigação de lacunas de informação, como a alta ausência de dados de raça/cor identificada na amostra, deve ser tratada como um imperativo ético para garantir que os modelos sejam justos e representativos da diversidade da população brasileira<sup>[23]</sup>.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até onde se tem conhecimento, esta Tese é a primeira a desenvolver e validar um modelo preditivo de persistência ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração em pacientes com esquizofrenia após um ano de tratamento. Desta feita, identifica-se potencial contribuição com evidências sobre a aplicabilidade de modelos preditivos em dados administrativos do SUS para otimizar intervenções em saúde mental.

No campo das evidências científicas, foram identificados e caracterizados um espectro diversificado de ferramentas baseadas em inteligência artificial desenvolvidas para apoiar a adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com esquizofrenia. As evidências acumuladas demonstram que intervenções digitais incorporando componentes de IA, incluindo aplicativos de sistemas de monitoramento por visão computacional, modelos preditivos de aprendizado de máquina, ferramentas de mineração de texto e sistemas de suporte à decisão prescritiva personalizada, podem aumentar taxas de adesão farmacológica, com benefícios adicionais em desfechos clínicos, funcionais e de utilização de serviços de saúde.

Aplicativos móveis como *MedAdhere* demonstraram taxas de adesão superiores a 94%, com melhorias concomitantes em sintomas psicóticos e funções cognitivas<sup>[4]</sup>. Sistemas de monitoramento por visão computacional, exemplificados pela plataforma *AiCure*, apresentaram aumento relativo de 25% na adesão para os pacientes que usaram o aplicativo<sup>[108]</sup>. Os modelos preditivos de adesão e continuidade do tratamento apresentaram métricas de desempenho variadas. O estudo de Zhu et al.<sup>[110]</sup> relatou AUC de até 0,92. Já Jeon et al.<sup>[112]</sup> encontraram valores de AUC mais modestos, em torno de 0,68, para modelos prevendo a continuação do tratamento antipsicótico em jovens. Em abordagens diferentes, Anderson et al.<sup>[109]</sup> encontraram AUC de 0,76, enquanto Knight et al.<sup>[18]</sup> demonstraram através de simulação que intervenções algorítmicas com eficácia superior a 0,6 (60%) poderiam reduzir significativamente o risco de hospitalização. Nos casos de uso de NLP, Iyo et al.<sup>[111]</sup> analisaram dados não estruturados de prontuários, identificando fatores clínicos e sociais sutis — como histórico de crimes e disponibilidade de uma pessoa de contato chave — que influenciaram significativamente a descontinuação do brexpiprazol. Ferramentas de seleção personalizada baseadas em registros eletrônicos de saúde identificaram que apenas 10,9% (1.054 de 9.676) dos pacientes na amostra de validação receberam, de fato, o antipsicótico que o algoritmo

identificou como a opção de maior probabilidade de sucesso, evidenciando uma divergência significativa na qual o modelo priorizava medicamentos como aripiprazol e amisulprida, enquanto os clínicos favoreciam risperidona e sulpirida<sup>[113]</sup>.

No âmbito da prática a partir dos RWD, a alta performance do modelo *Gradient Boosting* com acurácia de 74,18% e AUC ROC de 0,8214, demonstra a viabilidade e a eficácia da Inteligência Artificial na previsão de desfechos clínicos importantes. Essa capacidade preditiva pode transformar o manejo da esquizofrenia no SUS, permitindo a identificação proativa de pacientes com maior risco de descontinuação do tratamento. Tal abordagem facilita a implementação de intervenções personalizadas e oportunas, otimizando recursos e aprimorando os desfechos em saúde mental, especialmente em um contexto de persistência terapêutica desafiadora<sup>[64,65]</sup>.

Além disso, a incorporação de dados contextuais, como o Índice de Gini, mostrou-se um diferencial metodológico importante. Ao revelar que pacientes em municípios com Índice de Gini mais elevado tendem a apresentar maior continuidade terapêutica, o estudo sublinha a profunda influência das desigualdades socioeconômicas nos desfechos de saúde. Esta perspectiva holística é crucial para o desenvolvimento de políticas públicas mais equitativas e direcionadas, que considerem os determinantes sociais da saúde na construção de modelos preditivos e intervenções.

Ressalta-se a importância de o Sistema Único de Saúde fomentar estudos e projetos que avaliem a acurácia de ferramentas baseadas em Inteligência Artificial para apoiar a tomada de decisão em saúde. Para tanto, é imperativo o investimento contínuo na melhoria da qualidade e completude dos Sistemas de Informação em Saúde do SUS, superando desafios como falhas de preenchimento e a falta de interoperabilidade<sup>[139]</sup>. A robustez e confiabilidade dos Dados do Mundo Real gerados por esses sistemas são essenciais para treinar e validar modelos de IA que reflitam fielmente a complexidade da prática clínica.

Finalmente, este trabalho alinha-se às recomendações da Organização Mundial da Saúde para o uso equitativo, inclusivo e ético da IA em contextos de países de baixa e média renda<sup>[160,189,191]</sup>. Ao abordar os riscos de vieses algorítmicos e as implicações éticas no uso de dados sensíveis, a Tese contribui para um futuro em que a IA possa, de fato, reduzir iniquidades e fortalecer os sistemas de saúde, sem, contudo, desconsiderar as vulnerabilidades inerentes a essa população. A integração de ferramentas de precisão na psiquiatria, fundamentada em dados robustos e análises contextualizadas,

representa um caminho promissor para transformar o cuidado em saúde mental no Brasil.

## 8.1 RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS

Com base nas análises e nas limitações identificadas, as seguintes recomendações são propostas para orientar pesquisas futuras e aprimorar a aplicabilidade dos achados. Primeiro, a primeira recomendação é a validação externa do modelo. A literatura enfatiza a importância da validação externa em dados independentes para garantir a generalização e a aplicabilidade dos modelos clínicos<sup>[192–194]</sup>. Muitos modelos de previsão clínica, especialmente em psiquiatria, apresentam alto risco de viés devido a decisões analíticas inadequadas e esforços de validação interna insuficientes, com poucos sendo submetidos à validação externa<sup>[192]</sup>.

Em segundo lugar, sugere-se a inclusão de variáveis clínicas e psicossociais adicionais que atualmente não são capturadas nos dados administrativos. A coleta de informações detalhadas sobre a gravidade dos sintomas, histórico de comorbidades psiquiátricas e clínicas, uso de substâncias, suporte social, qualidade do vínculo terapêutico e *insight* do paciente enriqueceria significativamente o poder preditivo dos modelos<sup>[168]</sup>. Estudos mostram que a inclusão de dados do fenótipo digital e de análises de texto conversacional pode melhorar a previsão de mudanças de sintomas e adesão ao tratamento em esquizofrenia<sup>[159,195]</sup>.

Por fim, recomenda-se a construção de um sistema de apoio à decisão clínica para gestores e equipes de saúde. Este SADC integraria o modelo preditivo para alertar proativamente sobre pacientes com alto risco de descontinuação, oferecendo sugestões de intervenções baseadas em evidências. Pesquisas futuras devem focar no design participativo desse SADC, envolvendo os usuários finais (médicos, enfermeiros, psicólogos) para garantir sua usabilidade, aceitabilidade e eficácia nos cenários clínicos do SUS, acompanhada de uma avaliação rigorosa de seus impactos éticos e operacionais<sup>[146,147]</sup>. O desenvolvimento de tal sistema pode transformar a prática clínica, otimizando o manejo dos pacientes e alocando recursos de forma mais eficiente.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030 [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2021. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345301/9789240031029-eng.pdf?sequence=1>
2. World Health Organization (WHO). Schizophrenia [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 28]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
3. Curto M, Fazio F, Ulivieri M, Navari S, Lionetto L, Baldessarini RJ. Improving adherence to pharmacological treatment for schizophrenia: a systematic assessment. *Expert Opin Pharmacother* [Internet] 2021;22(9):1143–55. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2021.1882996>
4. Chen HH, Hsu HT, Lin PC, Chen CY, Hsieh HF, Ko CH. Efficacy of a Smartphone App in Enhancing Medication Adherence and Accuracy in Individuals With Schizophrenia During the COVID-19 Pandemic: Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Heal* [Internet] 2023;10:e50806–e50806. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10727482>
5. Addisu ZD, Demsie DG, Tafere C, Siraj EA, Yazie TS, Yimer EG, et al. Non-adherence with the treatment regimen and its associated factors among patients with schizophrenia in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet] 2025;15(1):37843. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-21647-6>
6. Zhao F, Zhong H, Kang PP, Sun SM, Zhang TQ, Cui SN, et al. Review of clinical medication adherence in patients with schizophrenia. *World J Psychiatry* [Internet] 2025;15(12). Available from: <https://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v15/i12/108191.htm>
7. Caqueo-Urizar A, Urzúa A, Mena-Chamorro P, Fond G, Boyer L. Adherence to Antipsychotic Medication and Quality of Life in Latin-American Patients Diagnosed with Schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* [Internet] 2020;Volume 14:1595–604. Available from: <https://www.dovepress.com/adherence-to-antipsychotic-medication-and-quality-of-life-in-latin-ame-peer-reviewed-article-PPA>
8. Zuo C, Yang X, Wu X, Fan R, Liu J, Xiang H, et al. Medication non-adherence and self-inflicted violence behaviors among 185,800 patients with schizophrenia in the

- community: a 12-year cohort study. *BMC Med* [Internet] 2024;22(1):136. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03354-7>
9. Cai C, Kozma C, Patel C, Benson C, Yunusa I, Zhao P, et al. Adherence, health care utilization, and costs between long-acting injectable and oral antipsychotic medications in South Carolina Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet] 2024;30(6):549–59. Available from: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2024.30.6.549>
10. Staples JA, Daly-Grafstein D, Khan M, Pei LX, Erdelyi S, Rezanoff SN, et al. Antipsychotic treatment adherence and motor vehicle crash among drivers with schizophrenia: a case–crossover study. *Can Med Assoc J* [Internet] 2025;197(22):E612–9. Available from: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.250020>
11. Salemi MH, Foroozandeh E, Ashkzari MK. Applications, Challenges, and Future Perspectives of Artificial Intelligence in Psychopharmacology, Psychological Disorders and Physiological Psychology: A Comprehensive Review. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet] 2025;17(Suppl 1):S229–33. Available from: [https://journals.lww.com/10.4103/jpbs.jpbs\\_1765\\_24](https://journals.lww.com/10.4103/jpbs.jpbs_1765_24)
12. Roy D, Zhu Z, Guan L, Feng S, Daniels K, Sand M. AI-Based Adherence Prediction for Patients: Leveraging a Mobile Application to Improve Clinical Trials. *CNS Spectr* [Internet] 2023;28(2):224–224. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1092852923001438/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1092852923001438/type/journal_article)
13. Wu T, Xiao X, Yan S, Fang Y, Wang M, Zu F, et al. Digital health interventions to improve adherence to oral antipsychotics among patients with schizophrenia: a scoping review. *BMJ Open* [Internet] 2023;13(11):e071984. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2023-071984>
14. Al-Shashani A, Abu Sabra MA, Al-Gamal E. The Impact of Using Digital Health Interventions and Psychoeducation on Medication Adherence Among Patients with Schizophrenia: A Scoping Review. *Issues Ment Health Nurs* [Internet] 2025;46(7):735–45. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01612840.2025.2492694>
15. Silveira Nogueira Reis ZSN, Pereira GM V, Dias CDS, Lage EM, de Oliveira IJR,

- Pagano AS. Artificial intelligence-based tools for patient support to enhance medication adherence: a focused review. *Front Digit Heal* [Internet] 2025;7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-105005218109&doi=10.3389%2Ffdgth.2025.1523070&partnerID=40&md5=d19a3c54f4bae0e40bc75e041857ccb7>
16. Alves FJO, Machado DB, Araujo JAP de, Castro-de-Araujo LFS. Using routine clinical and administrative data to produce information on mental health in Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet] 2022;56:81. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/203222>
17. Saraiva LIM, Ramos FAS, Dos Santos GF, Vetorazo JVP. Sistemas de informação em saúde, o instrumento de apoio à gestão do SUS: aplicabilidade e desafios. *Rev Eletrônica Acervo Enferm* [Internet] 2021;9:e6418. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/enfermagem/article/view/6418>
18. Knight A, Jarrad GA, Schrader GD, Strobel J, Horton D, Bidargaddi N. Monte Carlo Simulations Demonstrate Algorithmic Interventions Over Time Reduce Hospitalisation in Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biomed Inform Insights* [Internet] 2018;10:1178222618803076. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1178222618803076>
19. Vieira JCM, Reis EA, Guerra AA, Oliveira HN de, Ruas CM. Comparative effectiveness of clozapine and non-clozapine atypical antipsychotics provided by the Brazilian National Health System in adults with schizophrenia. *Front Psychiatry* [Internet] 2024;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2024.1421501/full>
20. Barbosa WB, Costa J de O, de Lemos LLP, Gomes RM, de Oliveira HN, Ruas CM, et al. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet] 2018;16(5):697–709. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40258-018-0408-4>
21. Silva AM, Ventura M, Medina C, Zeeb H. SUSData, proporcionalidade e equidade em saúde: dados trabalhando pelo direito à saúde digital no Sistema Único de Saúde. *Rev Direito Sanitário* [Internet] 2025;25(1):e0018. Available from: <https://revistas.usp.br/rdisan/article/view/231541>
22. Maricato LIG, Moraes F da S, Barberato Filho S. Avaliação e implementação de

- wearables na saúde: oportunidades e desafios regulatórios no Brasil. *Rev Direito Sanitário* [Internet] 2025;25(1):e0009. Available from: <https://revistas.usp.br/rdisan/article/view/232437>
23. Rivabem FS, Faleiros Júnior JL de M. Transformação digital no Sistema Único de Saúde: interoperabilidade, governança e proteção de dados sensíveis. *Rev Direito Sanitário* [Internet] 2025;25(1):e0011. Available from: <https://revistas.usp.br/rdisan/article/view/231455>
24. Reis AA, Malpani R, Vayena E, Majumder P, Swaminathan S, Pujari S, et al. Ethics and governance of artificial intelligence for health [Internet]. WHO Guid.2021;Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>
25. Velligan DI, Rao S. The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet] 2023;84(1). Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/epidemiology-global-burden-schizophrenia>
26. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet] 2022;142:104894. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763422003839>
27. Tandon R, Nasrallah H, Akbarian S, Carpenter WT, DeLisi LE, Gaebel W, et al. The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature. *Schizophr Res* [Internet] 2024;264:1–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996423004279>
28. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia — An Overview. *JAMA psychiatry* 2024;77(2):201–10.
29. Boff ET de O, Forchesatto AJ, Ravasio MH. Estudo cognitivo em sujeitos com esquizofrenia de um Centro de Atendimento Psicossocial (CAPS). *ETD - Educ Temática Digit* 2020;22(1):253–74.
30. Coelho Sampaio T, Santos da Silva EC. Potencialidades do matriciamento em saúde mental. *Cad ESP* 2022;16(3):62–74.
31. Varathan A, Senthoran S, Jeyananthan P. Role of different omics data in the diagnosis of schizophrenia disorder: A machine learning study. *Schizophr Res* [Internet] 2024;271:38–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996424003323>
32. Queirós TP, Coelho FS, Linhares LA, Correia DT. Esquizofrenia: O Que o Médico Não Psiquiatra Precisa de Saber. *Acta Med Port* 2019;32(1):70–7.

33. Tostes JG, De Vasconcelos ACB, Tostes CB da S, De Brito KAND, De Souza TF, De Freitas RL. Esquizofrenia e Cognição. *Rev Psicol em Pesqui* [Internet] 2020;14(4):102–19. Available from: <https://periodicos.ufff.br/index.php/psicologiaempesquisa/article/view/30284>
34. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells* [Internet] 2020;9(8):1837. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/8/1837>
35. Pergola G, Penzel N, Sportelli L, Bertolino A. Lessons Learned From Parsing Genetic Risk for Schizophrenia Into Biological Pathways. *Biol Psychiatry* [Internet] 2023;94(2):121–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322322017012>
36. Maxwell AM, Rao RB. Perinatal iron deficiency as an early risk factor for schizophrenia. *Nutr Neurosci* [Internet] 2022;25(10):2218–27. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2021.1943996>
37. Mawson ER, Morris BJ. A consideration of the increased risk of schizophrenia due to prenatal maternal stress, and the possible role of microglia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet] 2023;125:110773. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584623000593>
38. Alphs L, MD, PhD, Panagides J, PhD, Lancaster and S, et al. Asenapine in the Treatment of Negative Symptoms of Schizophrenia: Clinical Trial Design and Rationale. *Psychopharmacol Bull* [Internet] 2025;40(2):41–53. Available from: <https://medworksmedia.com/pb-article/asenapine-in-the-treatment-of-negative-symptoms-of-schizophrenia-clinical-trial-design-and-rationale/>
39. Anwar A, Mustafa AM, Abdou K, A. Rabie M, El-Shiekh RA, El-Dessouki AM. A comprehensive review on schizophrenia: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, conventional treatments, and proposed natural compounds used for management. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet] 2025;398(11):15231–55. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00210-025-04351-0>
40. Corbera S, Wexler BE, Bell MD, Pittman B, Pelphrey K, Pearlson G, et al. Disentangling negative and positive symptoms in schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr Res* [Internet] 2024;271:1–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996424003086>
41. Liu X, Li Y, Xu L, Zhang T, Cui H, Wei Y, et al. Spatial and Temporal Abnormalities

- of Spontaneous Fixational Saccades and Their Correlates With Positive and Cognitive Symptoms in Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet] 2024;50(1):78–88. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/50/1/78/7124432>
42. Read SH, Khachatryan A, Cassidy TA. Diagnosis and management of cognitive impairment associated with schizophrenia: Real-world evidence from a cross-sectional survey of psychiatrists. *Schizophr Res Cogn* [Internet] 2026;43:100406. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215001325000642>
43. Veras AB, Ribeiro KM, Peixoto C, Horato N, Kahn JP, Nardi AE. Schizophrenia spectrum disorders with comorbid panic: A systematic review. *Schizophr Res* [Internet] 2025;277:33–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092099642500043X>
44. Correll CU, Arango C, Fagerlund B, Galderisi S, Kas MJ, Leucht S. Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet] 2024;82:57–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X24000403>
45. Liu J. 93 Otimization of early diagnosis and treatment path of schizophrenia in college students from the perspective of knowledge management. *Schizophr Bull* [Internet] 2025;51(Supplement\_1):S50–1. Available from: [https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/51/Supplement\\_1/S50/8020289](https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/51/Supplement_1/S50/8020289)
46. Adamu MJ, Qiang L, Nyatega CO, Younis A, Kawuwa HB, Jabire AH, et al. Unraveling the pathophysiology of schizophrenia: insights from structural magnetic resonance imaging studies. *Front Psychiatry* [Internet] 2023;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2023.1188603/full>
47. Cecerska-Heryć E, Polikowska A, Serwin N, Michalczyk A, Stodolak P, Goszka M, et al. The importance of oxidative biomarkers in diagnosis, treatment, and monitoring schizophrenia patients. *Schizophr Res* [Internet] 2024;270:44–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996424002081>
48. WHO. Schizophrenia [Internet]. [cited 2026 Mar 23]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
49. Schneider-Thoma J, Zhu Y, Qin M, Dong Y, Guan S, Wang J, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidopaminergic and muscarinic antipsychotics for acute

- schizophrenia: a network meta-analysis of randomised controlled trials indexed in international English and Chinese databases. *Lancet* [Internet] 2026;407(10531):876–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673625023657>
50. Brennan MD. Pharmacogenetics of Second-Generation Antipsychotics. *Pharmacogenomics* [Internet] 2014;15(6):869–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/pgs.14.50>
51. Feng XZ, Li ZYZ, Li ZYZ, Wang K, Tan X, Zhao YY, et al. Effectiveness and safety of second-generation antipsychotics for psychiatric disorders apart from schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2024;332:115637.
52. Cunha IRS da, Santos JSB dos, Leitão JMS de R, Silva JD de S. A Esquizofrenia no Componente Especializado Farmacêutico: Aspectos clínicos e Farmacoepidemiológicos. *Res Soc Dev* 2020;9(8).
53. Olivieri MTLB, Vieira AERS, Ferreira EDF. O desenvolvimento de diabetes mellitus com o uso crônico de antipsicóticos atípicos em pacientes do CAPS II, da cidade de Maringá-PR. *Res Soc Dev* 2023;12(10):e14121043283.
54. Fabrazzo M, Cipolla S, Camerlengo A, Perris F, Catapano F. Second-Generation Antipsychotics' Effectiveness and Tolerability: A Review of Real-World Studies in Patients with Schizophrenia and Related Disorders. *J Clin Med* [Internet] 2022;11(15):4530. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/15/4530>
55. Doane MJ, Bessonova L, Friedler HS, Mortimer KM, Cheng H, Brecht T, et al. Weight gain and comorbidities associated with oral second-generation antipsychotics: analysis of real-world data for patients with schizophrenia or bipolar I disorder. *BMC Psychiatry* 2022;22(1):114.
56. Barbosa WB, Gomes RM, Godman B, Acurcio F de A, Guerra Júnior AA. Real-world effectiveness of olanzapine and risperidone in the treatment of schizophrenia in Brazil over a 16-year follow-up period, findings and implications. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14(2):269–79.
57. Holt RIG. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep* 2019;19(10):96.
58. Nzie FN. Syndrome métabolique et traitement antipsychotique de seconde génération : analyse de 50 dossiers de patients hospitalisés au CH de Jury-lès-

- Metz, aux vues des recommandations de la HAS. *ciences du Vivant [q-bio]* 2012;
59. Feitoza Ricardino IE, Ribeiro MLB, Da Silva Neto IF, Aguiar AM. Dificuldades encontradas no tratamento medicamentoso da esquizofrenia e a importância do farmacêutico no manejo terapêutico. *Educ Ciência e Saúde* 2020;7(1).
60. Vivacqua MN, Abudarham T, Pagotto V, Faccioli JL. Prevalencia en la prescripción de antipsicóticos y monitoreo metabólico en pacientes bajo tratamiento crónico. *Rev Fac Cienc Med Cordoba* 2021;78(3):276–82.
61. Basmadjian OM, Occhieppo VB, Montemerlo AE, Rivas GA, Rubianes MD, Baiardi G, et al. Angiotensin II involvement in the development and persistence of amphetamine-induced sensitization: Striatal dopamine reuptake implications. *Eur J Neurosci* 2024;59(10):2450–64.
62. Ferraz KF, Brito HTS, Barbosa LN de F, Sousa HF de. Aripiprazol na síndrome de tourette em adultos: relato de caso e revisão narrativa. *Debates em Psiquiatr* 2019;9(2):44–6.
63. Iqbal S, McDeavitt K, Han JY, Li BT, Beal LL, Zaidi M, et al. Metabolic Issues—Side Effects of Antipsychotics. *Psychiatr Ann* 2025;55(1).
64. Miaso AI, Miamoto CS, Mercedes BP do C, Vedana KGG. Adesão, conhecimento e dificuldades relacionados ao tratamento farmacológico entre pessoas com esquizofrenia. *Rev Eletrônica Enferm* 2015;17(2).
65. Ataíde BRB de, Carvalho GA, Guterres A da S. Efeitos extrapiramidais e estado nutricional associado ao uso de antipsicóticos em pacientes internados em um hospital de referência psiquiátrica, Belém-Pará. *Res Soc Dev* 2022;11(7):e29311729895.
66. Merks P, Cameron J, Bilmin K, Świeczkowski D, Chmielewska-Ignatowicz T, Haręślak T, et al. Medication Adherence and the Role of Pictograms in Medication Counselling of Chronic Patients: a Review. *Front Pharmacol* 2021;12.
67. Chapman SCE, Chan AHY. Medication nonadherence - definition, measurement, prevalence, and causes: reflecting on the past 20 years and looking forwards. *Front Pharmacol* 2025;16.
68. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:1–12.
69. Giordano GM, Brando F, Pezzella P, De Angelis M, Mucci A, Galderisi S. Factors influencing the outcome of integrated therapy approach in schizophrenia: A

- narrative review of the literature. *Front Psychiatry* 2022;13.
70. Jimmy B, Jose J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J* 2011;26(3):155–9.
71. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(5):691–705.
72. While A. Medication adherence: understanding the issues and finding solutions. *Br J Community Nurs* [Internet] 2020;25(10):474–9. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/bjcn.2020.25.10.474>
73. Kotu V, Deshpande B. Data science: concepts and practice. Morgan Kaufmann; 2018.
74. Russell S, Norvig P. Inteligência artificial. 3 ed. Rio de Janeiro: LTC; 2013.
75. Santos MH dos. Introdução à inteligência artificial. Londrina: Editora e Distribuidora Educacional S.A.; 2021.
76. Coppin B. Inteligência Artificial. Rio de Janeiro: LTC; 2013.
77. Smith R. A Lógica de Aristóteles. *Investig Filosófica* [Internet] 2012;3(2). Available from: <https://periodicos.unifap.br/index.php/investigacaofilosofica/article/view/4867>
78. Mendes RD. Inteligência artificial: sistemas especialistas no gerenciamento da informação. *Ciência da Informação* [Internet] 1997;26(1):39–45. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-19651997000100006&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-19651997000100006&lng=pt&tlng=pt)
79. Faceli K, Lorena AC, Gama J, Carvalho ACP de LF de PPR de J. Inteligência artificial: uma abordagem de aprendizado de máquina. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC; 2021.
80. Sengar SS, Hasan A Bin, Kumar S, Carroll F. Generative artificial intelligence: a systematic review and applications. *Multimed Tools Appl* [Internet] 2024;84(21):23661–700. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11042-024-20016-1>
81. Medeiros LF de. Inteligência artificial aplicada: uma abordagem introdutória. Curitiba: InterSaberes; 2018.
82. Lima I, Pinheiro CAM, Santos FAO. Inteligência Artificial. Rio de Janeiro: LTC; 2014.
83. West D. Alan Turing: Codebreaker and pioneer of the information age [Internet].

- Owlcation2022;Available from: <https://owlcation.com/stem/Alan-Turing-Codebreaker-and-Pioneer-of-the-Information-Age>
84. McCarthy J. Reminiscences on the history of time-sharing. *IEEE Ann Hist Comput* 1992;14(1):19–24.
85. Schwalbe N, Wahl B. Artificial intelligence and the future of global health. *Lancet* [Internet] 2020;395(10236):1579–86. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005856624&from=export>
86. Painuli D, Mishra D, Bhardwaj S, Aggarwal M. Forecast and prediction of COVID-19 using machine learning [Internet]. In: *Data Science for COVID-19*. Elsevier; 2021. page 381–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128245361000277>
87. Netto A, Neto F. *Python para Data Science: e Machine Learning descomplicado* [Internet]. Alta Books; 2021. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=Xh45EAAAQBAJ>
88. Faceli K, Lorena AC, Gama J, Carvalho ACP de LF de PPR de J, Almeida TA de, Carvalho ACP de LF de PP. *Inteligência artificial: uma abordagem de aprendizado de máquina*. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC; 2021.
89. Lavin MJ. Regression Analysis with Scikit-learn (part 2 - Logistic). *Program Hist* [Internet] 2022;(11). Available from: <https://programminghistorian.org/en/lessons/logistic-regression>
90. Singh A. Decision Tree in Machine Learning [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 7]; Available from: <https://www.appliedaicourse.com/blog/decision-tree-in-machine-learning/>
91. Santos HG dos. *Comparação da performance de algoritmos de machine learning para a análise preditiva em saúde pública e medicina*. 2018;
92. IBM. O que são máquinas de vetores de suporte (SVMs)? [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 23]; Available from: <https://www.ibm.com/br-pt/think/topics/support-vector-machine>
93. IBM. O que é o algoritmo k-nearest neighbors (KNN)? [Internet]. [cited 2025 Jul 23]; Available from: <https://www.ibm.com/br-pt/think/topics/knn>
94. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z. *JB1 Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2024. Available from: <https://jbi-global->

- wiki.refined.site/space/MANUAL
95. Hosseini MS, Jahanshahlou F, Akbarzadeh MA, Zarei M, Vaez-Gharamaleki Y. Formulating research questions for evidence-based studies. *J Med Surgery, Public Heal* [Internet] 2024;2:100046. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2949916X23000464>
  96. Barbosa WB. Avaliação de desempenho de olanzapina e risperidona em pacientes com esquizofrenia no Sistema Único de Saúde: estudo de efetividade em uma coorte de dezesseis anos no Brasil. 2021;
  97. Junior AAG, Pereira RG, Gurgel EI, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila J, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci* [Internet] 2018;3(1). Available from: <https://ijpds.org/article/view/446>
  98. Qiu S, Liu Q, Zhou S, Huang W. Adversarial attack and defense technologies in natural language processing: A survey. *Neurocomputing* [Internet] 2022;492:278–307. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231222003861>
  99. Varma S. One Hot encoding [Internet]. [cited 2025 Jul 7]; Available from: <https://www.scaler.com/topics/data-science/one-hot-encoding/>
  100. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. Linear model selection and regularization. In: *An introduction to statistical learning: with applications in R*. Springer; 2021. page 225–88.
  101. Maura J, Weisman de Mamani A. Mental Health Disparities, Treatment Engagement, and Attrition Among Racial/Ethnic Minorities with Severe Mental Illness: A Review. *J Clin Psychol Med Settings* [Internet] 2017;24(3–4):187–210. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10880-017-9510-2>
  102. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Poor Antipsychotic Adherence Among Patients With Schizophrenia: Medication and Patient Factors. *Schizophr Bull* [Internet] 2004;30(2):255–64. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007076>
  103. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol* [Internet] 2016;36(4):355–71.

- Available from: <https://journals.lww.com/00004714-201608000-00011>
104. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tema - População [Internet]. Censo Demográfico 2022 [cited 2026 Jul 19]; Available from: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/indicadores.html?localidade=31&tema=1>
  105. Savietto JV. Machine Learning: Métricas, Validação Cruzada, Bias e Variância [Internet]. Medium [cited 2025 Jul 24]; Available from: <https://medium.com/@jvsavietto6/machine-learning-métricas-validação-cruzada-bias-e-variância-380513d97c95>
  106. Aprender Estatística Fácil. O que é: Validação Holdout? [Internet]. [cited 2025 Jul 24]; Available from: <https://estatisticafacil.org/glossario/o-que-e-validacao-holdout-tecnica/>
  107. Niculescu-Mizil A, Caruana R. Predicting good probabilities with supervised learning. In: Proceedings of the 22nd international conference on Machine learning. 2005. page 625–32.
  108. Bain EE, Shafner L, Walling DP, Othman AA, Chuang-Stein C, Hinkle J, et al. Use of a Novel Artificial Intelligence Platform on Mobile Devices to Assess Dosing Compliance in a Phase 2 Clinical Trial in Subjects With Schizophrenia. *JMIR Mhealth Uhealth* [Internet] 2017;5(2):e18–e18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340925>
  109. Anderson JP, Icten Z, Alas V, Benson C, Joshi K. Comparison and predictors of treatment adherence and remission among patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate or atypical oral antipsychotics in community behavioral health organizations. *BMC Psychiatry* [Internet] 2017;17(1):346. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648472>
  110. Zhu Z, Roy D, Feng S, Vogler B. AI-based medication adherence prediction in patients with schizophrenia and attenuated psychotic disorders. *Schizophr Res* [Internet] 2025;275:42–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996424004857>
  111. Iyo M, Akiyoshi H, Sekine D, Shibasaki Y, Mamiya N. An exploratory database study of factors influencing the continuation of brexpiprazole treatment (prescription) in patients with schizophrenia using information from psychiatric electronic medical records processed with natural language processing. *Schizophr Res* [Internet] 2023;255:122–31. Available from:

- <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85150852995&doi=10.1016%2Fj.schres.2023.03.008&partnerID=40&md5=acb720fc4af647fe5ba9a194cd85ed59>
112. Jeon SM, Cho J, Lee DY, Kwon JW. Comparison of prediction methods for treatment continuation of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Evid Based Ment Health* [Internet] 2022;25(1):E26–33. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85128987157&doi=10.1136%2Febmental-2021-300404&partnerID=40&md5=8a395c25641d452bc260e5fe11170010>
113. Wu CS, Luedtke AR, Sadikova E, Tsai HJ, Liao SC, Liu CC, et al. Development and Validation of a Machine Learning Individualized Treatment Rule in First-Episode Schizophrenia. *JAMA Netw Open* [Internet] 2020;3(2). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85079791429&doi=10.1001%2Fjamanetworkopen.2019.21660&partnerID=40&md5=f1fb4629ec667ff75bdc57e1eb183635>
114. Jesus APS de, Okuno MFP, Campanharo CRV, Lopes MCBT, Batista REA. Association of the Charlson index with risk classification, clinical aspects, and emergency outcomes. *Rev da Esc Enferm da USP* [Internet] 2022;56. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342022000100412&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342022000100412&tlng=en)
115. Figueiredo S. Charlson Comorbidity Index (CCI) [Internet]. 2009 [cited 2025 Jul 23]; Available from: <https://strokengine.ca/en/assessments/charlson-comorbidity-index-cci/>
116. Thandar Y, Mvunelo N, Singh D, Haffeejee F. Virtual nurse support to enhance antipsychotic adherence in schizophrenia: A South African perspective. *South African J Psychiatry* [Internet] 2025;31. Available from: <https://sajp.org.za/index.php/sajp/article/view/2430>
117. Kidd SA, Feldcamp L, Adler A, Kaleis L, Wang W, Vichnevetski K, et al. Feasibility and outcomes of a multi-function mobile health approach for the schizophrenia spectrum: App4Independence (A4i). *PLoS One* [Internet] 2019;14(7):e0219491. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0219491>
118. Freudenreich O. What Is the Role of Digital Medicine for Adherence Monitoring in Patients With Serious Mental Illness? *J Clin Psychiatry* [Internet] 2022;83(3).

- Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/role-digital-medicine-adherence-monitoring-smi>
119. Sood M, Chawla N, Shukla T, Patel R, Singh P, Mohan M, et al. A Process Narrative of Developing a Mobile App (Saksham) for Patients with Schizophrenia and Related Disorders in Low-Resource Settings. *World Soc Psychiatry* [Internet] 2021;3(3):183–8. Available from: [https://journals.lww.com/10.4103/wsp.wsp\\_67\\_21](https://journals.lww.com/10.4103/wsp.wsp_67_21)
  120. Burnazovic E, Yee A, Levy J, Gore G, Abbasgholizadeh Rahimi S. Application of Artificial intelligence in COVID-19-related geriatric care: A scoping review. *Arch Gerontol Geriatr* 2024;116:105129.
  121. Kaushik A, Barcellona C, Mandyam NK, Tan SY, Tromp J. Challenges and Opportunities for Data Sharing Related to Artificial Intelligence AI Tools in Healthcare in Low-and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Case Study from Thailand. Available SSRN 4735624
  122. López DM, Rico-Olarte C, Blobel B, Hullin C. Challenges and solutions for transforming health ecosystems in low- and middle-income countries through artificial intelligence. *Front Med* [Internet] 2022;9:958097. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pmnm7&NEWS=N&AN=36530888>
  123. Tornero-Costa R, Martinez-Millana A, Azzopardi-Muscat N, Lazeri L, Traver V, Novillo-Ortiz D. Methodological and Quality Flaws in the Use of Artificial Intelligence in Mental Health Research: Systematic Review. *JMIR Ment Heal* 2023;10.
  124. Gooding P, Kariotis T. Ethics and Law in Research on Algorithmic and Data-Driven Technology in Mental Health Care: Scoping Review. *JMIR Ment Heal* [Internet] 2021;8(6):e24668. Available from: <https://mental.jmir.org/2021/6/e24668>
  125. Wang X, Zhou Y, Zhou G. The Application and Ethical Implication of Generative AI in Mental Health: Systematic Review. *JMIR Ment Heal* [Internet] 2025;12:e70610. Available from: <https://mental.jmir.org/2025/1/e70610>
  126. Fowler JC, Cope N, Knights J, Phiri P, Makin A, Peters-Strickland T, et al. Hummingbird Study: a study protocol for a multicentre exploratory trial to assess the acceptance and performance of a digital medicine system in adults with schizophrenia, schizoaffective disorder or first-episode psychosis. *BMJ Open* [Internet] 2019;9(6):e025952. Available from:

- <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-025952>
127. Cruz-Gonzalez P, He AWJ, Lam EP, Ng IMC, Li MW, Hou R, et al. Artificial intelligence in mental health care: a systematic review of diagnosis, monitoring, and intervention applications. *Psychol Med* [Internet] 2025;55:e18. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291724003295/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291724003295/type/journal_article)
128. Rivera BD, Nurse C, Shah V, Roldan C, Jumbo AE, Faysel M, et al. Do digital health interventions hold promise for stroke prevention and care in Black and Latinx populations in the United States? A scoping review. *BMC Public Health* [Internet] 2023;23(1):2549. Available from: <https://bmcpublikehealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-17255-6>
129. del Fabro L, Bondi E, Serio F, Eleonora E, D'Agostino A, Brambilla P. Machine learning methods to predict outcomes of pharmacological treatment in psychosis. *Transl Psychiatry* [Internet] 2023;13(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85149303072&doi=10.1038%2Fs41398-023-02371-z&partnerID=40&md5=23acdbb81ac99bd296ac65cf0fbdecc0>
130. Elkhawaga G, Abu-Elkheir M, Reichert M. Explainability of Predictive Process Monitoring Results: Can You See My Data Issues? *Appl Sci* [Internet] 2022;12(16):8192. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/16/8192>
131. van Os HJA, Kanning JP, Wermer MJH, Chavannes NH, Numans ME, Ruigrok YM, et al. Developing Clinical Prediction Models Using Primary Care Electronic Health Record Data: The Impact of Data Preparation Choices on Model Performance. *Front Epidemiol* [Internet] 2022;2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fepid.2022.871630/full>
132. Shivarudraiah M, Muralidhar D. Treatment adherence and social support among women with schizophrenia. *PARIPEX INDIAN J Res* 2021;109–14.
133. Khan MF, UI-Haq Z, UI Haq MM, Afridi A, Farooq S. Role of Primary Care Physicians in management of Schizophrenia in Low and Middle Income Countries (LMIC): A systematic review. *Pakistan J Med Sci* [Internet] 2023;39(4). Available from: <https://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/7286>
134. Ostuzzi G, Gastaldon C, Papola D, Barbui C. Calling for policy actions to increase access to long-acting antipsychotics in low-income and middle-income countries.

- Epidemiol Psychiatr Sci 2022;31:e34.
135. Brugha R, Zwi A. Improving the quality of private sector delivery of public health services: challenges and strategies. *Health Policy Plan* 1998;13(2):107–20.
  136. Vega D, Acosta FJ, Saavedra P, Pérez G. No adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Estudio prospectivo de variables asociadas y posibles subtipos. *Psiquiatr Biológica* 2024;31(2):100466.
  137. Fond GB, Yon DK, Tran B, Mallet J, Urbach M, Leignier S, et al. Poverty and inequality in real-world schizophrenia: a national study. *Front Public Heal* 2023;11.
  138. Jeyaraman M, Jeyaraman N, Ramasubramanian S, Vaish A, Vaishya R. Decoding Research with a Glance: The Power of Graphical Abstracts and Infographics. *Apollo Med* 2025;22(2):144–52.
  139. Weissglass DE. Contextual bias, the democratization of healthcare, and medical artificial intelligence in low- and middle-income countries. *Bioethics* [Internet] 2021; Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/bioe.12927>
  140. Wilder ME, Kulie P, Jensen C, Levett P, Blanchard J, Dominguez LW, et al. The Impact of Social Determinants of Health on Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021;36(5):1359–70.
  141. El Abdellati K, De Picker L, Morrens M. Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. *Front Neurosci* [Internet] 2020;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.531763/full>
  142. Liu F, Panagiotakos D. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities. *BMC Med Res Methodol* [Internet] 2022;22(1):287. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01768-6>
  143. Cleland CR, Rwiza J, Evans JR, Gordon I, MacLeod D, Burton MJ, et al. Artificial intelligence for diabetic retinopathy in low-income and middle-income countries: a scoping review. *BMJ open diabetes Res care* 2023;11(4).
  144. Tran DM, Thwaites CL, Van Nuil JI, McKnight J, Luu AP, Paton C, et al. Digital Health Policy and Programs for Hospital Care in Vietnam: Scoping Review. *J Med Internet Res* 2022;24(2):e32392.
  145. Rudrapatna VA, Butte AJ. Opportunities and challenges in using real-world data for health care. *J Clin Invest* 2020;130(2):565–74.
  146. Adeoye J, Akinshipo A, Koohi-Moghadam M, Thomson P, Su YX. Construction of

- machine learning-based models for cancer outcomes in low and lower-middle income countries: A scoping review. *Front Oncol* [Internet] 2022;12:976168. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pmnm7&NEWS=N&AN=36531037>
147. Ciecierski-Holmes T, Singh R, Axt M, Brenner S, Barteit S. Artificial intelligence for strengthening healthcare systems in low- and middle-income countries: a systematic scoping review. 2022; Available from: <https://www.repository.cam.ac.uk/handle/1810/342643>
148. Oduoye MO, Fatima E, Muzammil MA, Dave T, Irfan H, Fariha FNU, et al. Impacts of the advancement in artificial intelligence on laboratory medicine in low- and middle-income countries: Challenges and recommendations-A literature review. *Heal Sci reports* 2024;7(1):e1794.
149. Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo Jr. KR de. Conquistas e desafios para o emprego das técnicas de record linkage na pesquisa e avaliação em saúde no Brasil. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet] 2015;24(4):795–802. Available from: [http://www.iec.pa.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000400023&scielo=S2237-96222015000400795](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000400023&scielo=S2237-96222015000400795)
150. Silva PN. Dados governamentais abertos sobre a COVID-19 no Brasil. Em *Questão* [Internet] 2023;29:124820. Available from: <https://seer.ufrgs.br/index.php/EmQuestao/article/view/124820>
151. Aragão SM de, Schiocchet T. Lei Geral de Proteção de Dados: desafio do Sistema Único de Saúde. *Rev Eletrônica Comun Informação e Inovação em Saúde* [Internet] 2020;14(3). Available from: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/2012>
152. Almeida B de A, Pimenta DM, Barreto ML. Compartilhamento e abertura de dados na Ciência Aberta e a pesquisa em saúde pública na Lei Geral de Proteção de Dados. *Bahia Análise & Dados* [Internet] 2021;31:78–92. Available from: [https://www.sei.ba.gov.br/images/publicacoes/download/aed/ciencia\\_tecnologia\\_inov.pdf](https://www.sei.ba.gov.br/images/publicacoes/download/aed/ciencia_tecnologia_inov.pdf)
153. Ramos Pitta Lima M, De Araújo Almeida B. Ethical, Legal and Social Issues Surrounding Knowledge Production in Health Using Linked Data: A Brazilian Experience. *Law, Technol Humans* [Internet] 2026; Available from:

- <https://lthj.qut.edu.au/article/view/4005>
154. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.088, de 23 de dezembro de 2011. Institui a Rede de Atenção Psicossocial para pessoas em sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas [Internet]. Brasil: 2011. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3088\\_23\\_12\\_2011\\_rep.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3088_23_12_2011_rep.html)
155. Brasil. Ministério da Saúde. Clínica ampliada, equipe de referência e projeto terapêutico singular. 2. ed. Brasília: 2007.
156. Bobsin BP, Passarela GB. O papel da Enfermagem no tratamento da esquizofrenia: desafios e perspectivas no cuidado ao paciente. *Rev Ibero-Americana Humanidades, Ciências e Educ* [Internet] 2025;11(10):1152–8. Available from: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/21380>
157. Fernandes CJ, Lima AF de, Oliveira PRS de, Santos WS dos. Índice de Cobertura Assistencial da Rede de Atenção Psicossocial (iRAPS) como ferramenta de análise crítica da reforma psiquiátrica brasileira. *Cad Saude Publica* [Internet] 2020;36(4). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2020000405007&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000405007&tlng=pt)
158. Joseph AP. Reimagining digital mental health literacy from the Global South: a call for epistemic justice and innovation equity. *Front Psychiatry* 2025;16.
159. Yang H, Chang F, Zhu D, Fumie M, Liu Z. Application of Artificial Intelligence in Schizophrenia Rehabilitation Management: A Systematic Scoping Review. *arXiv Prepr arXiv240510883* 2024;
160. World Health Organization. Ethics and governance of artificial intelligence for health. *World Heal Organ* 2021;
161. Oladimeji KE, Nyatela A, Gumede S, Dwarka D, Lalla-Edward ST. Impact of Artificial Intelligence (AI) on Psychological and Mental Health Promotion: An Opinion Piece. *New Voices Psychol* 2023;
162. Mollura DJ, Culp MP, Pollack E, Battino G, Scheel JR, Mango VL, et al. Artificial Intelligence in Low- and Middle-Income Countries: Innovating Global Health Radiology. *Radiology* [Internet] 2020;297(3):513–20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201434>

163. Malhotra K, Wong BNX, Lee S, Franco H, Singh C, Cabrera Silva LA, et al. Role of Artificial Intelligence in Global Surgery: A Review of Opportunities and Challenges. *Cureus* 2023;15(8):e43192.
164. Wang C, Han L, Stein G, Day S, Bien-Gund C, Mathews A, et al. Crowdsourcing in health and medical research: a systematic review. *Infect Dis poverty* 2020;9(1):8.
165. Bondre A, Pathare S, Naslund JA. Protecting Mental Health Data Privacy in India: The Case of Data Linkage With Aadhaar. *Glob Heal Sci Pract* 2021;9(3):467–80.
166. Morel AEG, Varga AN, Heymans MW, Dongen JM, Schaik DJ, Tulder MW, et al. Dealing with Missing Data in Real-World Data: A Scoping Review of Simulation Studies. 2022;
167. Gokhale M, Stürmer T, Buse JB. Real-world evidence: the devil is in the detail. *Diabetologia* 2020;63(9):1694–705.
168. Koesmahargyo V, Abbas A, Zhang L, Guan L, Feng S, Yadav V, et al. Accuracy of machine learning-based prediction of medication adherence in clinical research. *Psychiatry Res* [Internet] 2020;294. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85096703550&doi=10.1016%2Fj.psychres.2020.113558&partnerID=40&md5=419d9e874d7c9182ad94e4589d5d9484>
169. Jin Y, Schneeweiss S, Merola D, Lin KJ. Impact of longitudinal data-completeness of electronic health record data on risk score misclassification. *J Am Med Informatics Assoc* [Internet] 2022;29(7):1225–32. Available from: <https://academic.oup.com/jamia/article/29/7/1225/6561431>
170. Bagattini F, Karlsson I, Rebane J, Papapetrou P. A classification framework for exploiting sparse multi-variate temporal features with application to adverse drug event detection in medical records. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet] 2019;19(1):7. Available from: <https://bmcmmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12911-018-0717-4>
171. Zuppo I de F, Ruas CM, de Oliveira HN, Godman B, Castel S, Wainberg ML, et al. Health equity and the usage of atypical antipsychotics within the Brazilian national health system: findings and implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet] 2021;21(4):743–51. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2020.1804873>

172. Lima IB de, Alves D, Furegato ARF. Indicadores de saúde mental para a Rede de Atenção Psicossocial brasileira: uma proposta. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet] 2022;30. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692022000100331&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692022000100331&tlng=pt)
173. Kim HO, Seo GH, Lee BC. Real-world effectiveness of long-acting injections for reducing recurrent hospitalizations in patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* [Internet] 2020;19(1):1. Available from: <https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12991-019-0254-2>
174. Barruel D, Hilbey J, Charlet J, Chaumette B, Krebs MO, Dauriac-Le Masson V. Predicting treatment resistance in schizophrenia patients: Machine learning highlights the role of early pathophysiologic features. *Schizophr Res* [Internet] 2024;270:1–10. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2024.05.011>
175. Pernencar C, Aguilar P, Saboia I, Barreto I, Theophilo R, Oliveira D, et al. Systematic mapping of digital health apps – A methodological proposal based on the World Health Organization classification of interventions. *Digit Heal* [Internet] 2022;8:205520762211290. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20552076221129071>
176. Picorelli LF. Digitalização dos direitos fundamentais e a interoperabilidade na saúde. *Rev Direito Sanitário* [Internet] 2025;25(1):e0012. Available from: <https://revistas.usp.br/rdisan/article/view/232488>
177. Price GD, Heinz M V., Nemesure MD, McFadden J, Jacobson NC. Predicting symptom response and engagement in a digital intervention among individuals with schizophrenia and related psychoses. *Front Psychiatry* [Internet] 2022;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.807116/full>
178. Musker M, Lewis M, Schrader G, Isaac V, Strobel J, Bidargaddi N. Defining Medication Discontinuation from Prescription Claims Records to Initiate Clinical Intervention in Schizophrenia and Bipolar disorder: A Systematic Review [Internet]. 2023; Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2437225/v1>
179. Faccin D, Santos MC, Luz ABC da, Andrade MP de, Calderon DB de L, Barros RM de. Planejamento em saúde no contexto municipal: uma abordagem integrada e orientada por dados. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [Internet] 2024;24(4):e16367. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/16367>

180. Falcão MZ, Rachid R, Fornazin M. AI innovation in healthcare and state platforms under a rights-based perspective: the case of Brazilian RNDs. *Data Policy* [Internet] 2024;6:e70. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2632324924000701/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2632324924000701/type/journal_article)
181. Olawade DB, Wada OZ, Odetayo A, David-Olawade AC, Asaolu F, Eberhardt J. Enhancing mental health with Artificial Intelligence: Current trends and future prospects. *J Med Surgery, Public Heal* [Internet] 2024;3:100099. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2949916X24000525>
182. Assad FB, Pedrão LJ, Cirineu CT. Estratégias de cuidado utilizadas por terapeutas ocupacionais em Centros de Atenção Psicossocial. *Cad Ter Ocup da UFSCar* [Internet] 2016;24(4):743–53. Available from: <http://doi.editoracubo.com.br/10.4322/0104-4931.ctoAO0738>
183. Cavalcanti MT, Carvalho MC de A, Valência E, Dahl CM, Souza FM de. Adaptação da “Critical Time Intervention” para o contexto brasileiro e sua implementação junto a usuários dos centros de atenção psicossocial do município do Rio de Janeiro. *Cien Saude Colet* [Internet] 2011;16(12):4635–42. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232011001300012&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011001300012&lng=pt&tlng=pt)
184. Melo A, Romão J, Duarte T. Artificial Intelligence and Schizophrenia: Crossing the Limits of the Human Brain [Internet]. In: *New Approaches to the Management and Diagnosis of Schizophrenia*. IntechOpen; 2024. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/1185407>
185. Yoshiura VT, Azevedo-Marques JM, Rzewuska M, Vinci ALT, Sasso AM, Miyoshi NSB, et al. A web-based information system for a regional public mental healthcare service network in Brazil. *Int J Ment Health Syst* [Internet] 2017;11(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85008193366&doi=10.1186%2Fs13033-016-0117-z&partnerID=40&md5=afe7c44a578b2c88e9ba489491a0c415>
186. Chaves MMP, Miranda JL de. Sistemas de Informação em Saúde: desafios encontrados durante a operacionalização e compartilhamento de dados. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [Internet] 2023;23(3):e11712. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11712>

187. Ali MS, Ichihara MY, Lopes LC, Barbosa GCG, Pita R, Carreiro RP, et al. Administrative Data Linkage in Brazil: Potentials for Health Technology Assessment. *Front Pharmacol* [Internet] 2019;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00984/full>
188. Fornazin M, Rachid RR, Coelho Neto GC. A saúde digital nos últimos quatro anos e os desafios para o novo governo. *Rev Eletrônica Comun Informação Inovação em Saúde* [Internet] 2022;16(4):753–8. Available from: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/3515>
189. Moodley K. Artificial intelligence (AI) or augmented intelligence? How big data and AI are transforming healthcare: Challenges and opportunities. *South African Med J* [Internet] 2023;114(1):22–6. Available from: <https://samajournals.co.za/index.php/samj/article/view/1631>
190. Donida B, da Costa CA, Scherer JN. Making the COVID-19 Pandemic a Driver for Digital Health: Brazilian Strategies. *JMIR Public Heal Surveill* [Internet] 2021;7(6):e28643. Available from: <https://publichealth.jmir.org/2021/6/e28643>
191. Shaw J, Ali J, Atuire CA, Cheah PY, Español AG, Gichoya JW, et al. Research ethics and artificial intelligence for global health: perspectives from the global forum on bioethics in research. *BMC Med Ethics* 2024;25(1):46.
192. Meehan AJ, Lewis SJ, Fazel S, Fusar-Poli P, Steyerberg EW, Stahl D, et al. Clinical prediction models in psychiatry: a systematic review of two decades of progress and challenges. *Mol Psychiatry* 2022;27(6):2700–8.
193. Richter M, Emden D, Leenings R, Winter NR, Mikolajczyk R, Massag J, et al. Generalizability of clinical prediction models in mental health. *Mol Psychiatry* 2025;30(8):3632–9.
194. Xu B, Dall’Aglio L, Flournoy J, Bortsova G, Tervo-Clemmens B, Collins P, et al. Limited generalizability of multivariate brain-based dimensions of child psychiatric symptoms. *Commun Psychol* 2024;2(1):16.
195. Cañas JS, Gomez F, Costilla-Reyes O. Counterfactual Explanations and Predictive Models to Enhance Clinical Decision-Making in Schizophrenia using Digital Phenotyping. *ArXiv* 2023;abs/2306.0.

## 10. APÊNDICES

### APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO

Foi publicado um artigo como produto desta tese, elaborado durante o curso da Disciplina “Pesquisa Translacional em Saúde Coletiva” do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva.

Ramos MC, Gomes DF, Mello NF de, Silva EN da, Barreto JOM, Shimizu HE. Big Data e Inteligência Artificial para pesquisa translacional na Covid-19: revisão rápida. *Saúde debate* [Internet]. 2022Oct;46(135):1202–14. Available from: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202213518>

1202 REVISÃO | REVIEW

## Big Data e Inteligência Artificial para pesquisa translacional na Covid-19: revisão rápida

*Big Data and artificial intelligence for translational research in COVID-19: a rapid review*

Maíra Catharina Ramos<sup>1,2</sup>, Dalila Fernandes Gomes<sup>2</sup>, Nicole Freitas de Mello<sup>2</sup>, Everton Nunes da Silva<sup>2</sup>, Jorge Otávio Maia Barreto<sup>1,2</sup>, Helena Eri Shimizu<sup>2</sup>

DOI: 10.1590/S103-104202213518

**RESUMO** O objetivo deste estudo foi identificar como a Inteligência Artificial (IA) vem sendo utilizada para a pesquisa translacional no contexto da Covid-19. Foi realizada uma revisão rápida para identificar o uso de técnicas de IA na translação de tecnologias para o enfrentamento da Covid-19. Empregou-se estratégia de busca com base em termos MeSH e seus respectivos sinônimos em sete bases de dados. Dos 59 artigos identificados, oito foram incluídos. Foram identificadas 11 experiências que usaram IA para a pesquisa translacional em Covid-19: predição de eficácia medicamentosa; predição de patogenicidade do Sars-CoV-2; diagnóstico de imagem para Covid-19; predição de incidência de Covid-19; estimativas de impacto da Covid-19 na sociedade; automatização de sanitização de ambientes hospitalares e clínicos; rastreamento de pessoas infectadas e possivelmente infectadas; monitoramento do uso de máscaras; predição de gravidade de pacientes; estratificação de risco do paciente; e predição de recursos hospitalares. A pesquisa translacional pode ajudar no desenvolvimento produtivo e industrial em saúde, especialmente quando apoiada em métodos de IA, uma ferramenta cada vez mais importante, sobretudo quando se discute a Quarta Revolução Industrial e suas aplicações na saúde.

**PALAVRAS-CHAVE** Pesquisa translacional. Inteligência Artificial. Aprendizado de máquina. Covid-19.

**ABSTRACT** The objective of this study was to identify how Artificial Intelligence (AI) has been used for translational research in the context of COVID-19. A rapid review was carried out to identify the use of AI techniques in the translation of technologies to face COVID-19. A search strategy was used based on MeSH terms and their respective synonyms in seven databases. Of the 59 articles identified, eight were included. We identified 11 experiments that used AI for translational research in Covid-19: prediction of drug efficacy; predicting the pathogenicity of SARS-CoV-2; imaging diagnosis for COVID-19; predicting the incidence of COVID-19; estimates of the impact of COVID-19 on society; automation of sanitizing hospital and clinical environments; screening of infected and possibly infected people; monitoring the use of masks; prediction of patient severity; patient risk stratification; and prediction of hospital resources. Translational research can help in productive and industrial development in health, especially when supported by AI methods, an increasingly important tool, especially when discussing the Fourth Industrial Revolution and its applications in health.

**KEYWORDS** Translational research, biomedical. Artificial Intelligence. Machine learning. COVID-19.

<sup>1</sup>Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.  
mairacramos@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade de Brasília (UnB) - Brasília (DF), Brasil.

SAÚDE DEBATE | RIO DE JANEIRO, V. 46, N. 135, P. 1202-1214, OUT-DEZ 2022

 Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

## APÊNDICE B – TEXTOS COMPLETOS EXCLUÍDOS, COM JUSTIFICATIVA

### *Texto completo não disponível*

1. Kedare, Jahnavi, and Abhijeet Faye. "Interventions to improve medication adherence in persons with mental disorders." *Current Opinion in Psychiatry* 38.4 (2025): 309-315.
2. DeBattista, Charles, Anthony J. Rothschild, and Alan F. Schatzberg. "A dynamic algorithm for the treatment of psychotic major depression." *Psychiatric Annals* 32.11 (2002): 681-691.
3. RecoVRy - a Randomized Controlled Trial Examining the Effect of Artificial Intelligence Powered Virtual Reality Treatment in Psychosis. ClinicalTrials.gov identifier: NCT06728241. Updated 2025-03-25. Accessed 2026-02-08.
4. Voice-Based Biomarkers: a Novel Approach to Monitoring and Predicting Schizophrenia Relapses (OBSERV SPEECH). ClinicalTrials.gov identifier: NCT06613334. Updated 2024-11-07. Accessed 2026-02-08.
5. Embedded Narrative in Interactive Game Design for Improving Medication Adherence of Schizophrenia. ClinicalTrials.gov identifier: NCT06175559. Updated 2025-07-15. Accessed 2026-02-08.
6. Artificial Intelligence to Measure Adherence to Oral Medication. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04046497. Updated 2024-09-19. Accessed 2026-02-08.
7. Nickl-Jockschat, Thomas, et al. "Using Gene Expression Atlases in Animal Imaging: New Tools to Develop Observer Independent Hypotheses on Transcriptomic Changes." *55th Annual Meeting of the The American College of Neuropsychopharmacology (ACNP 2016)*. Springer Nature, 2016.
8. Banahan, Bhattacharya. "Medication Adherence as a Predictor of Switching Oral Antipsychotic Users to Long-term Injectables". *Meeting Abstracts - Annual Meeting 2016*. Academy of Managed Care Pharmacy, 2016.
9. Hanina. "How can technology impact medication adherence in clinical trials?". *15th International Congress on Schizophrenia Research (ICOSR)*. Schizophrenia Bulletin, 2015.

### *População*

10. Nuutinen, Mikko, et al. "Effect of discontinuing antipsychotic medications on the risk of hospitalization in long-term care: a machine learning-based analysis." *BMC medicine* 23.1 (2025): 484.
11. Koutsouleris, Nikolaos, et al. "Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach." *The Lancet Psychiatry* 3.10 (2016): 935-946.
12. Lima, Maria R., et al. "Robotic telemedicine for mental health: a multimodal approach to improve human-robot engagement." *Frontiers in Robotics and AI* 8 (2021): 618866.

### Intervenção

13. Frangou, S., et al. "Telemonitoring of medication adherence in patients with schizophrenia." *Telemedicine Journal & E-Health* 11.6 (2005): 675-683.
14. Tréhout, Maxime, et al. "A web-based adapted physical activity program (e-APA) versus health education program (e-HE) in patients with schizophrenia and healthy volunteers: study protocol for a randomized controlled trial (PEPSY V@ Si)." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 271.2 (2021): 325-337.
15. Bulaj, Grzegorz, et al. "Incorporating natural products, pharmaceutical drugs, self-care and digital/mobile health technologies into molecular-behavioral combination therapies for chronic diseases." *Current clinical pharmacology* 11.2 (2016): 128-145.
16. Yoshimura, Bunta, et al. "Algorithm-based pharmacotherapy for first-episode schizophrenia involuntarily hospitalized: A retrospective analysis of real-world practice." *Early intervention in psychiatry* 13.1 (2019): 39-46.
17. Robinson, Delbert G., et al. "Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder." *Schizophrenia research* 57.2-3 (2002): 209-219.

### Desfecho

18. Đorđević, Vladimir, et al. "Development of novel antipsychotic agents by inhibiting dopamine transporter—in silico approach." *New Journal of Chemistry* 46.6 (2022): 2687-2696.
19. Parola, Alberto, et al. "Multimodal assessment of communicative-pragmatic features in schizophrenia: a machine learning approach." *NPJ schizophrenia* 7.1 (2021): 28.

20. Smucny, Jason, Ian Davidson, and Cameron S. Carter. "Comparing machine and deep learning-based algorithms for prediction of clinical improvement in psychosis with functional magnetic resonance imaging." *Human brain mapping* 42.4 (2021): 1197-1205.
21. Waaler, Per Niklas, et al. "Prompt Engineering an Informational Chatbot for Education on Mental Health Using a Multiagent Approach for Enhanced Compliance With Prompt Instructions: Algorithm Development and Validation." *JMIR AI* 4.1 (2025): e69820.
22. Yoshimura, Bunta, et al. "Predictors of remission during acute treatment of first-episode schizophrenia patients involuntarily hospitalized and treated with algorithm-based pharmacotherapy: Secondary analysis of an observational study." *Early Intervention in Psychiatry* 13.3 (2019): 589-597.
23. Guo, Liang-Kun, et al. "Prediction of treatment response to antipsychotic drugs for precision medicine approach to schizophrenia: randomized trials and multiomics analysis." *Military Medical Research* 10.1 (2023): 24.
24. Barruel, David, et al. "Predicting treatment resistance in schizophrenia patients: Machine learning highlights the role of early pathophysiologic features." *Schizophrenia Research* 270 (2024): 1-10.
25. Ajnakina, Olesya, et al. "Validation of an algorithm-based definition of treatment resistance in patients with schizophrenia." *Schizophrenia Research* 197 (2018): 294-297.
26. Ciprian, Claudio, et al. "A machine learning approach using effective connectivity to predict response to clozapine treatment." *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 28.12 (2021): 2598-2607.
27. Chuang, Wei-Chung, and M. Lynn Crismon. "Evaluation of a schizophrenia medication algorithm in a state hospital." *American journal of health-system pharmacy* 60.14 (2003): 1459-1467.
28. Mellem, Monika S., et al. "Explainable AI enables clinical trial patient selection to retrospectively improve treatment effects in schizophrenia." *BMC medical informatics and decision making* 21.1 (2021): 162.
29. Khau, Michelle, et al. "Measurement based care in a first episode psychosis program: development of an algorithm of care based on the Clinical Global Impressions Scale." *Journal of Psychiatric Research* 150 (2022): 8-16.
30. Takeuchi, Hiroyoshi, et al. "Pharmacological treatment algorithms for the acute phase, agitation, and maintenance phase of first-episode schizophrenia: Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology

- treatment algorithms." *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 36.6 (2021): e2804.
31. Kim, Eun Young, et al. "Machine learning prediction model of the treatment response in schizophrenia reveals the importance of metabolic and subjective characteristics." *Schizophrenia Research* 275 (2025): 146-155.
32. Ambrosen, Karen S., et al. "A machine-learning framework for robust and reliable prediction of short-and long-term treatment response in initially antipsychotic-naïve schizophrenia patients based on multimodal neuropsychiatric data." *Translational psychiatry* 10.1 (2020): 276.
33. Stecher, Chad. "Cost Savings From an mHealth Tool for Improving Medication Adherence." *The American Journal of Managed Care* (2024).
34. Van Hooijdonk, Carmen FM, et al. "The association between clinical, sociodemographic, familial, and environmental factors and treatment resistance in schizophrenia: A machine-learning-based approach." *Schizophrenia Research* 262 (2023): 132-141.

#### *Tipo de estudo*

35. Reis, Zilma Silveira Nogueira, et al. "Artificial intelligence-based tools for patient support to enhance medication adherence: a focused review." *Frontiers in Digital Health* 7 (2025): 1523070.
36. Mechelli, Andrea, et al. "Predicting clinical response in people at ultra-high risk of psychosis: a systematic and quantitative review." *Drug discovery today* 20.8 (2015): 924-927.
37. Beaudoin, M., et al. "Prediction of quality of life in schizophrenia using machine learning models on data from clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial." *European Psychiatry* 64.S1 (2021): S157-S157.
38. Lakhan, Shaheen E. "When software becomes medicine: ignoring it may soon be malpractice." *Cureus* 17.4 (2025).
39. Del Fabro, Lorenzo, et al. "Machine learning methods to predict outcomes of pharmacological treatment in psychosis." *Translational Psychiatry* 13.1 (2023): 75.

## APÊNDICE C – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

### Ensaio Clínicos Randomizados

**Estudo:** Chen et al. (2023) - *Efficacy of a Smartphone App in Enhancing Medication Adherence and Accuracy in Individuals With Schizophrenia During the COVID-19 Pandemic: Randomized Controlled Trial.*

**Desenho do Estudo:** Ensaio de grupos paralelos randomizado individualmente

**Intervenção Experimental:** Uso do aplicativo MedAdhere para reconhecimento facial e de medicamentos + Cuidado usual (medicamentos diurnos assistidos no centro-dia)

**Comparador:** Cuidado usual (medicamentos diurnos assistidos no centro-dia + autoadministração noturna sem app)

**Objetivo da Avaliação:** Avaliar o efeito da atribuição à intervenção (efeito "continuidade terapêutica" / intention-to-treat - ITT), conforme padrão-ouro para revisões sistemáticas de eficácia

| Signalling questions                                                                                                         | Response options     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1.1 Was the allocation sequence random?                                                                                      | Y                    |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?                    | NI                   |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?                   | PY                   |
| <b>D1 Risk-of-bias judgement</b>                                                                                             | <b>Some Concerns</b> |
| 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?                                                | Y                    |
| 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?      | Y                    |
| 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context? | PY                   |
| 2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?                                               | Y                    |
| 2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?                            | N                    |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?                                   | N                    |
| 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result)                                          | Y                    |

|                                                                                                                                                                                                                             |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?                                                                                                                                          |                      |
| <b>D2 Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                                                            | <b>High Risk</b>     |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?                                                                                                                                   | N                    |
| 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                                                                                                                            | N                    |
| 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?                                                                                                                                              | PY                   |
| 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                                                                                                                             | Y                    |
| <b>D3 Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                                                            | <b>High Risk</b>     |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?                                                                                                                                                                  | PN                   |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                                                                                                            | Y                    |
| 4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?                                                                                                             | Y                    |
| 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?                                                                                                          | Y                    |
| 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?                                                                                                    | PY                   |
| <b>D4 Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                                                            | <b>High Risk</b>     |
| 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?                                         | N                    |
| Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...<br>5.2. multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | NI                   |
| Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...<br>5.3 ... multiple eligible analyses of the data?                                                                | PY                   |
| <b>D5 Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                                                            | <b>Some Concerns</b> |

**Overall Risk of Bias:**

High Risk of Bias

Favours experimental

*Estudos Não-Randomizados*

**Estudo:** Bain et al. *Use of a novel artificial intelligence platform on mobile devices to assess dosing compliance in a phase 2 clinical trial in subjects with schizophrenia.*

|                                                                                                                                                                                                                |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Domain 1, Variant A</b>                                                                                                                                                                                     |                      |
| 1.1 Did the authors control for all the important confounding factors for which this was necessary?                                                                                                            | SN                   |
| 1.4. Did the use of negative controls, quantitative bias analysis, or other considerations, suggest serious uncontrolled confounding?                                                                          | PY                   |
| <b>Risk of bias judgement</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Critical risk</b> |
| <b>2. Bias in classification of interventions</b>                                                                                                                                                              |                      |
| 2.1 Were the intervention strategies distinguishable at the time when follow-up would have started in the target trial?                                                                                        | N                    |
| 2.2 If N/PN/NI to 2.1: Did all or nearly all outcome events occur after the intervention and comparator strategies could be distinguished?                                                                     | N                    |
| 2.3 If N/PN/NI to 2.2: Did the analysis avoid problems arising from intervention strategies that are not distinguishable at the start of follow-up?                                                            | N                    |
| 2.4 Was classification of intervention status influenced by knowledge of the outcome or risk of the outcome?                                                                                                   | PN                   |
| 2.5 Were further classification errors (not influenced by knowledge of the outcome or risk of the outcome) likely?                                                                                             | PY                   |
| <b>Risk of bias judgement</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Critical risk</b> |
| <b>3. Bias in selection of participants into the study</b>                                                                                                                                                     |                      |
| 3.1 Did follow up in the analysis begin at the start of the intervention strategies being compared?                                                                                                            | PY                   |
| 3.2 If Y/PY to 3.1: Were outcome events during a period of follow-up after the start of the interventions excluded from the analysis?                                                                          | N                    |
| 3.3 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention (additional to the situations addressed in 3.1 and 3.2)? | Y                    |
| 3.4 If Y/PY to 3.3: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?                                                                                  | Y                    |
| 3.5 If Y/PY to 3.4: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?                                                           | Y                    |
| 3.6 If SN to 3.1 or Y/PY to 3.5: Is it likely that the analysis corrected for all of the potential selection biases identified above?                                                                          | Y                    |
| <b>Risk of bias judgement</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Moderate risk</b> |
| <b>4. Bias due to missing data</b>                                                                                                                                                                             |                      |
| 4.1 Were complete data on intervention status available for all, or                                                                                                                                            | Y                    |

|                                                                                                                                                                                     |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| nearly all, participants?                                                                                                                                                           |                      |
| 4.2 Were complete data on the outcome available for all, or nearly all, participants?                                                                                               | N                    |
| 4.3 Were complete data on important confounding variables available for all, or nearly all, participants?                                                                           | Y                    |
| 4.4 If N/PN/NI to 4.1, 4.4 or 4.4: Is the result based on a complete case analysis?                                                                                                 | Y                    |
| 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Was exclusion from the analysis because of missing data (in intervention, confounders or the outcome) likely to be related to the true value of the outcome? | Y                    |
| 4.6 If Y/PY/NI to 4.5: Is the relationship between the outcome and missingness likely to be explained by the variables in the analysis model?                                       | SN                   |
| 4.11 If PN/N/NI to 4.1, 4.2 or 4.3 AND (Y/PY/NI to 4.5 OR WN/SN/NI to 4.9 OR WN/SN/NI to 4.10): Is there evidence that the result was not biased by missing data?                   | N                    |
| <b>Risk of bias judgement</b>                                                                                                                                                       | <b>Critical risk</b> |
| <b>5. Bias in measurement of the outcome</b>                                                                                                                                        |                      |
| 5.1 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                                                                    | N                    |
| 5.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?                                                                                                | PN                   |
| <b>Risk of bias judgement</b>                                                                                                                                                       | <b>Low risk</b>      |
| <b>6. Bias in selection of the reported result</b>                                                                                                                                  |                      |
| 6.1 Was the result reported in accordance with an available, pre-determined analysis plan?                                                                                          | N                    |
| Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...                                                                           |                      |
| 6.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?                                                                            | PY                   |
| 6.3 ... multiple analyses of the data?                                                                                                                                              | PY                   |
| 6.4 ... multiple subgroups?                                                                                                                                                         | PN                   |
| <b>Risk of bias judgement</b>                                                                                                                                                       | <b>Critical risk</b> |

**Overall risk of bias:** Critical risk of bias

## Modelos preditivos

|                     | Anderson et al                                                                                                                                        | Knight et al                                                                                                     | Wu et al                                                                                                                                                                                        | Jeon et al                                                                                                                                                       | Iyo et al                                                                                                                         | Zhu et al                                                                                                                |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PICOT</b>        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |                                                                                                                          |
| Population          | Pacientes adultos com esquizofrenia iniciando antipsicóticos orais ou paliperidona palmitato em centros de saúde comportamental comunitários nos EUA. | Pacientes simulados com esquizofrenia e transtorno bipolar baseados em perfis clínicos hipotéticos australianos. | Pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia registrados no Banco de Dados Nacional de Seguro de Saúde de Taiwan.                                                                           | Crianças e adolescentes (2–18 anos) com esquizofrenia iniciando tratamento com risperidona ou aripiprazol na Coreia do Sul.                                      | Pacientes com esquizofrenia no Japão iniciando tratamento com brexpiprazol, com dados extraídos de Prontuários Eletrônicos (EMR). | Pacientes com esquizofrenia ou transtornos psicóticos atenuados participando de ensaios clínicos de Fase II (BI 409306). |
| Index model(s)      | Plataforma de aprendizado de máquina REFS™ (Reverse Engineering and Forward Simulation) para seleção de preditores.                                   | Algoritmo Actionable Intime Insights (AI2) (baseado em regras de tempo entre prescrições e visitas).             | <i>Super Learner</i> ( <i>ensemble</i> de algoritmos incluindo <i>Random Forest</i> , <i>XGBoost</i> , <i>Neural Networks</i> , etc.) para criar uma Regra de Tratamento Individualizado (ITR). | Modelos de ML: <i>LASSO</i> , <i>Ridge</i> , <i>Elastic Net</i> , <i>Random Forest</i> , <i>GBM</i> ( <i>Gradient Boosting Machine</i> ) e <i>SuperLearner</i> . | Sistema MENTAT® (processamento de linguagem natural - NLP) acoplado a modelos de riscos proporcionais de Cox.                     | Algoritmo <i>XGBoost</i> ( <i>Extreme Gradient Boosting</i> ) utilizando dados de monitoramento visual (AiCure).         |
| Comparator model(s) | Regressão de Cox multivariada e modelos lineares generalizados (usados para as estimativas finais após seleção pelo REFS).                            | Nenhum comparador externo (comparação interna entre diferentes níveis de eficácia da                             | Comparação com: alocação de tratamento observada, randomização aleatória e atribuição de medicamento                                                                                            | Regressão Logística Multivariada ( <i>Stepwise backward</i> ).                                                                                                   | Nenhum (apenas seleção <i>stepwise</i> de variáveis dentro do modelo de Cox).                                                     | Comparação interna entre diferentes janelas de tempo (7, 10, 14 dias), pontos de corte de adesão e momentos do           |

|                                                         |                                                                                                                                           |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                    |                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         |                                                                                                                                           | intervenção simulada e conformidade).                                                                                                     | único para todos.                                                                                                                                |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                    | estudo (início, meio, fim).                                                                                                  |
| Outcome(s)                                              | Descontinuação do tratamento, Adesão (MPR/PDC) e Remissão dos sintomas.                                                                   | Risco de reospitalização (readmission).                                                                                                   | Sucesso do tratamento (definido como não mudar de medicação e não ser hospitalizado).                                                            | Continuação do tratamento por 1 ano.                                                                                                         | Descontinuação do tratamento com brexpiprazol (lacuna >30 dias na prescrição).                                                                     | Adesão geral ao tratamento no ensaio clínico (predição se o paciente será aderente ≥80%).                                    |
| Timing                                                  | T0: Início do tratamento (index date). Horizonte: 1 ano (12 meses) de acompanhamento.                                                     | T0: Início da simulação. Horizonte: Geração estocástica de eventos ao longo de 2 anos.                                                    | T0: Data do índice (primeira prescrição). Horizonte: 12 meses.                                                                                   | T0: Data do índice (primeira prescrição). Horizonte: 1 ano.                                                                                  | T0: Primeira prescrição de brexpiprazol. Horizonte: 180 dias.                                                                                      | T0: Janelas de monitoramento (iniciais, médias ou finais). Horizonte: Duração do ensaio clínico (28 semanas).                |
| Setting and intended use of the prediction model        | Setting: Organizações de Saúde Comunitária (mundo real). Uso: Identificar preditores para apoiar a escolha entre injetáveis (PP) e orais. | Setting: Simulação computacional baseada em dados administrativos (Medicare/PBS Austrália). Uso: Sistema de alerta para risco de recaída. | Setting: Dados administrativos nacionais (Taiwan). Uso: Regra de Tratamento Individualizado (ITR) para selecionar o antipsicótico inicial ideal. | Setting: Dados administrativos nacionais (Coreia). Uso: Suporte à decisão clínica para escolha entre Risperidona e Aripiprazol em pediatria. | Setting: Hospitais psiquiátricos no Japão (análise de prontuários com texto livre). Uso: Identificar fatores de risco para descontinuação precoce. | Setting: Ensaio clínico controlado. Uso: Identificar precocemente pacientes não aderentes para intervenção durante o estudo. |
| <b>Classify the type of prediction model assessment</b> |                                                                                                                                           |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                    |                                                                                                                              |
| Type of                                                 | Development only                                                                                                                          | Development                                                                                                                               | Combination                                                                                                                                      | Combination                                                                                                                                  | Development                                                                                                                                        | Combination                                                                                                                  |

|                  |                                                                                                                   |                                                                                                |                                                                             |                                                                            |                                                                                                 |                                                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| prediction study | (Uso de ML para seleção de variáveis, sem validação externa ou split-sample reportado para performance preditiva) | only (Simulação in silico; não envolve dados reais de pacientes para validação clínica direta) | (Desenvolvimento em 70% da amostra e Validação em 30% da amostra "holdout") | (Desenvolvimento em 75% da amostra e Validação em 25% da amostra de teste) | only (Modelo explicativo desenvolvido na população total sem divisão de treino/teste reportada) | (Desenvolvimento com Validação Cruzada 10-fold cross-validation reportada como métrica de performance). |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Model Development                                                                                                                                   | Anderson et al     | Knight et al        | Iyo et al          | Wu et al           | Jeon et al         | Zhu et al          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1.1 Were appropriate data sources used?                                                                                                             | Y                  | N                   | Y                  | Y                  | Y                  | Y                  |
| 1.2 Was an appropriate study design used?                                                                                                           | Y                  | N                   | Y                  | Y                  | Y                  | Y                  |
| 1.3 Did the in- and exclusions of study participants result in a representative dataset?                                                            | PY                 | N                   | PY                 | Y                  | Y                  | PY                 |
| <b>Concern regarding quality of selection of participants and data sources</b>                                                                      | <b>Low concern</b> | <b>High concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> |
| <b>Concern that the (data of the) included participants do not match the review question or the assessor's intended use of the prediction model</b> | <b>Low concern</b> | <b>High concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> |
| 2.1 Were predictors defined and assessed in a similar way for all participants?                                                                     | Y                  | Y                   | Y                  | Y                  | Y                  | Y                  |
| 2.2 Was any pre-processing of predictors similar for all participants?                                                                              | Y                  | Y                   | Y                  | Y                  | Y                  | Y                  |
| 2.3 Were predictor assessments made without knowledge of outcome data?                                                                              | Y                  | NA                  | Y                  | Y                  | Y                  | Y                  |
| 2.4 Were the predictors included in the model available at the time the model was intended to be used?                                              | Y                  | Y                   | Y                  | Y                  | Y                  | Y                  |
| <b>Concern regarding the quality of the predictors or their assessment</b>                                                                          | <b>Low concern</b> | <b>High concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> |
| <b>Concern that the definition, pre-processing,</b>                                                                                                 | <b>Low</b>         | <b>High</b>         | <b>Low</b>         | <b>Low</b>         | <b>Low</b>         | <b>Low</b>         |

|                                                                                                                                                      |                        |                     |                     |                    |                    |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| <b>assessment, or timing of assessment of the predictors in the model do not match the review question or the assessor's intended use</b>            | <b>concern</b>         | <b>concern</b>      | <b>concern</b>      | <b>concern</b>     | <b>concern</b>     | <b>concern</b>         |
| 3.1 Were outcomes defined and assessed appropriately?                                                                                                | Y                      | N                   | Y                   | Y                  | Y                  | Y                      |
| 3.2 Were outcomes defined and assessed in a similar way for all participants?                                                                        | Y                      | Y                   | Y                   | Y                  | Y                  | Y                      |
| 3.3 Were outcome assessments made without use or knowledge of predictor data?                                                                        | Y                      | N                   | Y                   | Y                  | Y                  | PN                     |
| 3.4 Was the time interval between predictor assessment and outcome assessment appropriate?                                                           | Y                      | Y                   | Y                   | Y                  | Y                  | Y                      |
| <b>Concern regarding quality of the outcome or its determination</b>                                                                                 | <b>Low concern</b>     | <b>High concern</b> | <b>Low concern</b>  | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Unclear concern</b> |
| <b>Concern that the outcome, its definition, assessment, or timing of assessment do not match the review question or the assessor's intended use</b> | <b>Low concern</b>     | <b>High concern</b> | <b>Low concern</b>  | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Unclear concern</b> |
| 4.1 Was there evidence that the sample size was reasonable?                                                                                          | PY                     | NA                  | PY                  | Y                  | Y                  | PN                     |
| 4.2 Were continuous and categorical predictors handled appropriately?                                                                                | Y                      | NA                  | Y                   | Y                  | Y                  | Y                      |
| 4.3 Were participants with missing or censored data handled appropriately in the analysis?                                                           | PN                     | NA                  | Y                   | Y                  | Y                  | PN                     |
| 4.4 If methods to address class imbalance were used, was the model or the model predictions recalibrated?*                                           | NI                     | NA                  | NA                  | NA                 | NA                 | NA                     |
| 4.5 Were methods used to address potential model overfitting?                                                                                        | PY                     | NA                  | N                   | Y                  | Y                  | Y                      |
| <b>Concern regarding quality of the analysis</b>                                                                                                     | <b>Unclear concern</b> | <b>High concern</b> | <b>High concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>High concern</b>    |
| <b>OVERALL CONCERN REGARDING QUALITY</b>                                                                                                             | <b>Unclear concern</b> | <b>High concern</b> | <b>High concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>High concern</b>    |
| <b>OVERALL CONCERN FOR APPLICABILITY</b>                                                                                                             | <b>Unclear concern</b> | <b>High concern</b> | <b>High concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>Low concern</b> | <b>High concern</b>    |

| <b>Model Evaluation</b>                                                                                                                                                                | <b>Wu et al</b>         | <b>Jeon et al</b>       | <b>Zhu et al</b>         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1.1 Were appropriate data sources used?                                                                                                                                                | Y                       | Y                       | Y                        |
| 1.2 Was an appropriate study design used?                                                                                                                                              | Y                       | Y                       | Y                        |
| 1.3 Did the in- and exclusions of study participants result in a representative dataset?                                                                                               | Y                       | Y                       | PY                       |
| <b>Risk of bias introduced by the selection of participants and data sources</b>                                                                                                       | <b>Low risk of bias</b> | <b>Low risk of bias</b> | <b>Low risk of bias</b>  |
| <b>Concern that the (data of the) included participants do not match the review question or the assessor's intended use of the prediction model</b>                                    | <b>Low concern</b>      | <b>Low concern</b>      | <b>Low concern</b>       |
| 2.1 Were predictors defined and assessed in a similar way for all participants?                                                                                                        | Y                       | Y                       | Y                        |
| 2.2 Was any pre-processing of predictors similar for all participants?                                                                                                                 | Y                       | Y                       | Y                        |
| 2.3 Were predictor assessments made without knowledge of outcome data?                                                                                                                 | Y                       | Y                       | Y                        |
| 2.4 Were the predictors included in the model available at the time the model was intended to be used?                                                                                 | Y                       | Y                       | Y                        |
| <b>Risk of bias introduced by the predictors or their assessment</b>                                                                                                                   | <b>Low risk of bias</b> | <b>Low risk of bias</b> | <b>Low risk of bias</b>  |
| <b>Concern that the definition, pre-processing, assessment, or timing of assessment of the predictors in the model do not match the review question or the assessor's intended use</b> | <b>Low concern</b>      | <b>Low concern</b>      | <b>Low concern</b>       |
| 3.1 Were outcomes defined and assessed appropriately?                                                                                                                                  | Y                       | Y                       | Y                        |
| 3.2 Were outcomes defined and assessed in a similar way for all participants?                                                                                                          | Y                       | Y                       | Y                        |
| 3.3 Were outcome assessments made without use or knowledge of predictor data?                                                                                                          | Y                       | Y                       | N                        |
| 3.4 Was the time interval between predictor assessment and outcome assessment appropriate?                                                                                             | Y                       | Y                       | Y                        |
| <b>Risk of bias introduced by the outcome or its determination</b>                                                                                                                     | <b>Low risk of bias</b> | <b>Low risk of bias</b> | <b>High risk of bias</b> |
| <b>Concern that the outcome, its definition, assessment, or timing of assessment do not match the review question or the assessor's intended use</b>                                   | <b>Low concern</b>      | <b>Low concern</b>      | <b>Low concern</b>       |
| 4.1 Was model evaluation based on only apparent performance avoided?                                                                                                                   | Y                       | Y                       | Y                        |
|                                                                                                                                                                                        | A                       | I                       | E                        |
|                                                                                                                                                                                        | A                       | I                       | E                        |
|                                                                                                                                                                                        | A                       | I                       | E                        |

|                                                                                                                                            |                                       |    |    |                                       |    |    |                                       |    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----|----|---------------------------------------|----|----|---------------------------------------|----|----|
| 4.2 Was there evidence that the sample size was reasonable?                                                                                | Y                                     | Y  | NA | Y                                     | Y  | NA | PN                                    | PN | NA |
| 4.3 Were participants with missing or censored data handled appropriately in the analysis?                                                 | Y                                     | Y  | NA | Y                                     | Y  | NA | PN                                    | PN | NA |
| 4.4 If methods to address class imbalance were used, was the evaluation done in a dataset without imbalance correction?*                   | NA                                    | NA | NA | NA                                    | NA | NA | NA                                    | NA | NA |
| 4.5 If data splitting was done to create training and test datasets, was there evidence that data leakage was avoided?*                    | -                                     | NA | -  | -                                     | NA | -  | -                                     | NA | -  |
| 4.6 If resampling methods were used to evaluate model performance, were all model development steps replicated in the resampling process?* | -                                     | NA | -  | -                                     | NA | -  | -                                     | NA | -  |
| 4.7 Was the predictive performance of the model evaluated appropriately, e.g., calibration, discrimination, and net benefit?               | N                                     | N  | NA | N                                     | Y  | NA | N                                     | N  | NA |
| <b>Risk of bias introduced by the analysis</b>                                                                                             | <b>High risk of bias</b>              |    |    | <b>High risk of bias</b>              |    |    | <b>High risk of bias</b>              |    |    |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>                                                                                                                | <b>High risk of bias</b>              |    |    | <b>High risk of bias</b>              |    |    | <b>High risk of bias</b>              |    |    |
| <b>OVERALL CONCERN FOR APPLICABILITY</b>                                                                                                   | <b>High concern for applicability</b> |    |    | <b>High concern for applicability</b> |    |    | <b>High concern for applicability</b> |    |    |

## APÊNDICE D – SCRIPT UTILIZADO

```
import warnings
warnings.filterwarnings("ignore", category=UserWarning)
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.stats import chi2_contingency
from sklearn.model_selection import train_test_split, cross_val_score
from sklearn.ensemble import RandomForestClassifier, GradientBoostingClassifier
from sklearn.tree import DecisionTreeClassifier
from sklearn.metrics import (
    accuracy_score, confusion_matrix, classification_report,
    roc_curve, roc_auc_score, RocCurveDisplay
)
from sklearn.preprocessing import OneHotEncoder, StandardScaler
from sklearn.linear_model import LogisticRegression
from sklearn.svm import SVC
from sklearn.neighbors import KNeighborsClassifier
from xgboost import XGBClassifier
from sklearn.model_selection import (
    train_test_split, StratifiedKFold, cross_val_score
)
from sklearn.ensemble import RandomForestClassifier
from xgboost import XGBClassifier
from sklearn.preprocessing import OneHotEncoder, StandardScaler
from sklearn.metrics import (
    accuracy_score, confusion_matrix, classification_report,
    roc_curve, roc_auc_score, brier_score_loss
)
from sklearn.calibration import calibration_curve, CalibratedClassifierCV
import os

from google.colab import drive
if not os.path.exists('/content/drive'):
    drive.mount('/content/drive')

# Leitura dos dados
file_path_ipea = '/content/drive/MyDrive/MAÍRA/Doutorado/idhm.csv'
ipea = pd.read_csv(file_path_ipea, sep=";")
```

```
# Transform 'idhm' to numeric
ipea['idhm'] = ipea['idhm'].str.replace(',', '.', regex=False).astype(float)

file_path_data = '/content/drive/MyDrive/MAÍRA/Doutorado/ginibr.csv'
gini = pd.read_csv(file_path_data, on_bad_lines='skip', sep=';', engine='python')
# Transform 'gini' to numeric
gini['gini'] = gini['gini'].str.replace(',', '.', regex=False).astype(float)

file_path_data = '/content/drive/MyDrive/MAÍRA/Doutorado/tb_perfil_amostra_30k - Cópia.csv'
data = pd.read_csv(file_path_data, on_bad_lines='skip', sep=';', engine='python') # ajuste no separador

# Conversão e tratamento de ipea para garantir uma única entrada de IDHM por município
ipea['cod_ibge6'] = pd.to_numeric(ipea['cod_ibge6'], errors='coerce').astype('Int64')
gini['cod_ibge6'] = pd.to_numeric(gini['cod_ibge6'], errors='coerce').astype('Int64')

# Integrar IDHM e Gini à base principal com o ipea filtrado
merged = pd.merge(data, ipea, left_on='cod_municipio_res_t0', right_on='cod_ibge6', how='left')
print("Linhas sem match no merge:", merged['idhm'].isna().sum())

merged_df = pd.merge(merged, gini, left_on='cod_municipio_res_t0', right_on='cod_ibge6', how='left')
print("Linhas sem match no merged_df:", merged_df['gini'].isna().sum())

# Definir distribuição de 'racacor'
racacor_distribution = {
    'Amarela': 0.0015,
    'Branca': 0.4108,
    'Indígena': 0.0016,
    'Parda': 0.4677, # Ajustado para que as probabilidades somem 1.
    'Preta': 0.1184
}

race_labels = list(racacor_distribution.keys())
probabilities = list(racacor_distribution.values())

# Identificar linhas onde 'racacor' está ausente
missing_racacor_indices = merged_df[merged_df['racacor'].isna()].index

# Atribuir valores aleatórios com base na distribuição
if not missing_racacor_indices.empty:
    num_missing = len(missing_racacor_indices)
```

---

```

random_assignments = np.random.choice(
    race_labels,
    size=num_missing,
    p=probabilities
)
merged_df.loc[missing_racacor_indices, 'racacor'] = random_assignments
print(f"Preenchidos {num_missing} valores ausentes na coluna 'racacor' com a distribuição fornecida.")
else:
    print("Nenhum valor ausente encontrado na coluna 'racacor'.")

# Exibir a contagem de valores de 'racacor' após a imputação
print("\nContagem de valores em 'racacor' após preenchimento:")
print(merged_df['racacor'].value_counts(dropna=False))

# Salvar merge para referência futura
merged_df.to_csv('merged_data.csv', index=False)

# Definir variáveis preditoras e alvo
target = 'persist_12meses'
predictors = [
    'tempo_medicPsiq', 'cod_municipio_res_t0', 'gini',
    'altura', 'idade_t0', 'peso_t0', 'indice_fragilidade',
    'comorbidade_charlson', 'racacor', 'medic_t0', 'cidpri_medic_t0', 'sexo'
]

# Filtrar preditores ausentes em merged_df
present_columns = merged_df.columns
predictors = [p for p in predictors if p in present_columns]

# Filtrar e tratar nulos
data_filtered = merged_df[predictors + [target]].copy().dropna()

# N antes do dropna()
n_before_dropna = merged_df.shape[0]
print(f"Número de registros ANTES do dropna(): {n_before_dropna}")

# N depois do dropna()
n_after_dropna = data_filtered.shape[0]
print(f"Número de registros DEPOIS do dropna(): {n_after_dropna}")

```

```
# Proporção excluída
proportion_excluded = ((n_before_dropna - n_after_dropna) / n_before_dropna) * 100
print(f"Proporção de registros excluídos: {proportion_excluded:.2f}%")

# Variáveis que mais causaram perda
# Identify columns relevant to the dropna operation (predictors + target)
relevant_cols_for_na = predictors + [target]
df_for_na_analysis = merged_df[relevant_cols_for_na]

# Calculate NA counts for these columns
na_counts = df_for_na_analysis.isnull().sum()
na_counts = na_counts[na_counts > 0].sort_values(ascending=False)

print("\nVariáveis com maior número de valores ausentes antes da exclusão (e que causaram perda):")
if not na_counts.empty:
    print(na_counts)
else:
    print("Nenhuma variável nas colunas relevantes tinha valores ausentes após o merge inicial que foram removidos pelo dropna.")

# Separar X e y
X = data_filtered[predictors]
y = data_filtered[target]

# Identificar colunas
categorical_cols = X.select_dtypes(include=['object', 'category']).columns
numerical_cols = X.select_dtypes(include=np.number).columns

# Encoding
encoder = OneHotEncoder(handle_unknown='ignore', sparse_output=False)
X_categorical_encoded = encoder.fit_transform(X[categorical_cols])
X_categorical_encoded_df = pd.DataFrame(
    X_categorical_encoded,
    columns=encoder.get_feature_names_out(categorical_cols),
    index=X.index
)

# Escalonamento
scaler = StandardScaler()
X_numerical_scaled = pd.DataFrame(
```

```
scaler.fit_transform(X[numerical_cols]),
columns=numerical_cols,
index=X.index
)

# Dataset final
X_processed = pd.concat([X_numerical_scaled, X_categorical_encoded_df], axis=1)

# Treino e teste
X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X_processed, y, test_size=0.3, random_state=42)

# Modelos
models = {
    "Logistic Regression": LogisticRegression(max_iter=1000),
    "Decision Tree": DecisionTreeClassifier(random_state=42),
    "Random Forest": RandomForestClassifier(random_state=42),
    "XGBoost": XGBClassifier(random_state=42, use_label_encoder=False, eval_metric='logloss'),
    "SVM": SVC(probability=True, random_state=42),
    "K-Nearest Neighbors": KNeighborsClassifier(),
    "Gradient Boosting": GradientBoostingClassifier(random_state=42)
}

results = {}
for name, model in models.items():
    print(f"\nTreinando e avaliando: {name}")
    model.fit(X_train, y_train)
    y_pred = model.predict(X_test)
    y_pred_prob = model.predict_proba(X_test)[:, 1]

# Avaliação
accuracy = accuracy_score(y_test, y_pred)
report = classification_report(y_test, y_pred)
conf_matrix = confusion_matrix(y_test, y_pred)
roc_auc = roc_auc_score(y_test, y_pred_prob)
cv_auc = cross_val_score(model, X_processed, y, cv=10, scoring='roc_auc').mean() # N de repartições

# Armazenar
results[name] = {
    "accuracy": accuracy,
    "classification_report": report,
```

```

    "confusion_matrix": conf_matrix,
    "roc_auc": roc_auc,
    "cv_roc_auc": cv_auc,
    "y_proba": y_pred_prob # Store probabilities for plotting
}

```

```
# Exibir
```

```

print(f"Acurácia: {accuracy:.4f}")
print(f"AUC ROC (holdout): {roc_auc:.4f}")
print(f"AUC ROC (10-fold CV): {cv_auc:.4f}")
print("Relatório de Classificação:\n", report)
print("Matriz de Confusão:\n", conf_matrix)
print("-" * 50)

```

```
# Criar diretório para salvar plots
```

```

output_dir = 'model_plots'
os.makedirs(output_dir, exist_ok=True)

```

```
# Curva ROC comparativa
```

```

plt.figure(figsize=(10, 8))
for name, res in results.items():
    fpr, tpr, _ = roc_curve(y_test, res['y_proba'])
    plt.plot(fpr, tpr, label=f"{name} (AUC = {res['roc_auc']:.2f})")

```

```

plt.plot([0, 1], [0, 1], color='gray', lw=2, linestyle='--')
plt.xlim([0.0, 1.0])
plt.ylim([0.0, 1.05])
plt.xlabel('Taxa de Falsos Positivos')
plt.ylabel('Taxa de Verdadeiros Positivos')
plt.title('Curvas ROC Comparativas')
plt.legend(loc="lower right")
plt.savefig(os.path.join(output_dir, 'ROC_Comparative.png'))
plt.close()

```

```
# Resumo
```

```

print("\nResumo do desempenho (AUC ROC - Holdout e Cross-Validation):")
for name, res in results.items():
    print(f"{name:25s} Holdout: {res['roc_auc']:.4f} | CV: {res['cv_roc_auc']:.4f}")

```

# Plot das curvas ROC (já existe um comparativo acima, mas mantido para consistência se for um plot diferente)

```
plt.figure(figsize=(10, 8))
for name, model in models.items():
    if hasattr(model, "predict_proba"):
        y_pred_prob = results[name]['y_proba']
        fpr, tpr, _ = roc_curve(y_test, y_pred_prob)
        plt.plot(fpr, tpr, label=f"{name} (AUC = {roc_auc_score(y_test, y_pred_prob):.2f})")

plt.plot([0, 1], [0, 1], color='gray', lw=2, linestyle='--')
plt.xlim([0.0, 1.0])
plt.ylim([0.0, 1.05])
plt.xlabel('Taxa de Falsos Positivos')
plt.ylabel('Taxa de Verdadeiros Positivos')
plt.title('Curvas ROC Comparativas')
plt.legend(loc="lower right")
plt.savefig(os.path.join(output_dir, 'ROC_Comparative_2.png')) # Naming it differently to avoid overwrite
plt.close()
```

# Plotting individual ROC curves, calibration curves, and Sens/Spec

```
for name, res in results.items():
    y_proba = res['y_proba']
    # ROC Curve
    fpr, tpr, _ = roc_curve(y_test, y_proba)
    plt.figure()
    plt.plot(fpr, tpr, label=f"AUC {res['roc_auc']:.2f}")
    plt.plot([0,1],[0,1], '--', color='gray')
    plt.xlabel("FPR"); plt.ylabel("TPR")
    plt.title(f"ROC - {name}"); plt.legend()
    plt.savefig(os.path.join(output_dir, f"ROC_{name.replace(' ', '_')}.png"))
    plt.close()
```

# Calibration Curve

```
prob_true, prob_pred = calibration_curve(y_test, y_proba, n_bins=10)
plt.figure()
plt.plot(prob_pred, prob_true, marker='o', label=name)
plt.plot([0,1],[0,1], '--', color='gray')
plt.xlabel("Predicted"); plt.ylabel("Observed")
plt.title(f"Calibration - {name}"); plt.legend()
plt.savefig(os.path.join(output_dir, f"Calibration_{name.replace(' ', '_')}.png"))
```

---

```

plt.close()

# Sens/SPEC
ths = np.linspace(0.1,0.9,9)
sens, spec = [], []
for th in ths:
    yp = (y_proba >= th).astype(int)
    tn, fp, fn, tp = confusion_matrix(y_test, yp).ravel()
    # Handle cases where denominator is zero to avoid division by zero error
    sensitivity = tp / (tp + fn) if (tp + fn) > 0 else 0
    specificity = tn / (tn + fp) if (tn + fp) > 0 else 0
    sens.append(sensitivity); spec.append(specificity)
plt.figure()
plt.plot(ths, sens, label='Sens'); plt.plot(ths, spec, label='Spec')
plt.xlabel("Threshold"); plt.legend()
plt.title(f"Sens/Spec - {name}")
plt.savefig(os.path.join(output_dir, f"SensSpec_{name.replace(' ', '_')}.png"))
plt.close()

# Modelos
models = {
    "Logistic Regression": LogisticRegression(max_iter=1000),
    "Decision Tree": DecisionTreeClassifier(random_state=42),
    "Random Forest": RandomForestClassifier(random_state=42),
    "XGBoost": XGBClassifier(random_state=42, use_label_encoder=False, eval_metric='logloss'),
    "SVM": SVC(probability=True, random_state=42),
    "K-Nearest Neighbors": KNeighborsClassifier(),
    "Gradient Boosting": GradientBoostingClassifier(random_state=42)
}

results = {}
for name, model in models.items():
    print(f"\nTreinando e avaliando: {name}")
    model.fit(X_train, y_train)
    y_pred = model.predict(X_test)
    y_pred_prob = model.predict_proba(X_test)[:, 1]

# Avaliação
accuracy = accuracy_score(y_test, y_pred)
report = classification_report(y_test, y_pred)

```

---

```

conf_matrix = confusion_matrix(y_test, y_pred)
roc_auc = roc_auc_score(y_test, y_pred_prob)
cv_auc = cross_val_score(model, X_processed, y, cv=10, scoring='roc_auc').mean() # N de repartições

# Armazenar
results[name] = {
    "accuracy": accuracy,
    "classification_report": report,
    "confusion_matrix": conf_matrix,
    "roc_auc": roc_auc,
    "cv_roc_auc": cv_auc,
    "y_proba": y_pred_prob # Store probabilities for plotting
}

# Exibir
print(f"Acurácia: {accuracy:.4f}")
print(f"AUC ROC (holdout): {roc_auc:.4f}")
print(f"AUC ROC (5-fold CV): {cv_auc:.4f}")
print("Relatório de Classificação:\n", report)
print("Matriz de Confusão:\n", conf_matrix)
print("-" * 50)

# Resumo
print("\nResumo do desempenho (AUC ROC - Holdout e Cross-Validation):")
for name, res in results.items():
    print(f"{name:25s} Holdout: {res['roc_auc']:.4f} | CV: {res['cv_roc_auc']:.4f}")

# Plot das curvas ROC
plt.figure(figsize=(10, 8))
for name, model in models.items():
    if hasattr(model, "predict_proba"):
        y_pred_prob = results[name]['y_proba']
        fpr, tpr, _ = roc_curve(y_test, y_pred_prob)
        plt.plot(fpr, tpr, label=f"{name} (AUC = {roc_auc_score(y_test, y_pred_prob):.2f})")

plt.plot([0, 1], [0, 1], color='gray', lw=2, linestyle='--')
plt.xlim([0.0, 1.0])
plt.ylim([0.0, 1.05])
plt.xlabel('Taxa de Falsos Positivos')
plt.ylabel('Taxa de Verdadeiros Positivos')

```

```
plt.title('Curvas ROC Comparativas')
plt.legend(loc="lower right")
plt.show()
```

```
# Plot curvas ROC
```

```
for name, res in results.items():
    y_proba = res['y_proba']
    # ROC Curve
    fpr, tpr, _ = roc_curve(y_test, y_proba)
    plt.figure()
    plt.plot(fpr, tpr, label=f"AUC {res['roc_auc']:.2f}")
    plt.plot([0,1],[0,1], '--', color='gray')
    plt.xlabel("FPR"); plt.ylabel("TPR")
    plt.title(f"ROC - {name}"); plt.legend(); plt.show()
```

```
# Plot curva de calibração
```

```
prob_true, prob_pred = calibration_curve(y_test, y_proba, n_bins=10)
plt.figure()
plt.plot(prob_pred, prob_true, marker='o', label=name)
plt.plot([0,1],[0,1], '--', color='gray')
plt.xlabel("Predicted"); plt.ylabel("Observed")
plt.title(f"Calibration - {name}"); plt.legend(); plt.show()
```

```
# Plot curva Sens/SPEC
```

```
ths = np.linspace(0.1,0.9,9)
sens, spec = [], []
for th in ths:
    yp = (y_proba >= th).astype(int)
    tn, fp, fn, tp = confusion_matrix(y_test, yp).ravel()
    # Handle cases where denominator is zero to avoid division by zero error
    sensitivity = tp / (tp + fn) if (tp + fn) > 0 else 0
    specificity = tn / (tn + fp) if (tn + fp) > 0 else 0
    sens.append(sensitivity); spec.append(specificity)
plt.figure()
plt.plot(ths, sens, label='Sens'); plt.plot(ths, spec, label='Spec')
plt.xlabel("Threshold"); plt.legend()
plt.title(f"Sens/Spec - {name}"); plt.show()
```

## APÊNDICE E – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

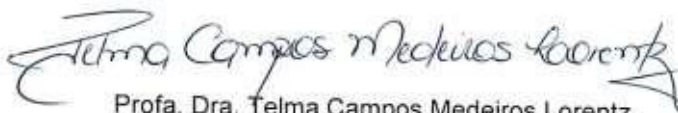
Projeto: CAAE – 44121315.2.0000.5149

Interessado(a): Prof<sup>a</sup>. Mariangela Leal Cherchiglia  
Departamento de Medicina Preventiva Social  
Faculdade de Medicina- UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de maio de 2015, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

  
Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG