

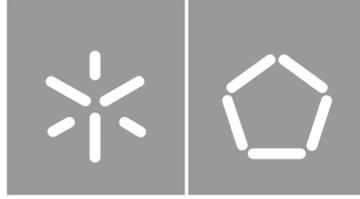


Célia Natália Lemos Figueiredo

Identificação de *delirium* em contexto hospitalar através de algoritmos de *machine learning*

Universidade do Minho
Escola de Engenharia





Universidade do Minho

Escola de Engenharia

Célia Natália Lemos Figueiredo

Identificação de *delirium* em contexto hospitalar
através de algoritmos de *machine learning*

Dissertação de Mestrado

Mestrado em Engenharia de Sistemas

Trabalho realizado sob a orientação de

Professora Doutora Ana Cristina Silva Braga

Doutor José António Briote Mariz

Março de 2022

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

Licença concedida aos utilizadores deste trabalho



Atribuição-NãoComercial-SemDerivações

CC BY-NC-ND

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

AGRADECIMENTOS

No árduo caminho que culminou com a concretização deste projeto, é impossível não deixar uma palavra de apreço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a sua edificação.

Quero agradecer a amizade, cuidado e disponibilidade sempre demonstrada pelos meus orientadores. À minha orientadora, Professora Doutora Ana Braga e ao meu coorientador, Doutor José Mariz o meu profundo obrigado pela forma mestra como me inculcaram curiosidade, responsabilidade e compreensão pelo tema deste projeto. Foram incansáveis na ajuda e orientação que me proporcionaram e exímios na forma como me auxiliaram nas diversas fases deste projeto.

Por fim, no âmbito pessoal o meu muito obrigado a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que esta etapa fosse uma realidade. Agradeço profundamente aos meus pais todo o apoio, confiança e pela oportunidade que me proporcionaram de prosseguir os estudos no ensino superior. E também as minhas irmãs Sílvia e Carla que sempre me apoiaram nesta longa jornada. Em especial quero agradecer ao Luís que foi o meu apoio durante estes anos, que sempre me apoiou e ajudou nos momentos mais difíceis. Outro enorme obrigado a todos os amigos que me foram incentivando por este caminho.

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Identificação de *delirium* em contexto hospitalar através de algoritmos de *machine learning*

RESUMO

O aumento da esperança média de vida embora seja um indicador da melhoria da qualidade de vida, está também associado a um acréscimo de doenças crónicas. Em virtude das múltiplas alterações fisiológicas que caracterizam o indivíduo idoso é de esperar que este grupo etário seja particularmente vulnerável aos efeitos adversos da hospitalização. Pequenas alterações causadas pela mudança do estado de doença podem promover estados de confusão e desorientação nestes indivíduos. O *delirium* é uma manifestação comum de disfunção neuropsiquiátrica aguda grave, muito prevalente em ambiente hospitalar, que devido à sua variabilidade de apresentação clínica é frequentemente subdiagnosticado e negligenciado. Neste contexto, surgiu o tema desta dissertação, cujo objetivo se centrou no desenvolvimento de um modelo capaz de prever a ocorrência ou não de *delirium*. Para tal, foi usada a linguagem *Python* e uma base de dados recolhida num hospital português entre 2014 e 2016. O modelo desenvolvido foi implementado numa aplicação *web*, disponível através da seguinte hiperligação: <https://share.streamlit.io/natawild/appdelirium/main/AppDelirium.py>. Foram testados algoritmos de *machine learning* (ML), nomeadamente os algoritmos *Random Forest* (RF) e regressão logística (RL). A modelação iniciou-se com uma limpeza da base de dados, eliminando as variáveis e registos que não possuíam informações relevantes para a previsão de *delirium*. De seguida, executou-se uma transformação de dados que incluiu um agrupamento de medicamentos por grupo farmacológico e uma transformação dos dados categóricos. A seleção de variáveis foi realizada através do método *wrapper*, no qual foram testados os métodos *Sequential Feature Selector* (SFS), *Recursive Feature Elimination* (RFE) e *Select From Model* (SFM). Dos modelos estudados, verificou-se o algoritmo de classificação RL com o método de seleção de variáveis SFM foi o que apresentou melhores resultados nas métricas de avaliação do modelo. Obtendo-se como resultados um modelo com 36 variáveis, a área abaixo da curva ROC (AUC-ROC) de 0,833 e a área abaixo da curva precision-recall (AUC-PR) de 0,582.

Conclui-se que a idade, os antipsicóticos e a glicose demonstraram-se mais relevantes para a previsão do *delirium*. E, embora o modelo de previsão ainda possa ser melhorado, apresenta-se como ferramenta interessante para o auxílio de diagnóstico de *delirium* em ambiente hospitalar.

Palavras-Chave: *delirium*, *machine learning*, *random forest*, regressão logística

Detection of delirium in healthcare settings through machine learning algorithms

ABSTRACT

Increased life expectancy is an indicator of improved quality of life, but it is also associated with an increase in chronic diseases. Due to the multiple physiological changes that characterise the elderly, it is expected that this age group is particularly vulnerable to the adverse effects of hospitalisation. Small changes in the individual caused by the change of disease state may promote states of confusion and disorientation. Delirium is a common manifestation of severe acute neuropsychiatric dysfunction, prevalent in hospital environment, which due to its variability of clinical presentation is often under-diagnosed and neglected.

In this sense, the topic of this dissertation emerged, whose purpose was focused on the development of a model capable of predicting the occurrence or not of delirium. To this end, Python language and a database collected in a Portuguese hospital between 2014 and 2016 were used. The developed model was implemented in a web application, available through the following link: <https://share.streamlit.io/natawild/appdelirium/main/AppDelirium.py>. The machine learning algorithms tested were random forest and logistic regression. Before pattern recognition process, the dataset was cleaned, features and records with no relevance for delirium prediction were eliminated. Then, a feature engineering was performed, which included grouping medicines by pharmacological group and transformation of categorical data to make it interpretable by machine learning algorithms. Feature selection was performed using wrapper method, in which the *Sequential Feature Selector*, *Recursive Feature Elimination* and *Select From Model* methods were tested. From the models studied, the logistic regression algorithm with the *Select From Model* feature selection method was the one that displayed best evaluation metrics. The outcome obtained was a 36 features model with an area under a receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) of 0.833 and an area under curve precision-recall (AUC-PR) of 0.582.

Based on the model selected, age, antipsychotics and glucose were shown to be relevant for delirium prediction. And, although the prediction model can still be improved, this approach might be a useful support tool to identify patients at increased risk of delirium in healthcare settings.

Keywords: delirium, logistic regression, machine learning, random forest

ÍNDICE

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vi
Lista de abreviaturas e siglas	x
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas.....	xiv
1. Introdução	1
1.1 Enquadramento	1
1.2 Objetivos.....	3
1.3 Metodologia	3
1.4 Estrutura da dissertação.....	5
2. Revisão da literatura.....	7
2.1 <i>Machine Learning</i>	7
2.1.1 Breve história e evolução.....	8
2.1.2 Uso de <i>Machine Learning</i> na medicina	10
2.2 <i>Delirium</i>	12
2.2.1 Breve introdução histórica	12
2.2.2 Definição e características gerais.....	15
3. Machine Learning.....	18
3.1 Aprendizagem supervisionada	18
3.1.1 Regressão logística.....	19
3.1.2 Árvores de decisão.....	26
3.1.3 <i>Support Vector Machine</i>	30
3.1.4 <i>K-Nearest Neighbour</i>	31
3.1.5 <i>Artificial Neural Network</i>	31
3.2 Aprendizagem não-supervisionada.....	33
3.2.1 <i>Clustering</i>	34
3.2.2 <i>K-Means</i>	34
3.3 Aprendizagem por reforço	35
3.4 Ferramentas disponíveis em Python para ML.....	36

4. Delirium	37
4.1 Prevalência	37
4.2 Fatores de risco	39
4.2.1 Fatores predisponentes	40
4.2.2 Fatores precipitantes.....	40
4.3 Fisiopatologia	43
4.4 Instrumentos de rastreio e diagnóstico de <i>delirium</i>	47
4.4.1 <i>Richmond Agitation Sedation Scale</i>	48
4.4.2 <i>Confusion Assessment Method</i>	49
5. Preparação e análise exploratória dos dados	51
5.1 Preparação e recolha de dados	51
5.2 Limpeza dos dados	52
5.2.1 Identificação de colunas com dados redundantes	53
5.2.2 Identificação de colunas com valores únicos.....	53
5.2.3 Identificação de colunas inócuas	54
5.2.4 Exclusão da variável 'Óbito'	54
5.2.5 Identificação de linhas com dados duplicados e omissos	55
5.3 Transformação dos dados	56
5.3.1 Agregação dos medicamentos por grupo farmacológico	56
5.3.2 Codificação dos dados categóricos	84
5.3.3 Normalização dos dados	87
6. Modelação, apresentação e discussão de resultados	90
6.1 Desbalanceamento dos dados	90
6.2 Divisão dos dados	92
6.3 Estratégias para a avaliação dos modelos	93
6.3.1 Matriz de confusão.....	94
6.3.2 Acurácia	94
6.3.3 Sensibilidade	95
6.3.4 Especificidade.....	95
6.3.5 Precisão	96
6.3.6 Métrica <i>F1</i>	96
6.3.7 Curva ROC.....	97

6.3.8	Curva <i>Precision-Recall</i>	98
6.4	Estratégias para a seleção de variáveis do modelo	99
6.4.1	Método de filtragem	100
6.4.2	Método <i>wrapper</i>	100
6.4.3	Método <i>embedded</i>	101
6.5	Seleção de variáveis do modelo	102
6.5.1	<i>Random forest</i>	103
6.5.2	Regressão logística.....	106
6.6	Resultados da afinação dos hiperparâmetros	112
6.7	Seleção do modelo classificativo	113
6.8	Aplicação <i>web</i>	114
6.8.1	Previsão.....	115
6.8.2	Vantagens e desvantagens da aplicação desenvolvida.....	118
7.	Conclusões e trabalho futuro	119
	Bibliografia	122
	Apêndice I – Descrição da base de dados.....	136
	Anexo I – The CAM instrument.....	139
	Anexo II – The CAM Diagnostic Algorithm*	141

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AD – Árvores de Decisão
- ADASYN - *Adaptive Synthetic Sampling*
- ADN - Ácido Desoxirribonucleico
- ADT - Antidepressivos Tricíclicos
- AIC - *Akaike information criterion*
- ANN – *Artificial Neural Network*
- ANOVA - *ANalysis Of VAriance*
- APA – *American Psychiatric Association*
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- APACHE-II – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II*
- AUC – *Area Under Curve*
- AUC-PR – *Area under a precision-recall curve*
- AUC-ROC – *Area under a receiver operating characteristic curve*
- BIC – *Bayesian Information Criterion*
- CAC – *Clinical Assessment of Confusion*
- CAM – *Confusion Assessment Method*
- CAM-ICU – *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*
- CART – *Classification and Regression Tree*
- CRISP-DM – *Cross Industry Standard Process for Data Mining*
- DARPA – *Defense Advanced Research Projects Agency*
- DDS – *Delirium Detection Score*
- DOSS – *Delirium Observation Screening Scale*
- DRS – *Delirium Rating Scale*
- DSI – *Delirium Symptom Interview*
- DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- EEG – Eletroencefalograma
- E-PRE-DELIRIC – *Early PREdiction of DELIRium for Intensive Care patients*
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FFP – Fração de Falsos Positivos

FN – Falso Negativo

FP – Falso Positivo

FVP – Fração de Verdadeiros Positivos

GABA – Ácido Gama-AminoButírico

GBM – *Gradient Boosting Machine*

GNB – *Gaussian Naïve Bayes*

HCO₃– Bicarbonato

HDL – *High-Density Lipoprotein*

IA – Inteligência Artificial

IBM – *International Business Machines*

ICDSC – *Intensive Care Delirium Screening Checklist*

ID3 – *Iterative Dichotomiser*

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IL – Interleucinas

ISRS – Inibidores seletivos de recaptção da serotonina

ISRSN – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina

KNN – *K-Nearest Neighbour*

LASSO – *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*

LDL – *Low-Density Lipoprotein*

MDAS – *Memorial Delirium Assessment Scale*

ML – *Machine Learning*

NEECHAM – *NEElon and CHAMpagne Confusion Scale*

OR – *Odds Ratio*

PCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PCR – Proteína C-Reativa

POC – Perturbação Obsessiva-Compulsiva

PO₂ – Pressão parcial de oxigénio

PR – *Precision-Recall*

PRE-DELIRIC – *PREdiction of DELIRium for Intensive Care patients*

RFE – *Recursive Feature Elimination*

RFECV – *Recursive Feature Elimination with cross-validation*

RF – *Random Forest*

RL – Regressão Logística
ROC – *Receiver Operating Characteristic*
SFM – *Select From Model*
SFS – *Sequential Feature Selector*
SIRS – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*
SMOTE – *Synthetic Minority Over-sampling Technique*
SNC – Sistema Nervoso Central
SPMSQ – *Short Portable Mental Status Questionnaire*
SU – Serviço de urgência
SVM – *Support Vector Machine*
UCI – Unidade de Cuidados Intensivos
VP – Verdadeiro Positivo
VN – Verdadeiro Negativo
4AT – *The 4As Test*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferentes fases da Metodologia CRISP-DM (adaptado de Chapman et al., 2000; Wirth & Hipp, 2000)	4
Figura 2 - Comparação gráfica entre o modelo de regressão linear e RL (James, Witten, Hastie, & Tibshirani, 2013)	20
Figura 3 - Representação de uma AD (elaboração própria)	27
Figura 4 - Funcionamento do neurónio artificial (Faceli et al., 2011).....	33
Figura 5 - Interação entre um agente e o seu ambiente (Adaptado de Mitchell, 1997)	35
Figura 6 - Esquema representativo da divisão dos dados e posterior balanceamento dos dados de treino.	91
Figura 7 - Esquema de divisão dos dados para treino e teste do modelo (elaboração própria).....	93
Figura 8 – Representação da curva ROC (elaboração própria).....	98
Figura 9 - Exemplo de uma curva Precision-Recall (elaboração própria).....	99
Figura 10 - Gráfico das variáveis seleccionadas e a respetiva importância usada pelo RFECV	106
Figura 11 - Gráfico resultante da seleção de variáveis pelo algoritmo de RL.....	109
Figura 12 - Gráficos relativos às AUC.....	112
Figura 13 - Gráfico comparativo entre o modelo de RL e o modelo RF, após seleção das variáveis....	114
Figura 14 - Formulário produzido para a recolha de dados dos indivíduos	117
Figura 15 - Validação dos campos introduzidos pelo utilizador	117
Figura 16 - Resultados possíveis de obter pelo cálculo da previsão.....	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Conjunto de hiperparâmetros utilizados para afinação do algoritmo de RL e respetivo significado	26
Tabela 2 - Tabela resumo dos fatores considerados precipitantes para o delirium (Inouye et al., 2014; Laurila et al., 2008; Nagari & Suresh Babu, 2019)	41
Tabela 3 - Lista das ferramentas para diagnóstico de delirium (De & Wand, 2015)	47
Tabela 4 - Escala RASS (Ely et al., 2003)	49
Tabela 5 – Resultado da contagem de colunas com valores únicos	54
Tabela 6 - Lista de medicamentos considerados para o desenvolvimento de delirium	56
Tabela 7 - Opiáceos: indicações, efeitos adversos e distribuição de registos de delirium	59
Tabela 8 – Ansiolíticos: principais indicações, efeitos adversos e distribuição do delirium	61
Tabela 9 – ADT: indicações, efeitos secundários e distribuição de delirium	63
Tabela 10 - ISRS: indicação terapêutica, efeitos adversos e distribuição de delirium	64
Tabela 11 - Antipsicóticos: indicações, efeitos adversos e distribuição de delirium	68
Tabela 12 – Antidislipidémicos: indicações, efeitos adversos e distribuição de delirium	73
Tabela 13 – Glucocorticóides: indicações, efeitos adversos e distribuição de delirium	82
Tabela 14 - Agrupamento das variáveis na categoria 'Outros Med' e distribuição de delirium	83
Tabela 15 - Codificação das variáveis categóricas	84
Tabela 16 - Codificação das variáveis categóricas com mais do que duas instâncias	86
Tabela 17 - Transformação da variável 'Local_SU' numa escala de gravidade	87
Tabela 18 – Variáveis numéricas, valores de referência e intervalos de valores presentes na base de dados	89
Tabela 19 - Matriz de confusão (Sammur & Webb, 2010)	94
Tabela 20 - Resultados obtidos pelo algoritmo RF para a seleção de variáveis	104
Tabela 21 – Resultados obtidos pelo algoritmo RL para a seleção de variáveis	107
Tabela 22 - Interpretação dos coeficientes estimados das variáveis independentes do modelo final segundo os odds ratio	110
Tabela 23 - Resultados da afinação dos hiperparâmetros do algoritmo de classificação RL	112
Tabela 24 - Tabela resumo com os parâmetros utilizados pelo modelo de classificação	113

Tabela 25 - Tabela explicativa das variáveis a serem introduzidas pelo utilizador e respetivos valores aceites pelo modelo	115
--	-----

1. INTRODUÇÃO

A presente dissertação foi realizada no âmbito do Mestrado em Engenharia de Sistemas. Neste capítulo pretende-se apresentar o contexto do tema da dissertação, os objetivos deste projeto, assim como a metodologia seguida e, por último, será descrita a estrutura do documento.

1.1 Enquadramento

Nas últimas décadas, tem havido um aumento considerável da esperança média de vida, não só em Portugal mas também na Europa (PORDATA, 2020). Este aumento da longevidade na população pode ser explicado por vários fatores, incluindo melhores cuidados de higiene, aumento de conhecimento na área da alimentação e consequente desenvolvimento de boas práticas de agricultura, a descoberta de vacinas, e também o constante desenvolvimento na medicina, que possibilitou a conceção de diagnósticos mais rápidos e certos, aliado ao desenvolvimento da farmacologia, esta que auxilia no tratamento de diversas patologias.

No entanto, paralelamente a este envelhecimento da população, tem-se assistido a um acréscimo de doenças crónicas caracterizadas por produzirem elevados graus de incapacidade sendo muitas vezes responsáveis por pressões sobre o sistema de saúde. O envelhecimento biológico a que o indivíduo está sujeito tem uma evolução variável, e passa por uma degradação natural onde podem ocorrer inúmeras alterações no normal funcionamento do organismo, destacando-se aqui a deterioração a nível cognitivo, esta que é uma alteração bastante comum em pessoas idosas. O *delirium* é uma manifestação comum de disfunção neuropsiquiátrica aguda em doentes admitidos em contexto hospitalar. Clinicamente, caracteriza-se pela turvação do estado de consciência, défice de atenção e por um distúrbio cognitivo e comportamental (American Psychiatric Association, 2013; INFARMED, 2010b; Salluh et al., 2015). É uma entidade muito prevalente, sobretudo na população idosa internada (American Psychiatric Association, 2013) e em ambientes de terapia intensiva (Wilson et al., 2020). Porém, qualquer pessoa, independentemente da idade, que se encontre em contexto hospitalar, tem probabilidade de desenvolver *delirium* (Lee-Archer, von Ungern-Sternberg, Reade, Law, & Long, 2021), sendo por isso fundamental o seu correto diagnóstico para que sejam aplicadas o mais precocemente possível as devidas intervenções clínicas, com vista a minimizar as complicações adjacentes a este problema.

Apesar de grave e potencialmente fatal, o *delirium* é frequentemente subdiagnosticado e negligenciado, acredita-se que devido à sua variabilidade de apresentação clínica principalmente quando

o contexto do doente é complexo (Salluh et al., 2015; Eijk et al., 2009). Esta síndrome está relacionada não só com maiores taxas de morbilidade e mortalidade, como também com o aumento do tempo de internamento, assim como deterioração do estado físico e mental (Inouye, Westendorp, & Saczynski, 2014; Michaud et al., 2007). Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos vários instrumentos de avaliação clínica para o *delirium*, o que representou um importante avanço metodológico no estudo e diagnóstico desta perturbação. Dos instrumentos de triagem do *delirium* existentes, destacam-se o *Confusion Assessment Method* (CAM) e as suas variações de acordo com o ambiente em que se encontra o doente, a *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) e a *NEElon and CHAMpagne Confusion Scale* (NEECHAM) (Mariz, Castanho, Teixeira, Sousa, & Santos, 2016). Para além disso, também têm vindo a ser estudados os diferentes fatores de risco, bem como várias perspetivas acerca das vias fisiopatológicas envolvidas nesta perturbação neurocognitiva (MacLulich, Ferguson, Miller, de Rooij, & Cunningham, 2008; Maldonado, 2008, 2017; van der Mast, 1998). No entanto, em ambiente de Serviço de Urgência (SU), o tempo muitas vezes é escasso e há uma necessidade de obter respostas rapidamente, pelo que este tipo de síndrome pode passar despercebida a muitos profissionais de saúde. Daí, ter surgido a necessidade de investigar ferramentas que possam permitir a elaboração de um diagnóstico de forma mais rápida e precisa que o habitual. Uma vez que o doente crítico se encontra exposto a vários fatores de risco, estes podem precipitar o desenvolvimento do *delirium*, e facilmente passar despercebidos, urge promover a implementação de medidas que permitam o reconhecimento precoce do *delirium*. Nesse sentido, de forma a obter-se informações cada vez mais rigorosas, pensou-se em utilizar as técnicas existentes de ML para auxiliar na resolução deste problema. Uma abordagem típica utilizada na identificação das variáveis mais influentes passa pelo uso de modelos preditivos de RL, sendo que, estes modelos permitem igualmente estimar a probabilidade de um determinado indivíduo desenvolver ou não o *delirium*, bem como efetuar uma análise da relação entre as variáveis. Uma outra abordagem passa pelo uso do algoritmo RF, que é um algoritmos comumente utilizado na área de previsão, devido à sua simplicidade e o facto de poder ser utilizado tanto em tarefas de classificação como de regressão (Breiman, 2001). Para que esta tarefa de classificação de indivíduos se realize será necessário, após a seleção do melhor conjunto de variáveis independentes a incluir no modelo, avaliar a significância estatística dos parâmetros estimados. E, para além disso, é necessária a validação do modelo resultante a nível interno, no momento em que se utiliza a amostra original do estudo, e a nível externo, quando são utilizados dados novos, ou seja dados que o modelo nunca teve acesso (Braga & Carneiro, 2016). Estas validações do modelo desenvolvido podem ser avaliadas através da análise da curva ROC (*Receiver*

Operating Characteristic), na medida em que a área abaixo da curva ROC permite resumir a qualidade do modelo produzido (Braga, 2000).

A principal motivação para o desenvolvimento deste trabalho, foi a preocupação com a melhoria do bem-estar dos indivíduos admitidos em contexto de SU. Neste sentido, na presente dissertação, serão estudados alguns dos contornos que poderão levar ao desenvolvimento do *delirium*, assim como a avaliação do desempenho dos modelos gerados. Assim, face às ferramentas existentes e aos dados de saúde disponíveis eletronicamente no momento da admissão do doente no SU, pretende-se desenvolver uma aplicação, acessível aos profissionais de saúde, que determine o risco de desenvolvimento de *delirium* de um paciente no contexto do SU. Esta ferramenta tem o intuito de facilitar o diagnóstico de *delirium* para os profissionais de saúde e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente.

1.2 Objetivos

Este projeto de dissertação tem como principal objetivo o desenvolvimento de uma aplicação informática que auxiliará os profissionais de saúde no diagnóstico de *delirium* em contexto de SU. Com base nesta premissa, também se tem o objetivo secundário de responder à seguinte questão: “É possível determinar quais as variáveis mais influentes na previsão do desenvolvimento de *delirium*, através do uso dos dados disponíveis aquando da entrada de um doente no SU?”. Para a obtenção de resposta a esta questão, serão construídos modelos de ML que serão aplicados aos dados existentes. Inerentemente, serão estudados algoritmos de ML que melhor se adequem a este tema e selecionado o que produza melhores resultados.

Por fim, é esperado que no final do projeto seja desenvolvida uma aplicação funcional, com recurso a algoritmos estatísticos, capaz de auxiliar no diagnóstico antecipado do *delirium* em pacientes admitidos no SU. Desta forma, pretende-se que esta ferramenta facilite o diagnóstico desta doença e conseqüentemente melhore a qualidade de vida dos pacientes.

1.3 Metodologia

O presente projeto de dissertação seguiu a metodologia CRISP-DM (*Cross Industry Standard Process for Data Mining*). Esta é uma metodologia recente que fornece uma abordagem robusta e estruturada para o planeamento de projetos relacionados com o processamento e análise de um grande volume de dados (Schröer, Kruse, & Gómez, 2021). O modelo CRISP-DM define um projeto como um processo cíclico, onde podem ser utilizadas várias iterações para permitir um resultado final sintonizado

com os objetivos do projeto. Nesta metodologia estão reunidas as melhores práticas para lidar com projetos relacionados com a mineração de dados, possibilitando a construção de modelos da forma mais eficiente possível (Wirth & Hipp, 2000). No ano de 2000, foi concebido um esquema que permite a visualização das fases necessárias para a realização de projetos relacionados com a prospeção de dados. Na Figura 1, é apresentada uma adaptação do esquema original desenvolvido pelos autores, sendo possível identificar as seis etapas pertencentes ao modelo CRISP-DM, sendo elas: definição do problema, compreensão dos dados, tratamento dos dados, modelação, avaliação dos resultados e implementação (Chapman et al., 2000; Wirth & Hipp, 2000).

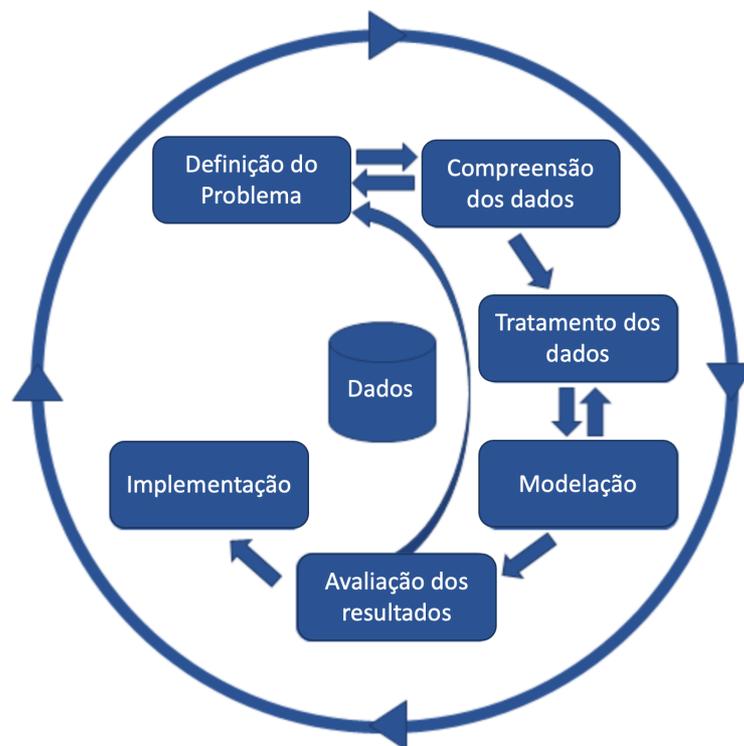


Figura 1 - Diferentes fases da Metodologia CRISP-DM (adaptado de Chapman et al., 2000; Wirth & Hipp, 2000)

Como é possível de observar pela Figura 1, esta metodologia define o ciclo de vida do projeto, dividindo-o em seis etapas, enunciadas anteriormente, que serão explicadas de seguida:

1. **Definição do problema:** A primeira fase da metodologia consiste em identificar os objetivos do projeto, perceber quais os recursos disponíveis (dados, software), determinar o objetivo do uso do ML neste projeto e por fim a construção do plano do projeto.

2. **Compreensão dos dados:** Esta etapa começa com uma recolha inicial de dados e prossegue através de atividades de familiarização com os dados. Assim, será possível não só identificar problemas de qualidade dos dados, como também adquirir conhecimento sobre os dados em estudo.

3. **Preparação dos dados:** A fase de preparação dos dados abrange todas as atividades para a construção do conjunto de dados final. Esta tarefa, pode ser executada várias vezes, e não tem qualquer ordem prescrita. Nesta fase, podem ser incluídas tarefas como a seleção de variáveis, limpeza de dados, construção de novos atributos e transformação de dados para as ferramentas de modelação.

4. **Modelação:** Na etapa de modelação são seleccionadas as técnicas de modelação dos dados e verificadas as premissas para a mesma. Além disso, é nesta fase que se desenrola a construção dos modelos de ML. Muitas vezes, é nesta etapa que se constata problemas nos dados ou, por outro lado, surgem novas ideias para a construção dos modelos.

5. **Avaliação dos resultados:** Nesta fase do projeto, tem-se construído um ou mais modelos de acordo com os objetivos pretendidos. No entanto, antes de proceder à implementação final do modelo, é importante avaliar mais profundamente o modelo, e rever as etapas executadas para a construção o modelo, para garantir que alcança corretamente os objetivos pretendidos no projeto.

6. **Implementação:** A última fase do projeto consiste em implementar os conhecimentos adquiridos nas fases anteriores. E para este projeto específico, será implementada uma aplicação baseada em algoritmos de ML que auxiliará os profissionais de saúde na deteção do *delirium* em doentes hospitalizados. Para a realização da modelação dos modelos preditivos será utilizada a linguagem de programação *Python* e a biblioteca *streamlit* para o desenvolvimento da aplicação *web*.

A utilização desta metodologia no projeto torna-se um processo útil para o planeamento, documentação e implementação, uma vez que permite compreender antecipadamente quais as ações que terão de ser levadas a cabo para a construção dos modelos pretendidos.

1.4 Estrutura da dissertação

O documento está dividido em sete capítulos. O primeiro capítulo introduz o tema deste projeto, revelando as principais motivações para o seu desenvolvimento, bem como os objetivos a alcançar até ao final do projeto. Termina com uma breve descrição da estrutura desta dissertação.

No segundo capítulo, é apresentada a revisão bibliográfica dos principais temas tratados ao longo deste projeto. Começando por uma breve introdução ao ML, seguindo-se uma resumida abordagem

histórica e evolução das técnicas de ML e terminando com um apanhado do estado da arte relativo ao relacionamento entre o conceito de ML e o *delirium*. De seguida, é apresentada uma história sucinta do *delirium* e, logo após, é descrita a definição de *delirium*, bem como as suas principais características.

No capítulo 3 é apresentada a fundamentação teórica dos conceitos relativos ao ML. É apresentada uma síntese dos algoritmos, começando-se pelos algoritmos de aprendizagem supervisionada, de seguida algoritmos de aprendizagem não-supervisionada e por fim aprendizagem por reforço. Neste capítulo abordam-se, especialmente, os aspetos teóricos dos algoritmos a ser testados para o cálculo da previsão da ocorrência ou não de *delirium*, nomeadamente os algoritmos classificadores RF e RL.

O capítulo 4 apresenta uma breve pesquisa sobre diversos aspetos relativos ao *delirium*, nomeadamente sobre a prevalência, fatores de risco e fisiopatologia. Por fim, são abordados os instrumentos de rastreio e diagnóstico existentes e utilizados para a deteção de *delirium*, em ambiente hospitalar.

Ao longo do capítulo 5 é apresentado o processo de preparação e análise dos dados, onde são descritos todos os passos efetuados neste processo. Neste capítulo é explicado, não só o processo de executado para a limpeza dos dados, como também o processo de transformação dos dados. Tendo-se obtido no final deste processo, um conjunto de dados apto para posterior modelação.

No capítulo 6 é descrito o processo de modelação dos algoritmos de ML recorrendo à linguagem *Python* e às diversas bibliotecas disponíveis. Serão abordados alguns passos importantes na implementação dos algoritmos ao problema apresentado. Também é apresentada uma breve explicação, não só, sobre as estratégias de avaliação dos modelos, como também são abordadas as estratégias existentes para a seleção de variáveis. Neste capítulo são ainda exibidos os resultados e apresentado o melhor modelo classificativo conseguido. Por fim, é exibida a aplicação *web* desenvolvida e apresentam-se algumas vantagens e desvantagens da mesma.

Finalmente, no capítulo 7 são apresentadas as principais conclusões deste projeto de dissertação. Sendo ainda apresentadas sugestões para investigação futura.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo é apresentada uma revisão das principais áreas de domínio e conceitos utilizados neste projeto. A metodologia utilizada para a pesquisa dos conceitos discutidos neste capítulo, consistiu principalmente na análise de artigos científicos em conferências relevantes, revistas científicas e livros científicos.

2.1 *Machine Learning*

Durante os últimos anos devido aos avanços da tecnologia, o armazenamento de dados tem sido uma prática recorrente (Jamin, Abraham, & Humeau-Heurtier, 2021). Esta acumulação de dados levou não só a um aumento no interesse na prospeção de dados, como também despoletou interesse pela utilização de dados históricos para descobrir padrões e melhorar decisões futuras (Mitchell, 1999). Desde o início da era informática, vários investigadores têm concentrado o seu esforço para implantar a capacidade de aprendizagem em equipamentos informáticos, tendo surgido o conceito de inteligência artificial (IA) (Michalski, Carbonell, & Mitchell, 1983). Este conceito é vasto e tradicionalmente refere-se a criações artificiais que permitem imitar o funcionamento da inteligência humana para resolver problemas do dia-a-dia.

O ML é uma área de investigação da ciência da computação que utiliza conceitos de IA e métodos estatísticos para desenvolver algoritmos que aprendem e fazem previsões sobre os dados. Este campo da IA explora o estudo e a construção de algoritmos, que permitem aprender com dados, identificar padrões em enormes quantidades de dados e tomar decisões. A maior utilidade e impacto do conhecimento extraído a partir de dados e eventos históricos é a previsão de eventos e alterações similares no futuro (Murphy, 2012). Apesar de não ser nova, esta técnica tem vindo a ganhar importância nos últimos anos e é agora utilizada numa grande variedade de aplicações. Com o rápido desenvolvimento da IA, o ML e o reconhecimento inteligente têm sido cada vez mais aplicados às necessidades da vida humana (Xia, Wang, Yan, Dong, & Wang, 2019). Em algumas áreas, tais como, a medicina e cuidados de saúde, tem sido feita uma transição para o uso de instrumentos informáticos dependentes de dados. Este processo foi possibilitado pelos avanços simultâneos tanto no armazenamento de dados como pelo desenvolvimento tecnológico. Um estudo realizado em 2020 por Vellido, afirma que a conjectura atual do desenvolvimento tecnológico desencadeou a ideia que a utilização de ML seria o caminho a seguir para resolver problemas relacionados com a saúde, além de ser uma

mais-valia para a melhoria da qualidade dos serviços de saúde (Vellido, 2020). Do mesmo modo, Kareemi et al. (2021) destacam o potencial do ML implementado nos cuidados de saúde, ao promover uma melhoria na qualidade da medicina e ao permitir acelerar o ritmo de evolução de técnicas complexas de diagnóstico e terapêuticas. Os autores salientam que as ferramentas de ML utilizam os princípios centrais das abordagens estatísticas tradicionais, ao mesmo tempo que relaxam as limitações sobre o número de variáveis em estudo, variedades de dados de entrada, e os tipos de relações entre as variáveis (Kareemi, Vaillancourt, Rosenberg, Fournier, & Yadav, 2021). Para além disto, foram realizadas investigações que analisaram a utilização de modelos de ML em diversas áreas da saúde, e concluíram que estes modelos de ML parecem ter melhor desempenho de diagnóstico e prognóstico em comparação com as ferramentas tradicionalmente utilizadas em contexto hospitalar (Jauk et al., 2020; Kareemi et al., 2021; Stewart, Sprivulis, & Dwivedi, 2018; Vellido, 2020).

2.1.1 Breve história e evolução

Ao longo da linha temporal, foram feitos esforços para mecanizar o pensamento, começando pelos primeiros exemplos mitológicos e literários, seguindo-se os textos filosóficos, fórmulas matemáticas e finalizando com os autómatos e outros dispositivos eletrónicos (McCorduck, 2004). A aventura pela IA começou a dar frutos a partir do ano de 1943, quando Warren McCulloch e Walter Pitts escreveram um artigo sobre o funcionamento dos neurónios e desenvolveram um modelo computacional para redes neuronais baseadas em algoritmos de lógica (McCulloch & Pitts, 1943). Este estudo foi a rampa de lançamento para o desenvolvimento da área da IA. No ano de 1950, Alan Turing publicou o artigo intitulado “*Computing Machinery and Intelligence*,” no qual propôs o “Teste de Turing”, com o objetivo de determinar se um computador seria ou não capaz de possuir inteligência. E, para passar no teste, o computador devia ter a capacidade de convencer um humano de que é um humano e não um computador (Turing, 1950).

Já em 1952, Arthur Samuel escreveu pela primeira vez um programa de jogo de damas para o IBM 701, sendo recodificado para o IBM 704 em 1954. E, no ano de 1955 foi concluído o primeiro programa com ML e demonstrado na televisão a 24 de Fevereiro de 1956 (Samuel, 1959).

Frank Rosenblatt, em 1958, concebeu a primeira rede neural artificial (RNA) chamada “*The Perceptron*”. Com este estudo descobriu que o sistema desenvolvido era capaz de reconhecer padrões (Rosenblatt, 1958). Em 1959, Arthur Samuel, um pioneiro americano no campo dos jogos de computador, ML e IA estudou procedimentos de ML e verificou que um computador poderia ser programado para que aprendesse a jogar um jogo de damas num curto espaço de tempo, tal como as

peessoas. Para tal acontecer, apenas seria necessário programar todas as diretrizes do jogo. E concluiu que este mecanismo de aprendizagem poderia ser aplicado a problemas da vida real (Samuel, 1959).

O algoritmo do "vizinho mais próximo" foi publicado em 1967, com o intuito de resolver o problema do caixeiro viajante. Este algoritmo de previsão calcula a distância do ponto desconhecido x em relação aos restantes pontos adjacentes, e seleciona o ponto ainda não selecionado com o valor da distância mais curto (Cover & Hart, 1967).

Em 1981, DeJong contribuiu para o avanço do ML quando desenvolveu um sistema de suporte ao processamento de linguagem natural (DeJong, 1981). E, em 1986, DeJong & Mooney, apresentaram o conceito de *Explanation-Based Learning*, ou aprendizagem baseada na explicação, em que este conceito permitia a um computador analisar dados de treino e criar uma regra geral para seguir, descartando os dados considerados irrelevantes (Dejong & Mooney, 1986). Já em 1987 Laird, Newell & Rosenbloom apresentaram o "SOAR" com o objetivo de fornecer a estrutura que permitiria a um sistema executar tarefas cognitivas e aplicar métodos de resolução de problemas (Laird, Newell, & Rosenbloom, 1987).

No início dos anos 90, começou uma revolução na tecnologia de reconhecimento de voz, um pouco por todo o mundo, esta tecnologia começou a ser desenvolvida em grandes centros de investigação corporativos e foram desenvolvidos diversos modelos para o reconhecimento automático de voz (Pieraccini, 2012). E, no ano de 1990, foi apresentado um artigo intitulado "*Automatic recognition of keywords in unconstrained speech using hidden Markov models*", no qual se encontravam descritas as alterações realizadas a um algoritmo de reconhecimento de voz, já existente, baseado em modelos Markov, que permitiram reconhecer palavras de uma lista pré-definida. Tendo sido obtida uma precisão de reconhecimento de palavras de 99,3% no discurso puramente isolado, e 95,1% quando a palavra do vocabulário estava embutida no discurso estranho sem restrições (Wilpon, Rabiner, Lee, & Goldman, 1990).

Em 1992, foi proposto um algoritmo de treino com o objetivo de maximizar a margem entre os padrões de treino e o limite da classe, como alternativa a outros métodos de treino de otimização das funções de custo (Boser, Guyon, & Vapnik, 1992). Este algoritmo supervisionado de classificação, evoluiu e hoje é comumente conhecido como *Support Vector Machine* (SVM). Também nesta década, surgiu o algoritmo *AdaBoost*, a abreviatura de *Adaptive Boosting*, e é conhecido como uma técnica de reforço que combina múltiplos "classificadores fracos" num único "classificador forte" (Freund & Schapire, 1995).

Em 1997, o computador de xadrez chamado “*Deep Blue*” da *International Business Machines* (IBM) venceu o campeão mundial de xadrez (McCorduck, 2004). Desde então, houve muitos avanços no campo de ML, nomeadamente a partir de 2000 surgiram para comercialização os primeiros robots de estimação e brinquedos inteligentes. Em 2003, DARPA (*Defense Advanced Research Projects Agency*) deu inicio a grandes projetos de IA, nomeadamente o “*LifeLog*” (um diário eletrônico permanente da vida das pessoas), porém foi cancelado em 2004 por violar as políticas de privacidade (McCorduck, 2004).

Embora a aprendizagem profunda tenha evoluído muito desde o seu aparecimento, por volta de 1940, só a partir do ano de 2006 é que voltou a ser estudada e utilizada (Bansal, 2020). Este tipo de aprendizagem é uma especificação de ML em que são utilizadas múltiplas camadas de interconexões entre dados para identificar padrões e melhorar a previsão dos resultados. Esta técnica, normalmente, usa um conjunto de técnicas conhecidas como redes neuronais e é popularmente aplicada em tarefas de reconhecimento de voz e imagem (Bansal, 2020).

Hoje em dia, os estudos continuam centrados no ML, e esta área tem feito uso das enormes quantidades de dados disponíveis para que os computadores possam "aprender" e melhorar a precisão das ações e previsões. Os algoritmos de ML permitem, entre outros, tornar os assistentes de voz e o reconhecimento de imagens mais precisos, o combate à fraude mais abrangente, ou melhorar a fiabilidade dos automóveis com condução autónoma (Gallaughier, 2018).

2.1.2 Uso de *Machine Learning* na medicina

Os computadores são uma ferramenta cada vez mais utilizada na prática médica e, desde que estes começaram a ser utilizados em larga escala, têm vindo a ser desenvolvidos algoritmos e programas com a finalidade de modelar e analisar grandes quantidades de dados (Deo, 2015).

Na literatura podem ser encontrados vários estudos que relacionam o conceito de ML aplicado a diversas áreas da saúde (Alsuliman, Humaidan, & Sliman, 2020; Basu, Faghmous, & Doupe, 2020; Corradi, Thompson, Mather, Waszynski, & Dicks, 2018; Nemati et al., 2018; Taylor & Haimovich, 2021; Xue et al., 2021). Pelo que, esta é uma temática atual e com evidência científica em desenvolvimento. Em 2018, foi realizado um estudo que avaliou a predição de *delirium* usando o algoritmo RF. Para tal, previamente foi executada uma recolha de dados, que implicou a realização do rastreio de *delirium* através do CAM e também a recolha dos dados de saúde eletrónicos de 64038 pacientes. Estes dados foram divididos aleatoriamente em 80% para treino e 20% para teste e aplicados ao algoritmo RF. Este modelo de previsão produziu uma área abaixo da curva ROC de 0,909, o que demonstrou que este algoritmo possui um grau elevado de precisão e potencial para fornecer um modelo preditivo útil na

prática clínica (Corradi et al., 2018). Já em 2021, foi publicado um estudo de coorte retrospectivo que desenvolveu e validou algoritmos de ML para a detecção do *delirium*. Para a execução deste estudo foram recolhidos dados durante 5 anos e para a realização do rastreio foram utilizados o método *Delirium Observation Screening Scale* (DOSS) para os doentes internados e *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) para doentes ventilados. Também foram recolhidos dados acerca do histórico médico, medicamentos administrados, medições fisiológicas e resultados laboratoriais. Os algoritmos estudados incluíram RL, Árvore de Decisão (AD), RF, *Gradient Boosting Machine* (GBM), *Gaussian Naïve Bayes* (GNB), SVM, e *K Nearest Neighbor* (KNN). Com este estudo, foi possível concluir que os algoritmos de RF, GBM e RL apresentaram a melhor capacidade de previsão com o valor da área abaixo da curva ROC de 0,85 a 0,86. Tendo demonstrado, que o uso de algoritmos de ML para a identificação de *delirium* pode ser uma boa abordagem na prática clínica, na medida em que podem permitir identificar casos que passariam despercebidos (Lee, Mueller, Nick Street, & Carnahan, 2021). Para além deste estudo, também outros estudos salientam que os modelos de previsão baseados em ML permitem auxiliar os profissionais de saúde na identificação de diferentes patologias aquando do internamento hospitalar (Davoudi et al., 2017; Lee et al., 2021; Wong et al., 2018).

Perante o que foi descrito anteriormente, destaca-se a importância de investir em métodos que permitam a antecipação do diagnóstico de *delirium*. Neste sentido, é importante frisar que a identificação precoce de doentes com risco de desenvolver *delirium* pode facilitar a prevenção desta perturbação e assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Neste seguimento, foram desenvolvidos modelos preditivos para a detecção do *delirium*, que demonstraram ser uma vantagem na prática clínica diária (Boogaard et al., 2012). O *PREDiction of DELIRium for Intensive Care patients* (PRE-DELIRIC), foi um modelo de previsão do *delirium* criado em 2012 para uso na medicina de cuidados intensivos. Este modelo prevê o desenvolvimento de *delirium* ao longo do internamento, mediante 10 preditores (idade, grupo diagnóstico, coma, admissão urgente, administração de morfina, ureia, infeção, sedação, acidose metabólica, pontuação *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II* (APACHE-II) avaliáveis 24 horas após a admissão do doente (Liang et al., 2020; Boogaard et al., 2012). Segundo Liang et al. (2020), o PRE-DELIRIC tem um elevado valor preditivo e é sugerido que este modelo seja adotado em unidades de cuidados intensivos (UCI) para a detecção do *delirium* em doentes de alto risco, pois contribui para uma melhor gestão de recursos assim como uma melhoria na vida dos pacientes. Em 2015, foi validado outro modelo para detecção precoce do *delirium* para cuidados intensivos, denominado por *Early PREDiction of DELIRium for Intensive Care patient* (E-PRE-DELIRIC). Este modelo é constituído por nove preditores: idade, histórico de alterações cognitivas, histórico de abuso de álcool, níveis de ureia no sangue, grupo

diagnóstico, admissão urgente, tensão arterial média, administração de corticosteroides e insuficiência respiratória. Este estudo surgiu como necessidade de colmatar a lacuna do modelo anterior ter a limitação de exigir preditores obtidos durante as primeiras 24 h de admissão na UCI. Pelo que, o modelo E-PRE-DELIRIC utiliza os dados disponíveis na admissão à UCI para prever o desenvolvimento do *delirium* durante o tempo de internamento do paciente (Wassenaar et al., 2015).

Com o objetivo de perceber qual dos dois modelos estaria melhor preparado para o uso clínico, foi realizado o estudo “*Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models*” no ano de 2017. Este estudo concluiu que o modelo PRE-DELIRIC surge como ferramenta mais fiável, no entanto, os médicos da UCI classificaram a ótica do utilizador o E-PRE-DELIRIC como superior ao PRE-DELIRIC. E ainda que, em pacientes de baixo risco, a previsão do *delirium* melhora ainda mais após uma atualização com o modelo PRE-DELIRIC após 24h (Wassenaar et al., 2018).

Já em 2018, foi desenvolvido um estudo que testou a viabilidade do uso de uma aplicação para telemóvel para monitorização de perturbações a nível de excitação e atenção associadas ao *delirium*. A aplicação para telemóvel denominada por “*DelApp*”, mostrou-se promissora como uma ferramenta objetiva para auxiliar na deteção do *delirium*, com potenciais aplicações na prática clínica após desenvolvimento posterior e validação formal (Tang et al., 2018). No entanto, esta aplicação não faz uso de técnicas de ML, apenas usa um conjunto de testes para avaliar o nível de atenção de um paciente e posteriormente atribui uma pontuação, permitindo avaliar a ocorrência ou não de *delirium* (Rutter et al., 2018). Com os resultados destes estudos pode-se concluir que as ferramentas informáticas podem ser uma mais-valia no diagnóstico do *delirium*.

2.2 *Delirium*

2.2.1 Breve introdução histórica

O *delirium* foi uma das primeiras doenças psiquiátricas descritas na literatura médica, há mais de 2500 anos, inicialmente descrita por Hipócrates (Lipowski, 1991). As suas obras datam de 460-366 a.c., e embora não tenha sido utilizado o termo “*delirium*” são descritas anomalias mentais causadas pela febre, venenos ou traumatismo craniano, que se pronunciam com sinais de entorpecimento dos sentidos, sonolência, inquietação ou mesmo comportamentos violentos. Estes sintomas foram muitas vezes descritos como frenite (inflamação do diafragma), que tipicamente implica insónias e alucinações, e também como letargia que envolve sonolência e paralisção injustificada (Isik & Grossberg, 2018).

O termo "*delirium*", deriva do latim "*deliro-delirare*" e traduz-se como "fora do caminho", este termo foi aceite e usado pela primeira vez por Aulus Cornelius Celsus no primeiro século d.c. (Adamis, Treloar, Martin, & Macdonald, 2007; Lipowski, 1991). Este enciclopedista ficou conhecido por ser o primeiro a relatar causas não-febris, dando o exemplo do consumo de vinho em excesso, como razão para o desenvolvimento de *delirium*. No segundo século, o escritor médico capadócio, Aretaeus, observou que o *delirium* diferia das doenças crónicas (demência) em termos de duração e foi provavelmente o primeiro a recomendar um espaço calmo e escuro para um paciente delirante e haxixe (papoila cozida) (Isik & Grossberg, 2018).

Entretanto, a documentação mais recente relativa a esta temática aparece no século XVI. No ano 1583, é publicado um livro da autoria de Barrough, intitulado "*The Method of Physic*". Neste livro, o autor referiu-se ao *delirium* como "*frenesie*" e observou que envolvia o transtorno de três funções principais: imaginação, cogitação e memória, e realçou que os doentes apresentavam também distúrbios no sono. No decurso do século XVI e XVII foram publicadas várias dissertações sobre o *delirium*, nas quais foram aprofundadas as características mais comuns desta síndrome (Lipowski, 1991). Em 1683, Thomas Willis frisou que o *delirium* não se tratava de uma doença, mas sim de um sintoma associado à febre como resultado de envenenamento, hemorragia, falta de sono e/ou embriaguez. Segundo o autor, o *delirium* caracterizava-se principalmente por conceções incongruentes e pensamentos confusos, percepções visuais distorcidas e comportamento perturbado (Willis, 1683).

Uma descrição mais sofisticada da psicopatologia do *delirium* a aparecer no século XIX foi a de Greiner, no ano de 1817. Este autor referiu-se à síndrome como "insanidade febril", uma desordem que envolvia a turvação da consciência. Esta foi provavelmente a primeira vez que o *delirium* foi ligado explicitamente à consciência desordenada. Esta associação foi estudada por Hughlings Jackson nos anos 1860, que concluiu que o *delirium* era caracterizado por um estado de consciência reduzida que variava de um grau de menor confusão até ao estado de coma. E que esta oscilação acontecia devido a um determinado grau de dissolução da camada dos centros nervosos e consequente libertação da inibição dos centros de camadas inferiores. Desta forma, o *delirium* começou a ser visto como uma manifestação clínica de consciência perturbada (ou turvação da consciência), este diagnóstico foi frequentemente utilizado na segunda metade do século XIX, porém alguns escritores aplicaram-no tanto ao *delirium* como a certas perturbações mentais funcionais, tais como a histeria (Lipowski, 1991).

Um outro termo vinculado ao *delirium* no século XIX foi o de "confusão". Este termo foi introduzido por escritores alemães e franceses, e a palavra "confusão" referia-se à incapacidade de pensar de forma lógica e coerente e à perda de memória. Para além deste, também o termo "turvação

da consciência" era frequentemente utilizado para se referir, não só, à sintomatologia do *delirium*, como também, a determinadas perturbações mentais. Ainda durante este século, foram derivados outros termos a partir da palavra "confusão", nomeadamente, "estados confusionais agudos", "insanidade confusional aguda" ou "nebulosidade da consciência" (Isik & Grossberg, 2018; Lipowski, 1983; Lipowski, 1991).

Já em 1959, surge uma das contribuições mais importantes para o estudo de *delirium*. Com base em estudos clínicos e experimentais, Engel e Romano concluíram que o *delirium* era um distúrbio no nível de consciência, manifestado por distúrbios cognitivos de atenção. A síndrome era devida a uma redução da taxa metabólica do cérebro, esta indicação foi suportada pelos registos de um eletroencefalograma (EEG), que indicava que quanto maior fosse a perturbação, maior seria a desaceleração (Field & Wall, 2013; Lipowski, 1991). Nos anos 60, vários investigadores estudaram o *delirium* induzido experimentalmente em voluntários através da administração de drogas com atividade anticolinérgica. Este trabalho destacou o papel patogénico do bloqueio colinérgico no *delirium* e forneceu uma pista importante para o reconhecimento da suscetibilidade geralmente apresentada pelos doentes com doença de Alzheimer para o desenvolvimento da síndrome do *delirium* (Lipowski, 1991).

Apesar de parecer que havia um consenso na nomenclatura desta síndrome, no último século, segundo vários autores, foram empregues múltiplos termos como sinónimos, incluindo: síndrome confusional ou estado confusional agudo, agitação, alteração da consciência, encefalopatia, falência cerebral aguda, síndrome cerebral agudo, psicose, entre outros (Lipowski, 1987; Morandi et al., 2008; Wilson et al., 2020). A falta de uma terminologia consistente afetou negativamente a investigação deste distúrbio (Slooter et al., 2020), além de ter contribuído para uma sub-representação maciça nos dados de alta hospitalar (Casey et al., 2019). Estas questões suscitaram a necessidade de consenso sobre a nomenclatura por parte da comunidade científica. Portanto, em 1980, a *American Psychiatric Association* (APA) publicou o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III) na tentativa de rever a classificação de síndromes de cérebro. Lipowski, foi um dos responsáveis por essa revisão e propôs a reintrodução dos termos "*delirium*" e "demência" na classificação oficial, conseguindo-se desta forma como resultado uma terminologia uniforme. Para além disso, foram explicitadas as características clínicas essenciais da síndrome e formulados critérios de diagnóstico para a mesma (Lipowski, 1991). Nesta edição do DSM-III, o *delirium* foi caracterizado como um estado de consciência turvado, ou seja, uma dificuldade em manter a atenção tanto a estímulos externos como internos, uma má percepção sensorial, e uma corrente de pensamento desordenada. Para além disso, foi também descrita a presença

de distúrbios no sono-vigília e na atividade psicomotora, e ainda que o início desta síndrome podia ser relativamente rápido e com flutuações ao longo do dia (American Psychiatric Association, 1980).

Posteriormente, esta edição foi revista e atualizada com o DSM-IV (1994), que simplificou a definição prévia, classificando o *delirium* segundo a sua etiologia e destacando a alteração de consciência como elemento fundamental para o seu diagnóstico. Em 2013, foi publicado o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) que classifica o *delirium* no conjunto de perturbações neurocognitivas.

2.2.2 Definição e características gerais

O *delirium* encontra-se definido e descrito na 5ª edição do DSM como um quadro confusional agudo de evolução flutuante. Apesar das diversas definições descritas para o conceito de *delirium*, uma globalmente aceite é a de “disfunção cognitiva global aguda” (Bourgeois, Hategan, & Losier, 2014). Segundo a definição presente no DSM-V o *delirium* é uma deficiência cognitiva global com capacidade reduzida de concentração e atenção. Esta definição salienta ainda que, a perturbação desenvolve-se durante um curto período de tempo (geralmente horas a alguns dias), e tende a flutuar em intensidade no decurso de um dia. É também mencionada uma perturbação adicional na cognição, como por exemplo, défice de memória, desorientação, linguagem, capacidade visio-espacial, ou perceção do ambiente, quando estas ocorrências não são explicadas por outra perturbação preexistente estabelecida ou evolutiva (American Psychiatric Association, 2013).

O *delirium* reflete um estado de falência cerebral aguda, potencialmente reversível se diagnosticado e tratado de forma correta e no tempo certo. De um modo geral, qualquer insulto agudo que comprometa a homeostasia do sistema nervoso central (SNC) pode precipitar um episódio de *delirium*. Por outro lado, a homeostasia do SNC pode apresentar um estado debilitado devido a alterações associadas ao normal envelhecimento ou por alterações neurodegenerativas, como a demência (Saraiva & Cerejeira, 2014). A etiologia é, na maioria dos casos, de natureza multifatorial, e depende da interação entre a vulnerabilidade do doente e a severidade dos fatores precipitantes (Harrison, Cowen, Burns, & Fazel, 2018). E segundo o DSM-V é possível subdividir o *delirium* em cinco categorias etiológicas:

- *Delirium* devido a intoxicação por substância: álcool, cannabis, fenciclidina, opiáceos, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, cocaína, anfetaminas, entre outros;
- *Delirium* por abstinência de substância: álcool; opiáceos, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos ou outras substâncias/medicação desconhecidas;
- *Delirium* induzido por fármaco: medicação opióide, sedativa, hipnótica, ansiolítica;

- *Delirium* devido a uma condição médica: infecção, desidratação, insuficiência renal, hepática, cardíaca, cirurgia, algaliação, dores, entre outros;
- *Delirium* devido a múltiplas etiologias.

Portanto, de um modo geral pode-se afirmar que o *delirium* é definido como uma síndrome neuropsiquiátrica aguda, caracterizada por um transtorno agudo da atenção e cognição, de natureza multifatorial. É uma entidade muito prevalente, sobretudo na população idosa e ocorre em diversos ambientes clínicos. E de acordo com a predominância dos sintomas acompanhantes do doente, como a atividade psicomotora e o nível de vigília, o episódio clínico de *delirium* pode ser classificado em três subtipos distintos:

1) *Delirium* Hiperativo

Os pacientes diagnosticados com este subtipo apresentam um quadro de hiperatividade psicomotora e, na maioria das vezes não dormem. Manifestam um aumento de atividade motora e ansiedade e por vezes podem adotar um comportamento agressivo e ameaçador. Podendo também expor um discurso confuso e alucinações (Lee-Archer et al., 2021; Nagari & Suresh Babu, 2019). Esta forma de *delirium* ocorre principalmente no diagnóstico de *delirium tremens* por abstinência alcoólica, síndromes de abstinência de medicamentos e pela ação de drogas anticolinérgicas (Nagari & Suresh Babu, 2019).

2) *Delirium* Hipoativo

No *delirium* hipoativo os doentes apresentam-se sonolentos, apáticos, movem-se lentamente, falam pouco e podem apresentar um diminuição no apetite assim como diminuição da consciência do ambiente (Nagari & Suresh Babu, 2019). Este diagnóstico pode ser confundido com o quadro de depressão ou falta de motivação. Este subtipo apresenta, portanto, um atraso de diagnóstico considerável associando-se a doença severa, maior morbidade e mortalidade e maior necessidade de cuidados paliativos (Saraiva & Cerejeira, 2014). O subtipo hipoativo pode desenvolver-se por intoxicação de drogas hipnóticas ou sedativas, hipóxia, encefalopatia, sendo este o tipo mais comum do que o subtipo hiperativo nos idosos (Nagari & Suresh Babu, 2019; Saraiva & Cerejeira, 2014).

3) *Delirium* Misto

Neste tipo de *delirium* o doente alterna entre períodos de hiperatividade e de hipoatividade podendo ocorrer durante um dia ou vários (Nagari & Suresh Babu, 2019).

No que diz respeito ao curso da síndrome em ambientes hospitalares, o *delirium* tem uma duração variável, que mais frequentemente é da ordem de horas a dias, mas que pode persistir por semanas a meses (American Psychiatric Association, 2013). Os indivíduos com *delirium* podem alternar rapidamente entre o estado hiperativo e hipoativo, sendo que o estado hiperativo pode ser mais comum ou mais frequentemente reconhecido e está associado a efeitos secundários da medicação e à remoção de medicamentos. Já o estado hipoativo é mais frequente desenvolver-se em adultos mais velhos (American Psychiatric Association, 2013; Field & Wall, 2013).

3. MACHINE LEARNING

Uma das áreas de aplicação das técnicas de ML com uma boa receptividade é a área da saúde. A prova disso é que têm sido utilizadas aplicações de ML que auxiliam os profissionais de saúde na realização de exames clínicos, na monitorização do estado dos pacientes, na dosagem de medicamentos e ainda no diagnóstico médico.

Atualmente, existe um vasto número de algoritmos de ML, e, dependendo da natureza do problema a ser tratado, podem ser aplicadas diferentes abordagens baseadas no tipo e volume dos dados. Dos processos de aprendizagem conhecidos, podem-se distinguir: aprendizagem supervisionada; aprendizagem por reforço e aprendizagem não supervisionada (Basu et al., 2020; Bruha & Berka, 2000; Libbrecht & Noble, 2015). Ao longo desta secção serão discutidas as diferentes abordagens e serão apresentados alguns exemplos e também uma breve explicação do funcionamento de cada uma delas, com especial foco nos algoritmos RF e RL.

3.1 Aprendizagem supervisionada

A aprendizagem supervisionada é definida pela utilização de conjuntos de dados com informações sobre a classificação dos mesmos (Hurwitz & Kirsch, 2018). Este tipo de aprendizagem usa um conjunto de dados de treino com as entradas (características) emparelhadas com os valores de resposta correspondentes (por exemplo, 'sim' ou 'não'). Durante o treino, o algoritmo procura padrões nos dados que se correlacionem com as saídas desejadas. Após o treino, o algoritmo recebe novos dados e atribui um rótulo, com base nos dados de treino prévio. O objetivo deste modelo de aprendizagem é prever a etiqueta correta para um novo conjunto de dados. Podendo ser usado quando estão disponíveis dados históricos e o objetivo é prever resultados futuros. Desta forma, é possível comparar os valores gerados pelo sistema com os esperados, através dos dados de teste (Friedman, 2002; Libbrecht & Noble, 2015).

Por vezes, os padrões identificados num subconjunto de dados podem não ser detetados num conjunto maior de dados. Quando o modelo está adequado apenas para representar padrões que existam no subconjunto de treino, pode ocorrer o problema chamado *overfitting*. Isto significa que o modelo está precisamente afinado para os dados de treino, mas não pode ser aplicado a grandes conjuntos de dados desconhecidos (Hurwitz & Kirsch, 2018).

3.1.1 Regressão logística

A RL é uma técnica estatística que tem como objetivo produzir, a partir de um conjunto de observações, um modelo que permite a predição de valores tomados por uma variável categórica, em função de uma ou mais variáveis independentes contínuas e/ou binárias (Hosmer, Lemeshow, & Sturdivant, 2013). Esta técnica utiliza mais ou menos os mesmos princípios gerais utilizados na regressão linear, a diferença está na variável resposta que na RL é binária (dicotómica) enquanto no modelo de regressão linear é contínua (Hosmer et al., 2013).

Segundo Stoltzfus (2011), as técnicas de regressão são versáteis no momento da sua aplicação à investigação médica, pois permitem prever resultados e controlar variáveis. Defende ainda que a RL é uma forma eficiente e poderosa de analisar o efeito de um grupo de variáveis independentes sobre um resultado binário, quantificando a contribuição de cada variável (Stoltzfus, 2011).

Têm sido propostas várias funções de distribuição para serem usadas na análise de uma variável resposta dicotómica. Neste caso, é apresentado um modelo baseado na distribuição logística (equação 3.1.1.1). Pois, é uma função extremamente flexível, de fácil utilização e os seus parâmetros fornecem a base para a realização de estimativas com precisão (Hosmer et al., 2013).

$$P(Y|x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \quad (3.1.1.1)$$

Foi usada a notação $P(Y|x)$ para representar a média condicionada em que Y se refere à variável resultado e x representa um valor específico da variável independente. E lê-se a probabilidade de ocorrer o valor Y , dado o valor de x . A função logística é conhecida pela produção de uma curva em forma de “S”, e assim, independentemente do valor de x , permite obter uma previsão mais assertiva quando comparada com o modelo de regressão linear. Na Figura 2 é apresentada a comparação gráfica entre o modelo de regressão linear e logística, que permite verificar os pontos de assertividade dos resultados produzidos pelas respetivas funções. Os pontos amarelos indicam os valores 0 e 1, representando nos dados a tradução para “Não” ou “Sim”, respetivamente. Na imagem da esquerda é estimada a probabilidade utilizando regressão linear e na da direita é estimada utilizando RL. Note-se que a função logística apresentada na figura é muitas vezes abreviada para função sigmoide, cujo valor z pode ser ajustado consoante as necessidades do problema.

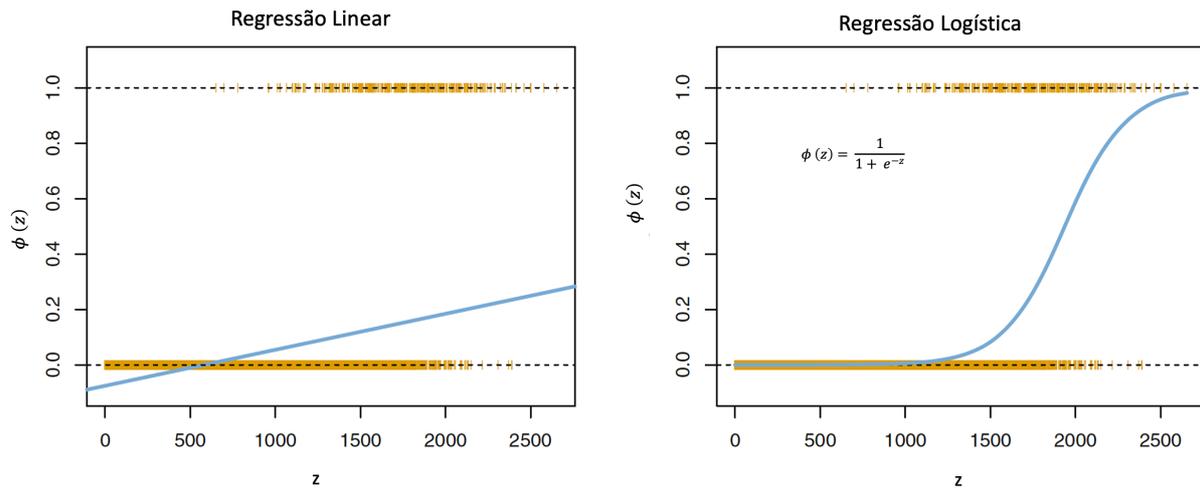


Figura 2 - Comparação gráfica entre o modelo de regressão linear e RL (James, Witten, Hastie, & Tibshirani, 2013)

Após um pouco de manipulação da função apresentada na equação 3.1.1.1, chega-se à seguinte expressão:

$$\frac{P(Y|x)}{1 - P(Y|x)} = e^{\beta_0 + \beta_1 x} \quad (3.1.1.2)$$

A expressão $p(E)/[1-p(E)]$ traduz a possibilidade de sucesso do evento E (*odds*), e pode assumir qualquer valor entre 0 e ∞ . O *odds ratio* (OR) é amplamente utilizado como medida de associação, uma vez que é dado pela razão entre a probabilidade de a doença ocorrer e a probabilidade de a doença não ocorrer. Resultados próximos de 0 indicam probabilidades muito baixas de ocorrência de *delirium*, ao passo que valores próximos de ∞ apontam para probabilidades muito altas para a ocorrência de *delirium*. Esta simples relação entre o coeficiente e o OR é a razão fundamental pela qual a regressão logística provou ser uma ferramenta de investigação analítica poderosa (Hosmer et al., 2013). Pela aplicação do logaritmo aos dois lados da equação 3.1.1.2 é possível chegar à transformação apresentada na equação 3.1.1.3 (James et al., 2013):

$$\log \left[\frac{P(Y|x)}{1 - P(Y|x)} \right] = \beta_0 + \beta_1 x \quad (3.1.1.3)$$

Esta transformação é denominada de transformação *logit* da probabilidade. E, é importante na medida em que a função *logit* passa a ter muitas das propriedades desejáveis de um modelo de regressão linear. Podendo, ser linear nos parâmetros, ser contínua e variar entre os valores de $-\infty$ a $+\infty$, dependendo do

domínio de x (Hosmer et al., 2013). A função resposta transformada $\beta_0 + \beta_1 x$ é denominada como função resposta *logit*.

No que diz respeito à distribuição condicional da variável resposta, pode-se expressar o valor da variável resposta através da expressão apresentada na equação 3.1.1.4. O símbolo ε representa o erro e expressa o desvio da observação em relação à média condicional. No caso de uma variável resposta dicotômica, o valor da variável resposta x é dada pela expressão:

$$y = P(Y|x) + \varepsilon \quad (3.1.1.4)$$

em que o valor do erro, ε , pode assumir dois valores:

- se $y = 1$ então $\varepsilon = 1 - P(Y|x)$ com a probabilidade $P(Y|x)$;
- se $y = 0$ então $\varepsilon = -P(Y|x)$ com a probabilidade de $1 - P(Y|x)$.

Assim, ε apresenta uma distribuição com média zero e variância igual a $P(Y|x) [1 - P(Y|x)]$. Ou seja, a distribuição condicional da variável resposta segue uma distribuição binomial com probabilidade dada pela média condicional $P(Y|x)$ (Hosmer et al., 2013).

Para concluir, pode-se afirmar que os pressupostos básicos a ser cumpridos para a avaliação do modelo de RL incluem independência de erros, linearidade no *logit* para variáveis contínuas, ausência de multicolinearidade, e ausência de *outliers* fortemente influentes. A adequação global do modelo de RL resultante é avaliada pelos resultados caracterizados pela menor diferença entre os valores observados e os valores previstos no modelo. Estando comprovado que a RL é uma forma eficiente e poderosa de avaliar as contribuições das variáveis independentes para o resultado binário. Além disso, percebe-se que a obtenção de bons resultados depende em grande parte de uma seleção cuidadosa das variáveis que satisfaçam os pressupostos básicos (Stoltzfus, 2011).

Métodos de seleção de variáveis

Num conjunto de variáveis independentes podem existir variáveis que pouco influenciam a variável dependente, podendo causar ruído ao modelo. E, quando existem muitas variáveis potenciais preditoras, um procedimento comum é procurar um modelo parcimonioso e para tal, pode-se recorrer às técnicas de seleção de variáveis. De entre os métodos disponíveis, os mais utilizados são o método *backward*, *forward* e *stepwise*, que de uma forma geral consistem na adição ou remoção de variáveis (Hocking, 1976).

O algoritmo de seleção *forward* começa com um modelo sem variáveis preditoras e em cada iteração é adicionada uma variável, até que a última variável adicionada não acrescente qualquer contribuição significativa para o resultado do modelo (Steyerberg, 2009). Em cada iteração é adicionada a variável mais significativa e o modelo é reconfigurado para a nova variável incluída, sendo recalculados os *p-values* (tradicionalmente, *p-values* menores que o nível de significância de 5% correspondem a variáveis estatisticamente significativas) ou outros testes estatísticos considerados. Este processo continua até que nenhuma das variáveis restantes seja significativa ao nível do ponto de corte (valor que determina a classificação dos indivíduos) quando adicionada ao modelo. Neste método, quando uma variável é adicionada, esta permanecerá até ao final da modelação (Chowdhury & Turin, 2020).

O método eliminação *backward* funciona ao contrário do *forward*, pois neste caso, o modelo começa com todas as variáveis preditoras e iterativamente vão sendo excluídas as variáveis menos significativas (Steyerberg, 2009). Em primeiro lugar será eliminada a variável que apresentar menor valor no teste estatístico, ou se apresentar um *p-value* mais alto que o valor de corte, ou seja a menos contributiva, e de seguida o modelo recalcula as estatísticas e os *p-values*. Este processo é repetido até sejam excluídas todas as variáveis menos significativas ao nível do ponto de corte (Chowdhury & Turin, 2020).

O método de seleção *stepwise* combina o método *backward* e *forward*, o que permite mover-se nos dois sentidos, adicionando ou removendo variáveis em diferentes passos (Steyerberg, 2009). O processo pode começar tanto com método *backward* como com o método *forward*, por exemplo, se a seleção *stepwise* começar com o método *forward*, as variáveis são adicionadas ao modelo, uma de cada vez, com base na significância estatística. Em cada passo, após a adição de uma variável, são verificadas todas as variáveis já adicionadas ao modelo para eliminar qualquer variável que não seja significativa no modelo. O processo continua até que cada variável do modelo seja significativa e cada variável excluída seja insignificante. Contudo, se a seleção *stepwise* começar com o método *backward*, as variáveis são eliminadas do modelo com base na significância estatística e podem voltar a ser acrescentadas se mais tarde parecerem significativas. O processo é uma rotação de escolhas entre a variável menos significativa para abandonar o modelo e a variável mais significativa de entre as excluídas para voltar a entrar no modelo. Para este método são requeridos dois níveis separados de significância (ponto de corte), um para adicionar e outro para excluir variáveis. Os níveis de significância para adicionar variáveis devem ser inferiores aos níveis de significância para eliminar variáveis, para que o procedimento não entre num ciclo infinito. Neste tipo de seleção é muitas vezes dada a preferência ao método *backward*, uma vez que

são consideradas todas as variáveis do modelo sendo avaliado o efeito de todas as variáveis candidatas (Chowdhury & Turin, 2020).

Crítérios para a seleção do melhor modelo

A escolha de um melhor modelo pode ser controversa, pois dependendo das métricas utilizadas para de seleção, o melhor modelo pode variar. Mesmo assim, é considerado um bom modelo quando este consegue equilibrar a qualidade do ajuste e a sua complexidade, sendo esta última, medida pela quantidade de parâmetros presentes no modelo. Quanto maior a quantidade de parâmetros presentes no modelo, mais complexo será o modelo, tornando o modelo mais difícil interpretar. Portanto, torna-se útil utilizar critérios que auxiliem na escolha do melhor modelo, como tal, de entre os existentes, destacam-se o *Akaike Information Criterion* (AIC) e o *Bayesian Information Criterion* (BIC), que serão apresentados de seguida.

Akaike Information Criterion

O AIC é um critério amplamente utilizado com a finalidade de selecionar o melhor modelo entre um conjunto de modelos candidatos (Chowdhury & Turin, 2020; Yanagihara, Kamo, Imori, & Satoh, 2012). Este critério realiza um processo de minimização que pode ser expresso em função do desvio do modelo baseando-se na função de verossimilhança. Cada modelo é caracterizado por um valor de AIC, sendo que, a seleção do melhor modelo é regida por aquele que apresentar o menor valor de AIC. O critério AIC é definido pela equação 3.1.1.5 (Hosmer et al., 2013):

$$AIC = -2L + 2(p + 1) \quad (3.1.1.5)$$

onde p representa o número de parâmetros independentes e L o valor obtido da função de máxima verossimilhança do modelo. O valor do AIC para um determinado conjunto de dados não tem qualquer significado, tornando-se útil quando são comparados diversos modelos. Apesar das vantagens na utilização do AIC, este possui algumas lacunas, como a impossibilidade de comparar modelos com variáveis respostas em transformações distintas (logaritmo, exponencial, linear, etc.) e com dados desbalanceados.

Bayesian Information Criterion

O BIC é um critério de seleção de modelos de entre um conjunto finito de modelos, aquele que apresentar o menor valor de BIC será o escolhido (James et al., 2013). O BIC baseia-se na função da

máxima verosimilhança e está intimamente relacionado com o critério AIC. O BIC é um critério baseado na probabilidade bayesiana e representa-se pela seguinte expressão:

$$BIC = -2L + \log(N) * k \quad (3.1.1.6)$$

onde L , representa a função de máxima verosimilhança, k o número de parâmetros do modelo e N o tamanho da amostra.

Afinação dos hiperparâmetros

A maioria dos algoritmos de ML são frequentemente caracterizados por múltiplos parâmetros que podem ser utilizados para modificar e controlar o processo de treino (Ramamohan, Singhal, Gupta, & Bolia, 2022). Como tal, para desenvolver um modelo robusto de ML, a procura da melhor configuração dos hiperparâmetros pode revelar-se crucial, uma vez que a configuração padrão dos hiperparâmetros não garante o melhor desempenho do modelo (Hoque & Aljamaan, 2021). O conceito de hiperparâmetro corresponde a um parâmetro cujo valor é definido antes do início do processo de aprendizagem. Por exemplo, um classificador RF pode ser alimentado com parâmetros como a quantidade de árvores a desenvolver, o critério de qualidade de uma divisão entre muitos outros parâmetros para controlar o processo de treino. Da mesma forma, a RL pode ser alimentada com parâmetros como o tipo de penalização a ser aplicada, o *solver* a ser usado, o número máximo de iterações, entre outros. Além disso, os valores ótimos do hiperparâmetro num modelo de ML dependem por vezes do conjunto de dados e do domínio do problema. Sendo importante explorar uma gama de valores para que se encontre o melhor ajuste de hiperparâmetros para o modelo (Hoque & Aljamaan, 2021). Portanto, é fácil de inferir que o espaço combinatório para estes hiperparâmetros pode tornar-se demasiado extenso e moroso, quando feito de forma manual, podendo nem sequer levar a melhorias dos resultados (Ramamohan et al., 2022). Por consequência foram desenvolvidos processos automatizados que auxiliam esta procura do melhor conjunto de parâmetros. Das abordagens existentes, as mais proeminentes são as pesquisas em grelha (*Grid Search*) e os métodos de pesquisa aleatórios (*Random Search*).

A pesquisa em grelha é uma forma de otimização dos hiperparâmetros que funciona através de uma pesquisa exaustiva num subconjunto específico de hiperparâmetros. Esta abordagem está disponível na biblioteca *scikit-learn* (Pedregosa et al., 2012) através da classe denominada *GridSearchCV*. Esta ferramenta é usada para automatizar o processo de ajuste dos parâmetros de um algoritmo, uma

vez que testa exaustivamente todas as combinações dos parâmetros e após avaliação seleciona o melhor conjunto de parâmetros. E, embora apresente um desempenho bastante bom, requer esforços computacionais elevados, podendo também demorar bastante tempo para obtenção de resultados, pelo que é preferível usar este método em situações em que tem um pequeno número de hiperparâmetros. Por outro lado, a pesquisa aleatória pode ser bastante útil quando a quantidade de parâmetros e o tempo de treino são elevados. A classe *RandomizedSearchCV* permite realizar uma procura aleatória no conjunto de todas as combinações possíveis dos parâmetros e seleciona de entre as combinações testadas a que apresentar melhor desempenho. Este método apresenta um melhor desempenho do que o *GridSearchCV* em termos de eficiência computacional, mas não oferece uma garantia estatística de convergência.

Para este projeto decidiu-se utilizar o *GridSearchCV*, uma vez que permite testar todos os casos numa dada gama de valores. De seguida serão descritos sucintamente alguns dos parâmetros que a função permite alterar:

1. *estimator* – permite selecionar o estimador para o qual se pretende verificar os hiperparâmetros
2. *params_grid* – um dicionário que guarda os hiperparâmetros que se quer testar, por exemplo os apresentados na Tabela 1.
3. *scoring* - métrica de avaliação que se pretende utilizar
4. *cv* – determina a estratégia de a utilizar na validação cruzada

A função *LogisticRegression* permite modificar os hiperparâmetros, e de acordo com os resultados gerados, selecionar aqueles em que se obtenham melhores resultados. De modo a compreender o significado de cada hiperparâmetro construiu-se a Tabela 1 onde se encontram descritos os hiperparâmetros usados para a afinação do modelo e o seu respetivo significado. Nesta tabela também é possível verificar os valores padrão que se encontravam definidos no algoritmo classificador, bem como a gama de valores utilizada para a afinação do modelo. O conjunto de valores a serem testados para a afinação dos hiperparâmetros é definido através do parâmetro *param_grid* da função *GridSearchCV*. A métrica de avaliação utilizada no parâmetro *scoring* foi a AUC -ROC e a estratégia de validação cruzada utilizada no parâmetro *cv* foi *RepeatedStratifiedKFold*. O intuito desta pesquisa é encontrar a combinação que permita melhorar as métricas do modelo.

Tabela 1 – Conjunto de hiperparâmetros utilizados para afinação do algoritmo de RL e respetivo significado

Parâmetro	Valor padrão	Significado	Valores Utilizados
penalty	l2	Especifica a norma da penalização: “none”: nenhuma penalidade é acrescentada; “l2”: adiciona um termo de penalização L2; “l1”: adiciona um termo de penalização L1; “elasticnet”: são adicionados os termos de penalização L1 e L2;	“none”, “l2”, “l1”, “elasticnet”
C	1	Inverso da regularização; valores mais pequenos especificam uma regularização mais forte. A regularização aplica uma penalização para aumentar a magnitude dos valores dos parâmetros, a fim de reduzir o <i>overfitting</i>	0 a 1 com incremento de 0,1
solver	lbfgs	Algoritmo a utilizar no problema de otimização. Para a escolha de um <i>solver</i> , devem ser considerados os seguintes aspetos: Conjuntos de dados pequenos: “liblinear” Conjuntos de dados grandes: “sag” e “saga”	“newton-cg”, “lbfgs”, “saga”, “sag”, “liblinear”
max_iter	100	Número máximo de iterações para que os <i>solvers</i> converjam	2 a 500 com incremento de 2
n_jobs	None	O número de trabalhos a executar em paralelo. -1 significa usar todas as CPU	-1

3.1.2 Árvores de decisão

Uma AD é uma estrutura em forma de árvore, usada para a representação da divisão de um conjunto de elementos em conjuntos sucessivamente menores. A ideia surgiu a partir da estrutura de uma árvore comum que é constituída por uma raiz, nós (local onde os ramos se dividem), ramos e folhas. De forma semelhante, uma AD é construída a partir do nó raiz, move-se para baixo e geralmente é desenhada da esquerda para a direita. Em cada nó de decisão podem ser estendidos dois ou mais ramos, sendo que um nó de decisão representa determinada característica e os ramos representam a

gama de valores dessa característica. O nó que termina a cadeia é conhecido como “folha”, e é este nó que determina a classificação final (Ali, Khan, Ahmad, & Maqsood, 2012). Na Figura 3, é apresentada a estrutura de uma AD, na qual se podem observar as componentes constituintes de uma AD referidas acima. Este algoritmo usa a estratégia de ‘dividir e conquistar’, começando com um nó raiz e crescendo gradualmente para uma classificação final.

Ao longo do tempo foram desenvolvidos algoritmos baseados no modelo de árvore, pelo que, um dos primeiros algoritmos a ser desenvolvido foi o *Iterative Dichotomiser* (ID3), em 1979. O algoritmo ID3 foi desenvolvido por J. Ross Quinlan, que criou uma construção simples começando pela raiz e terminando nas folhas (construção *top-down*) (Han, Kamber, & Pei, 2012). Porém, este algoritmo apresentava a limitação de só ser capaz de lidar com variáveis nominais e consequentemente apenas poderia ser utilizado em problemas de classificação. Na ânsia de resolver este problema, Quinlan desenvolveu o algoritmo C4.5 que permite variáveis numéricas contínuas, sendo capaz de para lidar com os problemas de regressão, para além dos problemas de classificação. Além disso, outras melhorias surgiram, tais como a possibilidade de poda das árvores. Esta última é considerada uma melhoria importante, uma vez que permite a remoção de ramos que causam "ruído" nos dados e, consequentemente, uma melhoria na precisão da previsão (Nikam, 2015).

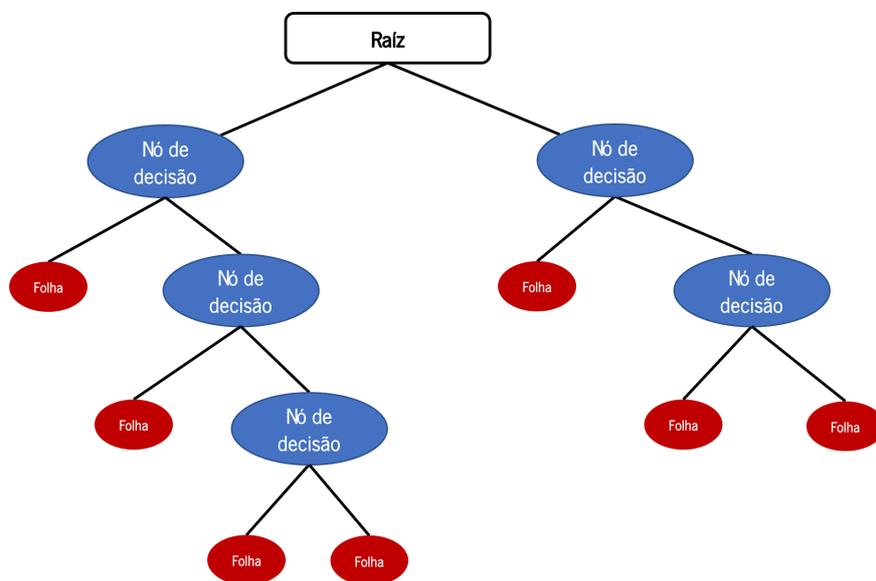


Figura 3 - Representação de uma AD (elaboração própria)

Outro algoritmo desenvolvido por um grupo de estatísticos (Breiman, Friedman, Olshen e Stone), em paralelo com o mencionado anteriormente, é o *Classification and Regression Tree* (CART). Este é um

algoritmo com uma abordagem semelhante à do C4.5, utilizada também para modelos de classificação e regressão (Han et al., 2012). As AD são geradas a partir de um conjunto de dados de treino, resultando na criação de uma árvore com a forma da estrutura utilizada para classificar os novos casos. Cada caso é descrito como um conjunto de características ou atributos associados com cada caso dos dados de treino. O resultado é o valor da variável alvo que está a ser prevista (Quinlan, 1986).

Random Forest

Nos algoritmos RF, cada AD é construída utilizando um subconjunto de dados escolhidos aleatoriamente a partir dos dados de treino (Breiman, 2001). Cada subconjunto cria uma AD, e assim, ao testar o modelo com dados de entrada, cada árvore irá classificá-lo com a respetiva classe (James et al., 2013). Isto significa que no momento da construção do RF, cada vez que a árvore é dividida não são considerados todos os preditores disponíveis. Esta abordagem permite contornar o problema do algoritmo de *bagging*, em que todas as árvores tinham um aspeto semelhante entre si (James et al., 2013). Este modelo funciona com sucesso em grandes conjuntos de dados e lida bastante bem com *outliers* e modelos ruidosos. Tal como as AD, o RF também permite compreender quais as variáveis mais importantes para a previsão do modelo. No entanto, requer mais esforços computacionais e quando comparado com as AD apresenta melhores resultados e previsões com maior precisão (Ali et al., 2012).

Medidas de seleção de variáveis

As medidas de seleção de variáveis podem ser usadas para selecionar o atributo mais informativo para determinado nó de decisão da árvore. Para esta seleção, os atributos são ordenados mediante os resultados obtidos pela medida selecionada, e o que obtiver o melhor resultado é escolhido para atributo teste nesse nó (Han et al., 2012). Portanto, para solucionar o problema de seleção de atributos em cada nó da árvore, utilizam-se critérios para calcular a impureza, ou seja, pretende-se ter mais certeza sobre o valor atribuído a cada decisão. É comum usar estratégias como o cálculo do ganho de informação ou índice de Gini como critério de impureza, conforme explicado a seguir.

Ganho de Informação

O ganho de informação é uma medida de seleção de atributos baseada na entropia dos dados. É normalmente utilizada na construção de AD a partir de um conjunto de dados de treino, avaliando o

ganho de informação para cada variável, e selecionando a variável que maximiza o ganho de informação. E, pode ser descrita como a diferença entre entropia da informação, que é definida como a quantidade de informação que é obtida através da redução da incerteza das variáveis (Han et al., 2012):

$$GanhoInfo(S, a) = Entropia(S) - Entropia(S|a) \quad (3.1.2.1)$$

Onde $GanhoInfo(S, a)$ é a informação mútua média entre a entrada S e a saída a e pode ser interpretada como um ganho de informação sobre S , que não se teria se não se conhecesse a , $Entropia(S)$ é a entropia para o conjunto de dados antes de qualquer alteração, e $Entropia(S|a)$ é a entropia condicional para o conjunto de dados dada a variável a (Han et al., 2012).

A entropia é uma medida de incerteza que permite determinar que informação deve ser usada em cada posição da árvore gerada. Está associado a um conjunto de objetos que permite identificação do grau de perturbação dos dados, calculado para cada um dos atributos sob estudo (Han et al., 2012). Seja S , uma fonte discreta com N símbolos diferentes e estatisticamente independentes, a probabilidade de cada valor possível é p_1, p_2, \dots, p_N , respetivamente, então a entropia de S pode ser definida como (Han et al., 2012):

$$Entropia(S) = - \sum_{i=1}^N p_i \log_2 p_i \quad (3.1.2.2)$$

Assim, a expressão da entropia condicional $Entropia(S|a)$ representa a incerteza “a posteriori” sobre a entrada S depois de se observar a saída a . É a incerteza remanescente sobre o acontecimento S após se conhecer o acontecimento a (Han et al., 2012).

$$Entropia(S|a) = - \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^N p(a_j) p(s_i|a_j) \log_2 p(s_i|a_j) \quad (3.1.2.3)$$

Gain Ratio

Esta medida de seleção de atributos tem vindo a resolver algumas das limitações e especificidades da medida do ganho de informação. Assim, esta medida é utilizada no algoritmo C4.5 e é considerada uma extensão do ganho de informação, onde é introduzido o conceito de divisão da informação (*SplitInfo*). Este, que é definido como a soma dos pesos multiplicada pelo logaritmo dos

pesos, onde os pesos são a razão entre o número de vezes da ocorrência pelo número total de ocorrência do evento (Han et al., 2012).

$$SplitInfo(S) = \sum_{i=1}^K w_i \log_2 w_i \quad (3.1.2.4)$$

O *Gain Ratio* é então calculado dividindo o *GanhoInfo* do algoritmo pelo valor *SplitInfo*, tal como é demonstrado pela equação 3.1.2.5.

$$GainRatio(S) = \frac{GanhoInfo}{SplitInfo} \quad (3.1.2.5)$$

Índice Gini

O índice de Gini é aplicado no algoritmo CART, e é utilizado para medir a impureza de um conjunto ou subconjunto de dados. A impureza Gini é definida pela subtração de 1 pela soma dos quadrados das probabilidades da classe num conjunto de dados, tal como expresso na equação 3.1.2.6.

$$Gini(P) = 1 - \sum_{i=1}^N (p_i)^2 \quad (3.1.2.6)$$

Onde P é o conjunto de dados, N é o número de classes, e p_i é a frequência da classe i no mesmo conjunto de dados. O índice Gini é então definido como a soma ponderada da impureza Gini dos diferentes subconjuntos após uma divisão, onde cada porção é ponderada pelo rácio do tamanho do subconjunto em relação ao tamanho do conjunto de dados pai (Han et al., 2012).

3.1.3 *Support Vector Machine*

O algoritmo SVM tem recebido uma atenção crescente na comunidade de ML. Este algoritmo baseia-se na teoria de aprendizagem estatística, desenvolvida por Vapnik em 1995 a partir de estudos iniciados por Vladimir N. Vapnik e Alexey Chervonenkis em 1968 (Vapnik, 2000). Este modelo é constituído por implementações algorítmicas da teoria da aprendizagem estatística, que estabelece condições matemáticas que auxiliam na escolha de um classificador a partir de um conjunto de dados de treino (Faceli, Lorena, Gama, & Carvalho, 2011).

Uma característica atrativa deste modelo é a convexidade de otimização formulada durante o treino, que implica sempre a existência de um mínimo global. Além disso, o uso de funções na não linearização das SVM torna o algoritmo eficiente, pois permite a construção simples de hiperplanos num espaço de alta dimensão, resolvendo o problema de otimização quadrática limitada (Burgess, Christopher, 1998). Por outro lado, uma das principais limitações centra-se na sensibilidade na escolha de valores dos parâmetros e a dificuldade de interpretação do modelo gerado por esta técnica (Chapelle, Vapnik, Bousquet, & Mukherjee, 2002; Duan, Keerthi, & Poo, 2003).

3.1.4 *K-Nearest Neighbour*

O algoritmo KNN tem sido utilizado desde a década de 1950 na área de Estatística, e é utilizado para problemas tanto de classificação como de regressão. Está documentado como sendo um algoritmo lento, mas eficiente, e é recomendado para bases de dados que contenham muitas instâncias. O funcionamento deste algoritmo é relativamente simples, e passa por identificar o conjunto de K vizinhos mais próximos para um ponto desconhecido. Sendo identificados com base na medida de distância escolhida, e o ponto desconhecido será classificado com base na quantidade de vezes que cada classe apareceu (classe majoritária) entre as classes de pontos de dados mais próximos identificadas. A principal desvantagem do KNN é a complexidade da métrica que calcula a distância dos vizinhos mais próximos para cada amostra (Dreiseitl & Ohno-Machado, 2002).

3.1.5 *Artificial Neural Network*

Uma *Artificial Neural Network* (ANN) pode ser classificada no quadrante de aprendizagem supervisionada se os dados utilizados possuírem o resultado desejado conhecido. Este tipo de aprendizagem é especialmente útil quando é necessária a aprendizagem de padrões a partir de dados não estruturados. As ANN são concebidas para imitar a forma como o cérebro humano funciona, para que as máquinas possam ser treinadas para lidarem com abstrações e problemas mal definidos. Este tipo de aprendizagem, é frequentemente utilizada em aplicações de reconhecimento de imagem, voz e visão por computador.

O funcionamento da ANN é inspirado no modelo físico concebido pela natureza, o cérebro humano (Braga, Ludermir, & Carvalho, 2000). No dia-a-dia, são realizadas diversas tarefas que requerem a atenção a diferentes eventos ao mesmo tempo, assim como o processamento de diversas informações, com o intuito de tomar decisões. A complexidade de tais ações, simples para a maioria das pessoas, é

evidenciada pela dificuldade encontrada a ensinar robôs. A partir destas motivações, o desenvolvimento de ANN inspirou-se na estrutura e funcionamento do cérebro humano para a aquisição de conhecimento.

A procura por modelos computacionais ou matemáticos do sistema nervoso teve início na mesma época em que foram desenvolvidos os primeiros computadores, na década de 1940. Como já referido McCulloch e Pits (1943), propuseram um modelo matemático de neurónios artificiais, em que os neurónios executavam funções lógicas simples e cada um podia executar uma função diferente (McCulloch & Pits, 1943). Ao longo dos anos, foram realizados diversos estudos para compreender o cérebro e utilizar o conhecimento obtido para desenvolver sistemas de aprendizagem biologicamente aceitáveis. Desta forma, foi possível desenvolver ANN baseadas em modelos abstratos do funcionamento do cérebro.

As ANN são sistemas computacionais distribuídos compostos por unidades de processamento simples e densamente interconectadas. Estas unidades são conhecidas como neurónios artificiais que computam funções matemáticas. As unidades são dispostas em uma ou mais camadas e interligadas por um grande número de conexões (Faceli et al., 2011). Na maioria das arquiteturas, essas conexões, que simulam sinapses biológicas, possuem pesos associados, que ponderam a entrada recebida por cada neurónio da rede. Os pesos têm os seus valores ajustados no processo de aprendizagem e codificam o conhecimento adquirido pela rede (Braga et al., 2000). O neurónio é a unidade de processamento fundamental de uma ANN (Haykin, 2009). O diagrama apresentado na Figura 4 mostra um modelo do neurónio artificial simplificado.

Através da observação da Figura 4 é possível perceber que cada terminal de entrada do neurónio recebe um valor (pesos), os valores recebidos são ponderados e combinados por uma função matemática f . A saída da função é a resposta do neurónio de entrada, e é definida pela aplicação de uma função de ativação. Esta função tem a tarefa de limitar a amplitude da resposta de um neurónio para um valor finito (Haykin, 2009). Numa ANN, os neurónios podem estar dispostos numa ou mais camadas. Quando são utilizadas duas ou mais camadas, um neurónio pode receber nos terminais de entrada valores de saída de neurónios da camada anterior e/ou enviar o valor de saída para terminais de entrada de neurónios da camada seguinte. Uma rede com mais de uma camada de neurónios recebe o nome de rede multicamada. Sendo que a camada que gera os valores é denominada de camada de saída, as restantes camadas são designadas por camadas intermediárias, escondidas ou ocultas.

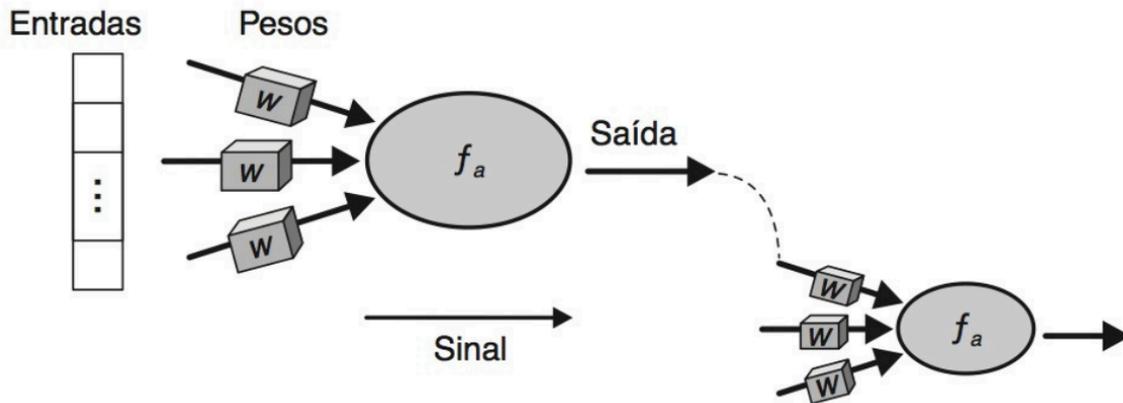


Figura 4 - Funcionamento do neurônio artificial (Faceli et al., 2011)

Na literatura têm sido propostos vários algoritmos para o ajuste de parâmetros de uma ANN. Este ajuste prende-se principalmente na definição dos valores dos pesos associados às conexões da rede que fazem com que o modelo obtenha o melhor desempenho. Diversos autores propuseram algoritmos de treino para ANN seguindo os paradigmas de aprendizagem supervisionada, não supervisionada e por reforço, pode-se destacar o algoritmo de correção de erro, competitivo e termodinâmico (Faceli et al., 2011).

3.2 Aprendizagem não-supervisionada

Enquanto nos modelos de aprendizagem supervisionada os algoritmos produzem uma previsão com base em informação recolhida previamente, na aprendizagem não-supervisionada são agrupadas amostras de acordo com uma métrica pré-especificada. Neste tipo de aprendizagem, os algoritmos pesquisam por padrões em conjuntos de dados que não possuem etiquetas (Libbrecht & Noble, 2015). A ausência de etiquetas, estas que representam o comportamento desejado para o modelo, significam a ausência de um ponto de referência sólido para avaliar a qualidade do modelo. Uma vez que não há nenhum resultado esperado, a categorização é feita de acordo com a classificação definida pelo algoritmo, este que procura padrões nos conjuntos de dados. O principal objetivo dos algoritmos de aprendizagem não-supervisionada é segmentar os dados em *clusters* ou grupos característicos. Esta segmentação é feita através da identificação padrões que se repetem entre os dados ou semelhanças, que permitem o agrupamento dos dados consoante as características apresentadas (Hurwitz & Kirsch,

2018). De seguida são apresentados dois algoritmos que exemplificam o funcionamento da aprendizagem não-supervisionada.

3.2.1 Clustering

A análise de *clusters* é o estudo formal de algoritmos e métodos para agrupar, ou classificar, objetos. Um objeto é descrito ou por um conjunto de medidas ou por relações entre o objeto e outros objetos. A técnica de *clustering* não utiliza dados previamente etiquetados, o objetivo desta técnica é agrupar os dados de forma que os objetos pertencentes a cada *cluster* compartilhem determinada característica ou propriedade relevante para o domínio do problema em estudo (Jain & Dubes, 1988). Embora a ideia do que constitui um *cluster* seja intuitiva (agrupar objetos semelhantes) não existe uma definição única e precisa para este conceito, existindo uma grande variedade de definições na literatura. Cada definição de *cluster* resulta num critério de agrupamento que, de um modo genérico, é a forma de selecionar um modelo que melhor se adapte a determinado conjunto de dados (Estivill-Castro, 2002).

3.2.2 K-Means

O objectivo-chave de um algoritmo *K-means* é organizar os dados em clusters de tal modo que haja elevada semelhança intra-cluster e baixa semelhança inter-cluster. Um item apenas pertencerá a um agrupamento, não a vários, ou seja, gera um número específico e não hierárquico clusters.

O algoritmo *K-means* utiliza a estratégia de dividir e conquistar, e é um exemplo clássico de um algoritmo de maximização de expectativas. Os algoritmos são constituídos por duas etapas: a primeira etapa é conhecida como expectativa e é utilizada para encontrar o ponto esperado associado a um cluster; e a segunda etapa é conhecida como maximização e é utilizada para melhorar a estimativa do cluster, utilizando o conhecimento da primeira etapa. As duas etapas são processadas repetidamente até se alcançar a convergência. O algoritmo *K-means* pode ser concebido para a distância Euclidiana (equação 3.2.2.1).

$$d = \sqrt{\sum_{i=1}^N (X_i - Y_i)^2} \quad (3.2.2.1)$$

3.3 Aprendizagem por reforço

A aprendizagem por reforço é um modelo de aprendizagem comportamental. O algoritmo recebe *feedback* da análise dos dados para que o agente seja orientado para a obtenção do melhor resultado. Este tipo de aprendizagem difere de outros tipos de aprendizagem porque o sistema não é treinado com o conjunto de dados da amostra. Em vez disso, o sistema aprende através de tentativa e erro. Portanto, uma sequência de decisões bem-sucedidas resultará no "reforço" do processo, uma vez que estas decisões resolvem da melhor forma o problema em questão. Uma das aplicações mais comuns da aprendizagem de reforço é na robótica ou na aprendizagem de um jogo (Hurwitz & Kirsch, 2018). De um modo geral, o agente deve aprender a escolher ações que alteram o estado do seu ambiente e é utilizada uma função de recompensa cumulativa para definir a qualidade de uma dada sequência de ações (Mitchell, 1997). A Figura 5 exemplifica o funcionamento da interação entre um agente e o ambiente que o rodeia. Sendo possível inferir que o agente se encontra inserido num ambiente descrito por um conjunto de estados possíveis E , e pode realizar qualquer ação de um conjunto de ações possíveis, a . Cada vez que é realizada uma ação a , o agente recebe um valor de recompensa r , que indica o valor imediato desta transição de estado-ação. Isto produz uma sequência de estados E_i , ações a_i , e recompensas imediatas r_i , como mostra a Figura 5. A tarefa do agente é aprender com a recompensa indireta retardada, e escolher sequências de ações que produzam a maior recompensa cumulativa (Mitchell, 1997). Ou seja, como resultado é esperada a aprendizagem de uma estratégia que determina as ações a serem tomadas na realização de uma tarefa, com uma probabilidade reduzida de ocorrência de falhas.

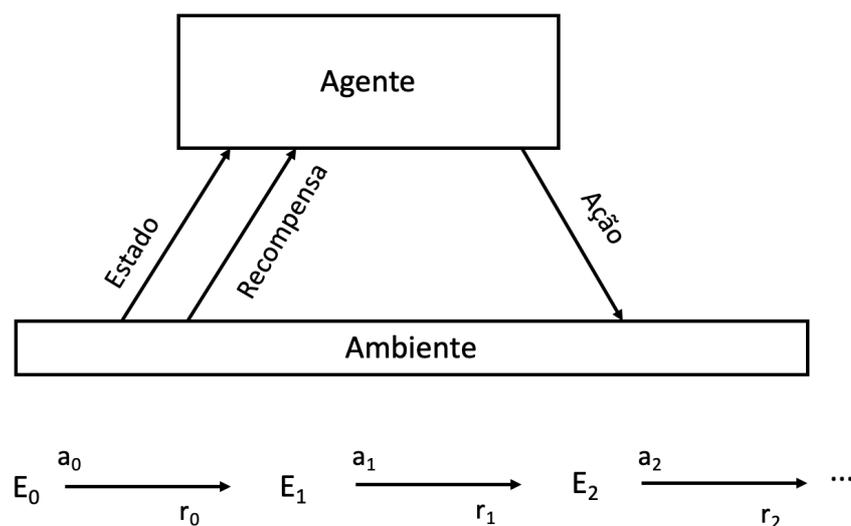


Figura 5 - Interação entre um agente e o seu ambiente (Adaptado de Mitchell, 1997)

3.4 Ferramentas disponíveis em Python para ML

A linguagem de programação *Python* é uma das linguagens mais populares para computação científica. Graças à sua natureza interativa de alto nível e ao ecossistema para o desenvolvimento de bibliotecas científicas, é uma escolha interessante para o desenvolvimento algorítmico e análise exploratória de dados (Pedregosa et al., 2012). Atualmente existem um número elevado de bibliotecas de código-fonte aberto disponíveis que visam facilitar a construção de modelos de ML. A linguagem *Python* fornece não só, pacotes matemáticos e funcionalidades científicas essenciais para realizar o pré-processamento e transformação de dados, como também, pacotes que fornecem os algoritmos e funcionalidades de ML necessários a ser aplicados a um conjunto de dados. É esta abundância de bibliotecas e estruturas que torna o *Python* uma escolha popular, uma vez que facilitam a codificação e poupam tempo de desenvolvimento.

Das ferramentas disponíveis salienta-se a biblioteca *scikit-learn* que contém implementadas uma grande variedade de algoritmos de classificação, bem como métricas de avaliação do desempenho dos modelos (Pedregosa et al., 2012). Para além desta, existem pelo menos quatro bibliotecas chave que são amplamente utilizadas para análise de dados: *NumPy*, *Pandas*, *SciPy* e *Matplotlib*. A biblioteca *NumPy* fornece um objeto de matriz multidimensional de alto desempenho, e ferramentas para trabalhar com estas matrizes. Já a biblioteca *Pandas* fornece estruturas de dados rápidas, flexíveis e expressivas, concebidas para trabalhar com dados relacionais ou etiquetados. A biblioteca *SciPy* suplementa a biblioteca *NumPy* e é constituída por uma variedade de módulos-chave para a ciência e engenharia de alto nível. E, por fim a biblioteca *Matplotlib* apresenta diversas funções que permitem a visualização dos dados e a análise de resultados (Pedregosa et al., 2012).

4. DELIRIUM

O *delirium* é uma síndrome comum e potencialmente evitável em doentes mais idosos hospitalizados, estando associado a elevadas taxas de mortalidade. Esta síndrome pode resultar em estadias hospitalares mais longas, declínio funcional, desenvolvimento de demência ou declínio cognitivo persistente o que pode levar a um aumento nos custos de saúde. Para além disso, pode também causar eventos adversos após a hospitalização, incluindo limitações funcionais duradouras, para além da perda de qualidade de vida para o paciente e para os prestadores de cuidados (Varallo et al., 2021).

Embora em alguns casos, o *delirium* possa ser causado por um único medicamento ou doença subjacente, na maioria dos casos esta síndrome surge como o resultado da ação combinada de fatores predisponentes e precipitantes. Sendo considerada uma condição multifatorial, que envolve a inter-relação entre a vulnerabilidade do indivíduo ao *delirium* no momento da admissão hospitalar e fatores precipitantes que podem surgir durante a hospitalização. Nesta perspetiva, os pacientes considerados vulneráveis (por exemplo, aqueles com demência ou uma doença subjacente grave) podem experimentar *delirium* devido à utilização de uma única dose de um fármaco com o intuito de ajudar na recuperação de determinada doença. Em contraste, os pacientes resistentes ao desenvolvimento do *delirium* podem apresentar esta condição após uma série de intervenções médicas, tais como anestesia geral, cirurgia, privação de sono, imobilização e uso de múltiplos fármacos psicoativos (Inouye, 2000; Varallo et al., 2021). Posto isto, nos pontos seguintes serão abordados aspetos como a prevalência, fatores de risco e instrumentos de rastreio e diagnóstico do *delirium*.

4.1 Prevalência

A população mundial está a envelhecer e todos os países do mundo estão a assistir a um crescimento no número e na proporção de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (ONU, 2021). No entanto, à medida que a esperança média de vida aumenta, a prevalência de doenças crónicas também cresce, o que implica um incremento das necessidades de cuidados hospitalares quando comparados com os indivíduos mais jovens. O *delirium* é uma síndrome neuropsiquiátrica que se manifesta frequentemente em condições de doença aguda, e com maior prevalência entre os indivíduos mais velhos hospitalizados e pode variar em função das características dos indivíduos, do ambiente dos cuidados e da sensibilidade do método de deteção (American Psychiatric Association, 2013; Pérez-Ros & Martínez-Arnau, 2019).

Em Portugal, não se conhece a prevalência exata de *delirium*, porém presume-se que se assemelhe à dos dados existentes internacionalmente (Prayce, Quaresma, & Neto, 2018). A prevalência de *delirium* pode divergir consoante o ambiente onde se encontra o paciente. Esta síndrome pode ocorrer em residentes em lares, doentes em fim de vida, doentes hospitalizados, doentes pós-cirúrgicos, doentes admitidos na UCI ou SU. No caso de pacientes em cuidados continuados, a prevalência relatada varia entre 15% e 70%, sendo que o *delirium* hiperativo é detetado mais frequentemente, uma vez que os sintomas são mais fáceis de identificar (Hosker & Ward, 2017; Pérez-Ros & Martínez-Arnau, 2019). Como o *delirium* hipoativo é dominado por sintomas como sonolência e inatividade, pode passar despercebido (Hosker & Ward, 2017), e o facto de algumas pessoas experimentarem uma mistura de ambos os subtipos pode afetar o diagnóstico (Desforges & Lipowski, 1989).

Segundo os dados apresentados na revisão bibliográfica de Pérez-Ros & Martínez-Arnau (2019), a prevalência do *delirium* em doentes em fim de vida aproxima-se dos 85% em ambientes de cuidados paliativos. Já em doentes hospitalizados mais idosos, o *delirium* apresenta-se com uma prevalência aproximada de 27%. Em doentes pós-cirúrgicos, a síndrome está condicionada ao tipo de cirurgia, à anestesia e aos procedimentos utilizados. Por exemplo, otorrinolaringologia e cirurgia geral apresentam menor risco, com uma prevalência de 12% e 13%, respetivamente, enquanto a prevalência de *delirium* em pacientes submetidos a cirurgia aórtica, abdominal, ou cardíaca é mais elevada, com valores de 29%, 50%, e 51%, respetivamente. Na UCI, a prevalência varia entre 31% e 35%, sendo mais elevada em doentes submetidos a ventilação mecânica e com comorbilidades podendo chegar até aos 80%. A maioria dos estudos, tanto de idosos hospitalizados como institucionalizados, mostra uma forte associação entre demência e *delirium*, tendo os dados demonstrado uma relação diretamente proporcional ao grau de demência. Havendo a probabilidade de o *delirium* aumentar 45% no caso de pacientes com demências moderadas e 58% em demências graves (Pérez-Ros & Martínez-Arnau, 2019).

A prevalência de *delirium* na comunidade em geral é baixa (1% a 2%) mas aumenta com a idade, subindo para 14% entre os indivíduos com mais de 85 anos de idade. Já nos indivíduos mais idosos, que se encontrem no SU, a prevalência pode variar entre os 10% e 30% (American Psychiatric Association, 2013). O *delirium* em contexto de SU é um problema altamente prevalente que normalmente passa despercebido aos prestadores de cuidados de saúde. Além disso, o início de um episódio de *delirium* em SU pode estar associado a um aumento da morbilidade e mortalidade (Pérez-Ros & Martínez-Arnau, 2019). A ocorrência de novos casos de *delirium* durante a hospitalização de pessoas mais velhas varia entre 6 e 56%; enquanto a prevalência de *delirium* no momento da admissão de pessoas mais velhas varia entre 14 e 24%. Além disso, com o avanço da idade da população, esta síndrome constitui uma

preocupação de saúde pública, uma vez que tende a aumentar no futuro (Inouye, 2000; Varallo et al., 2021).

Por norma, a maioria dos indivíduos com *delirium* têm uma recuperação completa, pelo que o reconhecimento precoce e uma intervenção adequada, geralmente encurta a duração do *delirium*. Esta síndrome pode progredir para coma, convulsões ou morte, particularmente se a causa subjacente permanecer sem tratamento (Harrison et al., 2018). A mortalidade entre os indivíduos hospitalizados com *delirium* é elevada, e até 40% dos indivíduos com *delirium*, particularmente os que sofrem de doenças malignas ou tenham outras condições médicas subjacentes significativas, morrem no prazo de um ano após o diagnóstico (American Psychiatric Association, 2013).

4.2 Fatores de risco

Na literatura estão descritos diversos fatores de risco para o desenvolvimento de *delirium*, estando a maioria relacionados com o processo de admissão hospitalar. Além disso, está também documentado que o desenvolvimento de *delirium* em SU ou UCI é um fator preditor do aumento do tempo de internamento (Cano-escalera, Besga, & Graña, 2021; Han et al., 2011). Segundo vários estudos realizados é possível afirmar que a incidência do *delirium* na UCI pode variar desde valores baixos a muito altos dependendo das diferentes populações de doentes. Pode-se realçar que o *delirium* pós-operatório tem sido a complicação mais comum em pacientes mais velhos que foram submetidos a cirurgia (Ali et al., 2021; Robinson, Raeburn, Tran, Brenner, & Moss, 2011).

Os fatores de risco assumem diversas relevâncias dependendo das características individuais de cada doente, bem como do seu contexto patológico. A causa do *delirium* é quase sempre de origem multifatorial, dependente de determinados fatores (Cano-escalera et al., 2021). Estes fatores podem ser divididos em predisponentes, estando relacionados com o estado basal do doente e respetivas comorbilidades, e precipitantes, referentes ao contexto hospitalar do doente, nomeadamente doença aguda e respetivo tratamento. Alguns dos fatores predisponentes não são modificáveis, como por exemplo, idade, sexo, dependência, deficiência cognitiva pré-existente, doenças pré-existentes. Relativamente aos fatores modificáveis, estes podem ter origem nas condições ambientais do local onde se encontra o paciente, tais como ausência de luz do dia, a falta de noção temporal, impossibilidade de visitas (Ali et al., 2021; Cano-escalera et al., 2021). Ou por alteração da doença como por exemplo, sedação, aumento do tempo de internamento, febre, dor, entubação e cateteres (Ali et al., 2021). Estudos têm demonstrado que a proporção de pacientes que desenvolve *delirium* é diretamente proporcional ao número de fatores de risco presentes à admissão (Mittal et al., 2011). Além disso, foi

evidenciada, por diversos estudos, a relação entre *delirium* e a mortalidade durante e após o internamento, em qualquer tipologia (Inouye et al., 1990; Robinson, Raeburn, Tran, Brenner, & Moss, 2011; Siddiqi, House, & Holmes, 2006; Witlox et al., 2010).

4.2.1 Fatores predisponentes

O *delirium* partilha muitos dos seus fatores predisponentes com outras síndromes geriátricas, como quedas e incontinência. Isto mostra que os fatores predisponentes do *delirium* indicam a vulnerabilidade dos doentes geriátricos (Inouye et al., 2014; Meagher, MacLulich, & Laurila, 2008).

Os principais fatores predisponentes para *delirium*, identificados nas populações de doentes, incluem idade avançada, défice cognitivo, demência (Gross et al., 2012), fragilidade, comorbilidades, depressão ou outra doença psiquiátrica (K. Wilson, Broadhurst, Diver, Jackson, & Mottram, 2005), deficiência visual e auditiva (Inouye et al., 2014; Smith et al., 2017), consumo de álcool e estado nutricional deficiente (Velayati, Shariatpanahi, Shahbazi, & Shariatpanahi, 2019). Sabe-se que a demência é o fator predisponente mais prevalente no momento da hospitalização, uma vez que é capaz de aumentar em duas a cinco vezes a possibilidade do desenvolvimento de *delirium*, no entanto, qualquer doença crónica pode predispor o aparecimento do *delirium*.

Além disso, estudos de neuroimagem indicam que o risco de *delirium* pode ser superior em indivíduos com atrofia cerebral e/ou doença da substância branca (Nitchingham, Kumar, Shenkin, Ferguson, & Caplan, 2018). Bem como em doentes acima dos 65 anos que estejam em situação de pós-operatório (Hatano et al., 2013).

4.2.2 Fatores precipitantes

Os fatores precipitantes do *delirium* abrangem uma gama ampla de diferentes tipos de condições médicas em doentes internados (Nagari & Suresh Babu, 2019) incluindo, entre outros, doenças médicas agudas (como sepse, hipoglicemia, acidente vascular cerebral e insuficiência hepática), trauma (como fraturas ou traumatismo craniano), cirurgia, desidratação, problemas psicológicos, stress (Inouye et al., 2014; Wilson et al., 2020). Para além destes, assinalam-se também o uso de medicação psicoativa, imobilização física, algaliação ou alterações eletrolíticas (Inouye & Charpentier, 1996; Inouye et al., 2014; Lawlor et al., 2002). Sendo que, de entre os fatores precipitantes mencionados, o uso de medicação é considerado um fator extremamente habitual durante a hospitalização, originando até 40% dos casos. E, consequentemente, a ocorrência de *delirium* aumenta em proporção direta com o número de medicamentos

utilizados, devido à maior probabilidade de ocorrência de efeitos secundários para além das interações medicamentosas (Lôbo, Silva Filho, Lima, Ferriolli, & Moriguti, 2010).

O *delirium* está descrito como uma síndrome heterogénea, como tal, poderá estar presente mais do que um fator precipitante nos pacientes (Cirbus et al., 2019). É importante ressaltar que benzodiazepínicos, diidropiridínicos (bloqueadores dos canais de cálcio do tipo L normalmente usados no tratamento da hipertensão), anti-histamínicos e opióides podem representar um incremento no risco de *delirium* (Clegg & Young, 2011).

Segundo um estudo observacional realizado na Índia e publicado em 2019 verificou-se que dos 1582 pacientes da UCI a percentagem de doentes que desenvolveram *delirium* nas primeiras 72 horas de admissão foi de 25,7%, 52% dos doentes apresentaram o subtipo hipoativo e 48% apresentaram *delirium* hiperativo. Com este estudo concluíram que o principal fator de risco que contribuiu para o *delirium* foi o consumo de álcool. No que diz respeito aos fatores precipitantes, os mais comuns que resultaram em *delirium* estavam relacionados com os parâmetros metabólicos anormais (Nagari & Suresh Babu, 2019).

Na Tabela 2 são apresentados os fatores precipitantes de *delirium* considerados como as causas mais prováveis desta doença de acordo com vários autores (Inouye et al., 2014; Laurila, Laakkonen, Strandberg, & Tilvis, 2008; Nagari & Suresh Babu, 2019). Os fatores de precipitação do *delirium* foram classificados em toxinas, parâmetros metabólicos anormais, infeções e causas do SNC. Segundo o estudo realizado por Nagari, em 2019, de entre os parâmetros metabólicos, a uremia, a encefalopatia hepática e a hiponatremia contribuíram para a maioria dos casos de *delirium*. Nos doentes internados, para além dos resultados metabólicos anormais, vale a pena mencionar outros fatores importantes, tais como a polifarmácia (utilização de mais do que cinco drogas), o uso de drogas psicoativas e as restrições físicas a que os doentes estão sujeitos (Inouye et al., 2014).

Tabela 2 - Tabela resumo dos fatores considerados precipitantes para o *delirium* (Inouye et al., 2014; Laurila et al., 2008; Nagari & Suresh Babu, 2019)

Fatores Precipitantes	
Medicamentos	Medicamentos para o alcoolismo
	Tramadol
	Cortisona
	Medicamentos para Parkinson
	Medicamentos com propriedades anticolinérgicas

Fatores Precipitantes	
Condições Metabólicas	Hiponatremia (redução da concentração plasmática de sódio)
	Hiperglicemia (nível de glicose no sangue muito elevado)
	Hipoglicemia (nível de glicose no sangue muito baixo)
	Hipercarbia (aumento da pressão parcial de CO ₂ (PCO ₂) no sangue)
	Uremia (aumento da ureia no sangue)
	Encefalopatia hepática (hiperamoniemia)
Procedimentos médicos/cirurgias	Cirurgia aórtica, abdominal, cardíaca
Infecções	Causas infecciosas sistêmicas
	Meningite/Encefalite
	Urinária
	Respiratória
Causas do SNC	Estados de hipoperfusão (baixa irrigação sanguínea)
	Encefalopatia hipertensiva
	Acidente vascular cerebral (AVC)
	Lesão de ocupação do espaço intracraniano
	Convulsões
	Doença psiquiátrica
Vícios	Consumo de álcool
	Consumo de drogas

Segundo Francis (1996), a medicação pode ser responsável por cerca de 30% dos casos de *delirium*, estando implicado não só o tipo, mas também o número total de fármacos (Francis, 1996). Apesar de na sua maioria, poderem desencadear um episódio de *delirium*, algumas classes de medicamentos apresentam um maior risco, possivelmente por atuarem ao nível das vias patofisiológicas e dos neuromediadores, como os anticolinérgicos ou os antidopaminérgicos (Nagari & Suresh Babu, 2019). Assim, destacam-se os antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, opióides, corticosteroides, anticonvulsivantes e anti-histamínicos como classes de medicamentos com maior risco de desenvolvimento de *delirium* (Clegg & Young, 2011; Gaudreau, Gagnon, Harel, Roy, & Tremblay, 2005; Inouye et al., 2014).

4.3 Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico do *delirium* ainda não é bem conhecido, no entanto, pode ser explicado pelos mecanismos que comprometem a neurobiologia da atenção, a função cortical e subcortical e a neurotransmissão (Flacker & Lipsitz, 1999; Inouye, 2006; Maldonado, 2017; Mittal et al., 2011). O desenvolvimento de *delirium* pode também ser explicado pela existência de um espectro amplo de problemas clínicos quer sejam idosos ou não (van der Mast, 1998).

A disfunção neuronal, tem na sua origem fatores de risco, tais como: idade, nível de função cognitiva, doença grave e mau estado funcional, distúrbios metabólicos, e deficiências visuais e auditivas. Sabe-se que o processo de envelhecimento tem associadas alterações cerebrais, nomeadamente, alteração na proporção de neurotransmissores que regulam o stress, redução do fluxo sanguíneo cerebral, diminuição da densidade vascular, perda de neurónios e alteração ao nível dos sistemas de transdução do sinal intracelular. Por estes motivos, pessoas idosas são mais suscetíveis a desenvolverem *delirium* do que indivíduos jovens (Inouye & Charpentier, 1996; Martins & Fernandes, 2012).

De entre as principais hipóteses que visam explicar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia de *delirium*, destacam-se, as anomalias na síntese, libertação e inativação de neurotransmissores e a hipótese inflamatória.

Começando pela hipótese dos neurotransmissores, antes de mais é importante realçar que o correto funcionamento do sistema nervoso depende de uma comunicação adequada entre os neurónios. De um modo geral, este tipo de comunicação envolve sinais químicos que passam dos axónios para as dendrites que são transformados em sinais elétricos. Nos locais da célula responsáveis por receber os sinais, as dendrites estabelecem contactos com os axónios de outras células, cada um destes contactos está separado pela fenda sináptica, para onde são libertados os neurotransmissores. Estes transmissores químicos são armazenados nos terminais dos axónios, em pequenos sacos esféricos designados vesículas sinápticas que serão libertados para as junções sinápticas quando induzidas pela chegada de um potencial de ação (Webster, 2001). Isto significa que os neurotransmissores atuam como mediadores químicos na comunicação intercelular através da ativação de recetores específicos e mensageiros secundários nas células pós-sinápticas. E, embora exista uma grande variedade de neurotransmissores, estes podem classificar-se em monoaminas (como a acetilcolina e serotonina); em catecolaminas (como a dopamina, adrenalina e noradrenalina); e em aminoácidos (como o ácido gamma-aminobutírico (GABA)).

Como já referido anteriormente, o processo de envelhecimento está associado, não só a uma diminuição do volume de produção de acetilcolina, como também a perturbações na atividade do sistema

colinérgico de vários neurotransmissores. Pois, este sistema torna-se progressivamente deficitário, especialmente no caso da dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina e do GABA (Maldonado, 2017). Já há algum tempo que foi reconhecido que um déficit no sistema colinérgico poderia estar envolvido na fisiopatologia do *delirium* (Lipowski, 1991). Na verdade, a acetilcolina participa em vários processos neurofisiológicos cruciais a nível da consciência, atenção e função cognitiva. Este facto, implica que qualquer agressão que perturbe a cadeia oxidativa, como inflamação ou hipoxia, possa afetar a quantidade de acetilcolina disponível no cérebro e assim prejudicar os processos cognitivos (Lipowski, 1987; Lipowski, 1991; Meagher et al., 2008). Sabe-se que a síntese de acetilcolina envolve vários precursores, enzimas e recetores e qualquer disfunção nestes componentes leva a excogitar que a deficiência colinérgica poderá estar diretamente relacionada com o déficit cognitivo observado nos pacientes com *delirium* (Hshieh, Fong, Marcantonio, & Inouye, 2008). Já vários estudos demonstraram que quando são documentados níveis baixos de acetilcolina no plasma e líquido cefalorraquidiano a probabilidade de pertencer a um doente delirante aumenta. Por outro lado, níveis elevados de atividade anticolinérgica sérica têm sido associados a uma maior probabilidade de *delirium* entre doentes a receber medicação, bem como no *delirium* pós-operatório. Estes dados coincidem com a relação clínica observada entre o potencial anticolinérgico de um medicamento e os seus efeitos deliriosos (Maldonado, 2017).

Um outro neurotransmissor relacionado com a fisiopatologia do *delirium* é a dopamina. Este neurotransmissor desempenha um papel importante na atividade motora e funções cognitivas como a atenção, o pensamento e a perceção, sendo também muito relevante no desenvolvimento de sintomas psicóticos (van der Mast, 1998). A atividade dopaminérgica em excesso tem sido apontada como fator contribuinte para a síndrome do *delirium*. Postula-se que um aumento da dopamina extracelular possa fomentar a morte celular e causar sintomas psicóticos do *delirium*, talvez devido à sua influência reguladora na libertação de acetilcolina, que resulta geralmente numa diminuição dos níveis de acetilcolina. Este aumento da dopamina causa geralmente o aparecimento dos sintomas tais como aumento da atividade psicomotora, irritabilidade, agitação, perturbação, agressividade e psicose (Maldonado, 2008). De modo a mitigar os efeitos causados pela desregulação dos níveis de dopamina no organismo, utilizam-se bloqueadores da dopamina para o tratamento do *delirium* até que as causas subjacentes sejam melhoradas, uma vez que ajudam ao equilíbrio temporário das atividades colinérgicas e dopaminérgicas (Mittal et al., 2011). Os antagonistas da dopamina (por exemplo, agentes antipsicóticos) diminuem eficazmente os sintomas do *delirium* anticolinérgico, porém os medicamentos dopaminérgicos (por exemplo, levodopa) são precipitantes reconhecidos do *delirium* (Trzepacz, 1999).

Ainda na temática da hipótese dos neurotransmissores, a serotonina também parece estar envolvida no decurso de comportamentos característicos do *delirium*. A serotonina é um neurotransmissor muito abundante no cérebro, e desempenha um papel importante em várias funções cerebrais, tais como a cognição, sono e atividade motora. A síntese e libertação normal de serotonina depende, entre outros, da disponibilidade do triptofano (Maldonado, 2008), um aminoácido essencial obtido através da alimentação. A ocorrência de desequilíbrios nos níveis de serotonina tem sido associada a uma variedade de distúrbios psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, distúrbios no humor ou psicoses. Na verdade, tanto o aumento como a diminuição da atividade serotoninérgica têm sido associados ao *delirium*. Mais especificamente, o aumento dos níveis de serotonina tem sido associado a indivíduos com encefalopatia hepática e em doentes que sofrem de *delirium* hipoativo. Já a medição de níveis baixos de serotonina, como ocorre na hipoxia, podem estar associados ao *delirium* hiperativo (Maldonado, 2008).

O sistema colinérgico é equilibrado pela atividade das monoaminas como a dopamina, noradrenalina e serotonina, estas que desempenham papéis importantes a nível motor e no ciclo sono-vigília, mediando as respostas fisiológicas aos estímulos. Estas respostas são moduladas pela via colinérgica, o que leva a concluir que o desenvolvimento do *delirium* muito provavelmente estará relacionado com a interação entre a via colinérgica e estas monoaminas (Hshieh et al., 2008). Assim, é de esperar que fármacos anticolinérgicos constituam fatores de risco, bem como outros fármacos que tenham também capacidade de ligação ao recetores muscarínicos (MacLulich et al., 2008).

A inflamação sistémica é uma característica associada a determinadas condições médicas e cirúrgicas que por vezes está também relacionada com o *delirium*, particularmente quando está envolvida a destruição e/ou infeção de tecidos (Cerejeira, Firmino, Vaz-Serra, & Mukaetova-Ladinska, 2010). Esta condição está muitas vezes ligada a ocorrências conhecidas por precipitar disfunções cognitivas, principalmente na população idosa, que inclui infeções, cancros e cirurgia. O *delirium* é um exemplo de declínio agudo na cognição, igualmente associado a estados inflamatórios agudos (Simone & Tan, 2011). Têm sido associadas várias condições relacionadas com o *delirium* que se caracterizam pela resposta inflamatória com libertação aguda de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea (Cerejeira et al., 2010). As células do sistema imunitário, como os neutrófilos e os macrófagos, comunicam através de citocinas, que são proteínas semelhantes a hormonas produzidas por células especializadas do sistema imunitário. As citocinas são importantes mediadores da resposta imunitária, que iniciam, perpetuam, ou desregulam a resposta, e podem ser classificadas em interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral, e fatores de crescimento transformadores. Algumas citocinas são consideradas pró-inflamatórias como a

IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e proteína C-reativa (PCR), e outras são anti-inflamatórias, como é o caso da IL-4, IL-10, e IL-13 (Simone & Tan, 2011).

Há provas convincentes de que a estimulação inflamatória induz a ativação de células parenquimatosas do cérebro, expressão de citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios no SNC. Estas alterações neuroinflamatórias induzem disfunções neuronais e sinápticas e subsequentes sintomas neurocomportamentais e cognitivos (Cerejeira et al., 2010; Simone & Tan, 2011). Acredita-se que a desregulação das citocinas seja o principal incitador da neurodegeneração e do subsequente comprometimento cognitivo no *delirium* que resulta da ativação de uma resposta inflamatória sistêmica (Simone & Tan, 2011).

De modo a compreender melhor o papel que a inflamação desempenha no *delirium*, os investigadores estudaram e mediram os níveis de marcadores inflamatórios em pacientes doentes. E, em 2007 foi publicado um estudo que visava examinar os padrões de expressão das citocinas pró e anti-inflamatórias em doentes idosos com e sem *delirium*, admitidos no hospital. E verificaram que em doentes com *delirium*, os níveis de IL-6 (53% vs. 31%) e IL-8 (45% vs. 22%) estavam acima do limite de deteção, em comparação com os doentes sem *delirium*. O que permitiu concluir que as citocinas pró-inflamatórias poderiam contribuir para a patogénese do *delirium* em doentes idosos hospitalizados (de Rooij, van Munster, Korevaar, & Levi, 2007). Curiosamente, também um outro estudo prospetivo de doentes idosos admitidos para a reparação cirúrgica aguda da fratura da anca, realizado em 2008, concluiu que os níveis periféricos de IL-6 e IL-8 foram igualmente elevados em doentes que desenvolveram *delirium*. Para além disso, também foi verificado que a IL-6 foi especificamente associada à forma hiperativa de *delirium*, enquanto a IL-8 foi mais elevada nos dias que antecederam o início de *delirium* (Van Munster et al., 2008). Para além das citocinas, também a PCR, que tem sido comumente utilizada como marcador de infeção, inflamação e lesão tecidual, pode estar implicada no desenvolvimento do *delirium* (De Morton et al., 2007). E para comprovar isso mesmo, em 2014 foi desenvolvido um estudo onde foi avaliada a relação entre a PCR e o *delirium*. Que, por conseguinte, concluiu a existência de uma associação entre a PCR elevada e o *delirium*, principalmente em doentes admitidos com doença músculo-esquelética. O que leva a excogitar que a PCR possa estar envolvida na génese do *delirium* no caso de doença músculo-esquelética, porém outros fatores ou processos podem ser mais importantes em doentes com patologias noutros grupos de diagnóstico (Ritchie, Newman, Leurent, & Sampson, 2014).

4.4 Instrumentos de rastreio e diagnóstico de *delirium*

A capacidade para avaliar o *delirium* é uma componente essencial na estratégia de avaliação do doente de modo a prevenir ou tratar a ocorrência desta perturbação. Estudos apontam que o diagnóstico precoce e uma abordagem adequada, estão associados a uma redução das taxas de morbilidade e mortalidade associadas ao *delirium* (Inouye et al., 2014; Mittal et al., 2011). Trata-se de um diagnóstico clínico realizado através de um histórico clínico e exames, complementados com uma avaliação cognitiva formal perante a suspeita de alteração cognitiva, e em caso positivo, a confirmação do diagnóstico de *delirium* através de um instrumento de diagnóstico validado (Bourgeois et al., 2014).

Como o *delirium* pode passar facilmente despercebido aos profissionais de saúde, especialmente em doentes internados em UCI e SU, torna-se importante o uso de ferramentas de rastreio que permitam detetar de forma mais precoce este distúrbio. Não só, pela possível melhoria na qualidade de vida dos pacientes, mas também pela possível contenção de custos relacionados com o tratamento dos doentes. Face a esta necessidade, têm vindo a ser desenvolvidas e validadas ferramentas de rastreio para esta perturbação, com o intuito de serem usadas na prática clínica diária (De & Wand, 2015).

Atualmente existem vários instrumentos validados de apoio ao diagnóstico do *delirium*, que foram adequados consoantes a tipologia de doentes envolvidos (Leonard et al., 2014). Assim, já existem mais de 30 instrumentos desenvolvidos e testados para a avaliação do *delirium* (Adamis, Sharma, Whelan, & MacDonald, 2010; Wong, Holroyd-Leduc, Simel, & Straus, 2010). Na Tabela 3 encontram-se reunidos alguns dos instrumentos usados mundialmente no rastreio e avaliação de *delirium* (De & Wand, 2015).

Tabela 3 - Lista das ferramentas para diagnóstico de delirium (De & Wand, 2015)

Ferramentas para deteção do <i>delirium</i>
Confusion Assessment Method (CAM)
Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)
Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)
Delirium Rating Scale (DRS)
Delirium Rating Scale, Revised (DRS-R-98)
Nursing Delirium Screening Checklist (NuDESC)
Delirium Detection Score (DDS)
Delirium Observation Screening Scale (DOSS)

Ferramentas para deteção do <i>delirium</i>
Digit Span Test (DST)
Single Question in Delirium (SQiD)
Delirium Symptom Interview (DSI)
NEECHAM Cofusion Scale
Brief CAM (bCAM)
Clinical Assessment of Confusion (CAC)
Delirium Diagnostic Tool-provisional (DDT-Pro)
<i>Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)</i>
Delirium triage screen (DTS)
Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)
Modified Richmond Agitation Sedation Scale (mRASS)
Simple Question for Easy Evaluation of Consciousness (SQUEEC)
Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)
The 4As Test (4AT)
Vigilance A Test

De seguida, serão explicadas as duas ferramentas de diagnóstico mais relevantes para este estudo. A RASS, pois foi a escala utilizada para auxiliar no diagnóstico de *delirium* dos indivíduos que se encontram no conjunto de dados deste projeto. E o CAM, pois segundo uma revisão sistemática publicada em 2016, dos instrumentos de diagnóstico identificados em contexto de SU, o CAM-ICU, foi o mais utilizado (Mariz et al., 2016).

4.4.1 *Richmond Agitation Sedation Scale*

A escala RASS é uma das escalas de avaliação mais completas, pois inclui medidas de avaliação tanto para agitação como para sedação. Tal como descrito na Tabela 4, é uma escala que varia de +4 a -5, na qual, a pontuação de RASS de 0 indica um doente calmo e desperto, as pontuações positivas (0 a +4) correspondem aos níveis de agitação enquanto as negativas (-1 a -5) representam os níveis de sedação. No caso de os pacientes não estarem espontaneamente em alerta, serão então chamados pelo nome, para estabelecerem contacto visual com o avaliador. A duração do contacto visual é medida e será atribuída uma classificação entre -1 e -3 consoante a resposta do doente. Se os pacientes não

respondessem à estimulação verbal, podem então ser estimulados fisicamente (ou seja, toque do ombro e/ou fricção esternal) e pontuados de acordo com a sua resposta como -4 ou -5 (Ely et al., 2003).

Tabela 4 - Escala RASS (Ely et al., 2003)

Pontuação	Classificação	Descrição
+4	Combativo	Combativo, violento, risco para a equipa
+3	Muito agitado	Conduta agressiva, remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
+2	Agitado	Movimentos despropositados frequentes, vigorosos ou agressivos
+1	Inquieto	Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos
0	Alerta e calmo	Alerta, calmo
-1	Sonolento	Adormecido, facilmente despertável, mantém contacto visual por mais de 10 segundos
-2	Sedação Leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contacto visual por menos de 10 segundos
-3	Sedação Moderada	Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contacto visual.
-4	Sedação Intensa	Sem resposta ao estímulo verbal, mas apresenta movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
-5	Não desperta	Sem resposta a estímulo verbal ou físico

4.4.2 *Confusion Assessment Method*

O CAM constitui uma ferramenta de diagnóstico de *delirium* publicada em 1990, originalmente desenvolvida a partir de uma revisão da literatura com o consenso de especialistas e validada com base nos critérios da 3ª edição do DSM (Inouye et al., 1990). Este tem sido o instrumento mais amplamente utilizado para identificar *delirium* (De & Wand, 2015).

Esta ferramenta foi desenhada com o objetivo de melhorar a identificação de *delirium*, permitindo a realização de um diagnóstico mais rápido e eficaz através de uma breve avaliação cognitiva. Desta forma, permitiu a redução da morbilidade e mortalidade desta condição devastadora, particularmente em pacientes idosos hospitalizados de alto risco. Além disso, o CAM apresentou-se não só como uma

ferramenta de diagnóstico padronizada como também como um meio de sistematização e registo de observações clínicas (Inouye et al., 1990).

O questionário resultante (ver anexo I) baseou-se em observações específicas relevantes para cada uma das nove características do *delirium*. As características clínicas identificadas para o desenvolvimento do CAM, estão incluídas nos critérios de diagnóstico DSM-III, e foram as seguintes: início agudo e curso flutuante, desatenção, pensamento desorganizado, alteração do nível de consciência, desorientação, perturbações da memória, perturbações de percepção, aumento ou diminuição da atividade psicomotora, e perturbação do ciclo sono-vigília (Inouye et al., 1990). O CAM já foi utilizado em mais de 4000 estudos publicados e traduzido em pelo menos 12 línguas, estando também adaptado para UCI e departamentos de emergência (Inouye et al., 2014). E, apesar da possibilidade do CAM identificar a presença ou ausência de *delirium* de uma forma rápida e fácil, não avalia a gravidade da condição (Mariz et al., 2016).

Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

O CAM-ICU foi adaptado do CAM para avaliar doentes adultos críticos para o *delirium* (Ely et al., 2001). Embora o CAM-ICU seja um algoritmo que se baseia na presença de quatro elementos característicos do *delirium*: início súbito, flutuação dos sintomas, inatenção e pensamento desorganizado ou alteração da consciência (Inouye et al., 1990) (ver anexo II), foi validado utilizando os critérios da quarta edição do DSM.

O CAM-ICU permite identificar o *delirium* em doentes críticos, principalmente doentes em ventilação mecânica. Utiliza métodos de avaliação não-verbal para avaliar as características importantes de *delirium*. A maioria dos questionários CAM-ICU são rapidamente realizados, não demorando geralmente mais do que alguns minutos. Este é o instrumento de diagnóstico melhor estudado e mais amplamente utilizado (Ely et al., 2001; Inouye et al., 1990; Nagari & Suresh Babu, 2019). Estudos indicam que o CAM e CAM-ICU são os dois melhores instrumentos diagnósticos de *delirium* atualmente disponíveis (Mittal et al., 2011).

5. PREPARAÇÃO E ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS DADOS

A análise das características presentes no conjunto de dados permite a descoberta, não só de padrões e tendências que podem fornecer informações valiosas, como também pode facilitar a compreensão do processo que gerou determinado resultado. O propósito desta análise é extrair, contextualizar e organizar a informação, para assim gerar novas hipóteses ou modelos que permitam a resolução do problema (Kuhn & Johnson, 2020). Para além disso, este estudo possibilita a definição das possíveis técnicas a serem utilizadas e os procedimentos a serem adotados. Neste sentido, no presente capítulo serão descritas as principais características de cada variável, assim como a sua relação, previamente documentada em artigos e livros científicos, com a síndrome do *delirium*. Para além disso, a informação recolhida será apresentada em formato tabular, uma vez que este formato permite organizar e sintetizar a informação de forma inteligível.

Uma das etapas mais importantes, para o desenvolvimento de modelos preditivos passa pelo tratamento da base de dados. Este processo é importante na medida em que permite que não sejam incluídos valores errados, valores omissos e variáveis inócuas, valores estes que podem comprometer a precisão das previsões (Rahm & Do, 2000).

Para o desenvolvimento desta dissertação foi utilizada uma base de dados composta por 511 registos e 124 variáveis, englobando informação relativa a utentes do SU de um hospital português recolhida entre o ano de 2014 e 2016. Neste conjunto de dados encontravam-se informações como: idade, tempo de permanência na unidade de urgência, análises clínicas (glicose, ureia, creatinina, PCR), gasometria (pH sanguíneo, pressão parcial de oxigénio (PO_2), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2), bicarbonato (HCO_3)), e a medicação habitual dos pacientes, esta selecionada de acordo com os resultados da evidência científica no desenvolvimento do *delirium*. Nos subcapítulos seguintes serão explicados os passos executados na preparação deste conjunto de dados.

5.1 Preparação e recolha de dados

Num projeto de modelação preditiva, os algoritmos de ML aprendem um mapeamento que permite prever, através das variáveis de entrada, uma resposta. Neste tipo de modelação estão envolvidos os chamados dados estruturados, ou seja, dados tal como aparecem numa folha de cálculo ou numa matriz, com linhas de exemplos e colunas de características para cada exemplo. Sendo também bastante comum, que nestes conjuntos de dados, as variáveis apresentem diferentes tipos de dados. Algumas variáveis podem ser numéricas, tais como números inteiros, decimais, posições ou percentagens. Já

outras podem ser categóricas como nomes, categorias ou siglas, ou ainda binárias, representadas com 0 e 1 ou Verdadeiro e Falso. O problema, desta variedade nos tipos de dados centra-se no facto de os algoritmos de ML no seu núcleo funcionarem com base em dados numéricos. Por esse motivo, é necessária a transformação dos dados de modo a satisfazer este requisito dos algoritmos, tarefa que é vulgarmente conhecida como preparação ou pré-processamento de dados. As técnicas de pré-processamento de dados referem-se geralmente à adição, eliminação, ou transformação conjunto de dados de treino.

O primeiro passo efetuado neste conjunto de dados consistiu numa análise gráfica que permitiu não só verificar a tipologia dos dados, como também avaliar a quantidade de valores omissos presentes nos dados. De seguida, foram estudadas as informações contidas em cada coluna e, após este estudo inicial verificou-se que a quantidade de valores omissos era superior à dos valores presentes pelo que se resolveu proceder a uma recolha de dados manual diretamente do sistema informático do hospital. Um outro problema encontrado, situou-se em algumas entradas na coluna da informação relativa à PCR, pois verificou-se que alguns valores apresentados na coluna da glicose e da PCR continham valores iguais, o que causou desconfiança da veracidade dos dados, pelo que também foi necessário retificar estes valores através da recolha manual no sistema informático do hospital. Durante o período de recolha, constatou-se que alguns valores seriam impossíveis de recolher, pois não constavam no sistema. Devido a esta situação, decidiu-se eliminar as linhas cuja informação foi impossível de obter. Foi tomada esta decisão, pois, após uma análise de peritos desta área, conclui-se que poderia não fazer sentido preencher as lacunas nos dados com médias de outros indivíduos, uma vez que estes dados poderiam de alguma forma induzir em erro o modelo de previsão.

Ainda durante a fase de recolha de dados, constatou-se que poderia ser relevante adicionar dados relativos ao consumo de álcool, bem como informação relativa a cinco medicamentos, nomeadamente, sertralina, tramadol, clonidina, mexazolam e lorazepam. No final desta recolha, conseguiu-se um conjunto de dados sem valores omissos.

5.2 Limpeza dos dados

É bastante comum que as bases de dados contenham dados em falta ou até dados incorretos. A identificação destes problemas é um ponto crucial para a modelação de um sistema preditivo. A limpeza dos dados refere-se à identificação e correção de erros no conjunto de dados (Rahm & Do, 2000). Como tal, nos pontos seguintes serão descritos os passos efetuados para a resolução deste problema.

5.2.1 Identificação de colunas com dados redundantes

Numa base de dados é bastante comum a existência de informação repetida. E, neste caso, o armazenamento de informação repetida também se verificou. Neste sentido, foram estudadas as diversas colunas e excluídas aquelas que apresentaram dados redundantes. Começou-se por eliminar as colunas geradas a partir da coluna 'Proveniência', sendo elas a variável 'casa', 'lar', 'Intra-Hospitalar', 'Inter-Hospitalar'. A coluna referente ao local de proveniência do SU ('Local_SU') apresentou o mesmo problema da anterior, pelo que as variáveis 'UDC1', 'UDC2', Unidade Cuidados Intermédios (UCISU) e Ambulatório ('AMBUL') também foram descartadas. Do mesmo modo se procedeu com a informação relativa à variável do grupo de diagnóstico ('Grupo_Diagn') para as variáveis 'Neurológico', 'Cardiovascular', 'Gastrointestinal', 'Respiratório', 'Geniturinário', 'Musculosquelético', 'Toxicidade de Drogas', 'Outro' e 'Hemato-Oncológico'. Foram excluídas as colunas referentes à informação que levou ao resultado para os critérios *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), nomeadamente as variáveis, 'Freq_Resp', 'Freq_Card', 'Temp_Corporal' e 'Cont_Leucócitos', bem como a coluna SIRS_2' que continha informação já presente na coluna SIRS. Da mesma maneira, também as colunas 'ACO', 'AC1', 'AC2_3', 'AC_mais_q_3', 'AC_1_todos' e 'AC_2_3_todos' foram descartadas, pois para além de não se ter entendido a razão da sua existência continham 421 valores omissos. Para além destas, o mesmo sucedeu às colunas 'Falta_atenção_auditiva', 'Falta_atenção_visual', 'RASS_2' e 'RASS_3', pois tratavam-se de colunas auxiliares utilizadas para a obtenção do diagnóstico do *delirium*. A coluna 'resulta_hipo_hiper', foi também descartada, pois a informação contida é a mesma que a informação apresentada pela coluna 'Delirium', com a diferença que especificava o tipo de *delirium* ocorrido em cada indivíduo. Tendo-se mantido apenas a coluna 'Delirium', esta que contém os resultados relativos à presença ou não de *delirium* no indivíduo.

Ainda dentro desta temática, procedeu-se ao arranjo da coluna 'Interna_Dias', devido ao facto de esta coluna e a 'Interna_Horas' representarem o mesmo tipo de informação, mas em unidades de medida diferentes. Então, optou-se por colocar a informação contida nas duas colunas apenas numa e fez-se a conversão das horas para dias (1 hora corresponde a 0,0417 dias).

5.2.2 Identificação de colunas com valores únicos

As colunas que apresentam um único valor para todas as linhas não contêm qualquer informação relevante para o processo de modelação e podem também causar erros ou resultados inesperados. Estas colunas referem-se a preditores de variação zero, porque não há variação de valores na variável. É possível detetar linhas com esta propriedade usando a função *unique* da biblioteca *NumPy* que devolve

o número de valores únicos de cada coluna. A Tabela 5, exibe o conjunto de variáveis e a respetiva de contagem de categorias, sendo possível verificar que todas as variáveis expostas possuem apenas um valor. Isto significa que as variáveis contêm o mesmo valor para todas as entradas. E, por este motivo, estas quatro variáveis foram eliminadas do conjunto de dados.

Tabela 5 – Resultado da contagem de colunas com valores únicos

Coluna	Resultado
'Anticolinerg_Central'	1
'Relaxante_Musc'	1
'Alverine'	1
'Codeine'	1

Após a verificação das colunas que não apresentavam variação nos valores, constatou-se que as colunas: 'Antihistamínico', 'Antidepressivo', 'Antipsicótico', 'Antiespasmódicos_GInt', 'Antiespasmódico_GUrin', 'Antihemético', 'Analgésico' e 'Antiepiléptico', não continham a informação correta relativa aos medicamentos pertencentes a cada uma destas categorias, pelo que se decidiu eliminar estas colunas e manter as colunas dos diferentes medicamentos.

5.2.3 Identificação de colunas inócuas

Por vezes torna-se útil a utilização de identificadores para o reconhecimento de determinada entrada no conjunto de dados. Porém, para este modelo de previsão, a informação contida nas variáveis de identificação, não se demonstra relevante, uma vez que o resultado não depende destes valores. Por este motivo, as colunas com informações relativas à identificação do indivíduo no sistema informático, como o caso das colunas 'Id_App' e 'N.ºProc' foram também excluídas.

5.2.4 Exclusão da variável 'Obito'

A variável 'Obito' contém informação relativa à data de óbito de determinado indivíduo, ocorrida durante o período de recolha dos dados. A informação desta coluna encontra-se apresentada em formato de data (dd/mm/aa), para o caso de ter ocorrido o óbito, e o valor 'NULL' para o evento oposto. De modo a retirar os valores nulos apresentados por esta variável, esta informação foi codificada com o valor 1 para o caso de ter uma data de óbito e com o valor 0, caso contrário.

A data da morte do indivíduo é uma informação relevante para a avaliar a taxa de mortalidade no *delirium*. No entanto, os dados relativos à data da morte apenas indicam se o indivíduo sucumbiu, havendo uma lacuna na relação entre a ocorrência da morte e o desenvolvimento do *delirium*. Por este motivo, esta variável não poderá constar no conjunto de variáveis para a modelação, uma vez que pode induzir em erro o modelo de previsão, para além disso, não faz sentido prever o *delirium* num indivíduo já falecido.

5.2.5 Identificação de linhas com dados duplicados e omissos

As linhas com dados duplicados podem ser enganadoras durante a avaliação do modelo. Por isso, a remoção de dados duplicados será um passo importante para garantir que os dados possam ser utilizados com precisão. Uma linha duplicada é uma linha que apresenta exatamente os mesmos valores numa outra linha pela mesma ordem. A função *duplicated* da biblioteca *Pandas* reporta se determinada linha está ou não duplicada. Marcando como 'Falso' as linhas que não estão duplicadas ou como 'Verdadeiro' as linhas que se apresentem duplicadas. Após a execução da função referida anteriormente a esta base de dados não se verificou a existência de linhas com informação duplicada.

Os dados podem ter valores em falta por uma série de razões, tais como, observações que não foram registadas ou dados perdidos. Por este motivo, o tratamento de dados em falta é importante, visto que muitos algoritmos de ML não suportam dados com valores em falta. Numa primeira fase foi necessário proceder à identificação das características identificadoras dos dados omissos. Após uma breve análise percebeu-se que os dados em falta estavam identificados com 'NA' e que os valores '0' correspondiam a valores binários, sendo, portanto, o valor '0' importante para a modelação. Assim, após a eliminação das colunas mencionadas nos pontos anteriores e a recolha para o rearranjo dos dados verificou-se com a função *isnull* da biblioteca *Pandas* que o conjunto de dados não apresenta nenhuma linhas com dados omissos.

Após este arranjo inicial, a base de dados resultante inclui informação relativa a 434 indivíduos e 54 variáveis. Sendo possível consultar o resultado deste arranjo da base de dados no Apêndice I, no qual é apresentada uma breve descrição e respetiva codificação, quando aplicável, de cada uma das variáveis incluídas nesta base de dados inicial.

5.3 Transformação dos dados

5.3.1 Agregação dos medicamentos por grupo farmacológico

A agregação das variáveis relativas aos medicamentos, vai permitir uma melhor organização dos dados, bem como uma diminuição das variáveis sem se perder qualquer informação. Neste sentido, foi realizada uma pesquisa para que se conseguisse efetuar a agregação dos medicamentos pelo respetivo grupo farmacológico pertencente. Nos pontos seguintes serão apresentados os diversos grupos farmacológicos bem como será dada uma contextualização do grupo farmacológico e o papel de cada substância ativa no *delirium*.

O uso de drogas tem sido associado ao desenvolvimento de *delirium* na população geriátrica e é também considerado um dos principais fatores de desencadeamento desta síndrome mais facilmente reversível (Alagiakrishnan & Wiens, 2004). O *delirium* induzido por drogas é comumente visto na prática médica, especialmente em ambientes hospitalares. A polifarmácia, a prescrição de fármacos delirogênicos, anticolinérgicos e potencialmente inadequados são fatores que contribuem para a ocorrência do distúrbio (Alagiakrishnan & Wiens, 2004; Varallo et al., 2021). Têm sido associados muitos medicamentos ao desenvolvimento do *delirium*, porém determinadas classes de medicamentos, expressas na Tabela 6, são mais comumente associadas como agentes causadores do *delirium*. Esta tabela classificativa foi construída de acordo com a classificação das substâncias ativas presentes no prontuário terapêutico disponibilizado pelo INFARMED.

Vários estudos demonstraram que o uso de medicamentos anticolinérgicos é um fator de risco precipitante comum. E, embora o *delirium* seja uma síndrome de origem multifatorial, estima-se que os medicamentos por si só possam representar cerca de 12% a 39% de todos os casos de *delirium* (Rudberg, Pompei, Foreman, Ross, & Cassel, 1997).

Tabela 6 - Lista de medicamentos considerados para o desenvolvimento de *delirium*

Grupo do fármaco		Classe do fármaco	Substância ativa
Analgésicos estupefacientes		Analgésicos opiáceos	Morfina Tramadol
Psicofármacos	Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Benzodiazepinas	Alprazolam Diazepam Lorazepam

Grupo do fármaco		Classe do fármaco	Substância ativa
			Mexazolam
	Antipsicóticos	Típicos (bloqueiam os recetores dopaminérgicos D2) e atípicos (bloqueiam os recetores dopaminérgicos D2 e os recetores serotoninérgicos 5HT2A)	Haloperidol Quetiapina Risperidona Paliperidona Iloperidona
	Antidepressores	Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS)	Fluvoxamina Paroxetina Sertralina
		Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN)	Venlafaxina
		Tricíclicos e afins	Trazodona Amitriptilina
	Antiácidos e antiulcerosos		Antagonistas dos recetores H2
Anticoagulantes		Antivitamínicos K	Varfarina
		Antiagregantes plaquetários	Dipiridamol
Antidislipídicos		Estatinas	Rosuvastatina Atorvastatina Pravastatina Sinvastatina Fluvastatina
Antiespasmódicos			Escopolamina
Antiespasmódico musculotrópico			Alverina
Anti-hipertensores		Bloqueadores da entrada do cálcio	Nifedipina
		Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	Captopril
		Depressores da atividade adrenérgica (Agonistas alfa 2 centrais)	Clonidina
		Diuréticos da ansa	Furosemida
Anti-histamínicos		Anti-histamínicos H1 sedativos	Hidroxizina

Grupo do fármaco	Classe do fármaco	Substância ativa
	Anti-histamínicos H1 não sedativos	Desloratadina
Antiparkinsonícos	Anticolinérgicos	Tri-hexifenidilo
Antitússicos e expetorantes	Antitússicos	Codeína
Cardiotónicos	Digitálicos	Digoxina
Corticosteroides	Glucocorticóides	Hidrocortisona Prednisolona
Disfunções geniturinárias	Incontinência urinária	Cloreto de tróspio

As variáveis representativas das substâncias ativas em estudo nesta dissertação traduzem a informação acerca do uso ou não de determinado medicamento como terapia habitual. Cada substância ativa apresentada na Tabela 6, apresenta-se codificada com a classificação de 'Ausente' significando que o indivíduo naquele momento não efetuava terapia farmacologia daquela substância ativa, já o valor 'Presente' é indicativo que o medicamento faz parte da medicação habitual do indivíduo. Esta informação pode ser consultada no Apêndice I.

Nos subcapítulos que se seguem serão abordadas as principais características de cada grupo farmacológico, assim como serão avaliados os principais efeitos secundários de cada substância ativa.

Analgésicos estupefacientes

Os analgésicos opiáceos, compostos naturais ou sintéticos, são a base no tratamento de dores agudas e certos tipos de dores crónicas. Clinicamente, esta família de medicamentos é reconhecida por proporcionar um alívio da dor (DiFazio, 1989).

De acordo com a informação disponibilizada pelo INFARMED, das reações adversas que os opiáceos apresentam destacam-se as tonturas, sedação, náuseas e vômitos e sudação. Para além destes, podem acontecer também euforia, disforia, estados confusionais, insónia, agitação, medo, alucinações, sonolência, incoordenação dos movimentos, alteração do humor, cefaleias, alterações da visão, miose, tremor, convulsões, aumento da pressão intracraniana (INFARMED, 2010b). Daqui, pode-se constatar que os opiáceos podem efetivamente desencadear sintomas característicos do *delirium*, em resultado das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas específicas. Por exemplo, o tramadol tem metabolitos com elevadas propriedades anticolinérgicas.

Na literatura, os estudos existentes que relacionam o uso de opiáceos e o desenvolvimento de *delirium* indiciam que ainda não existem dados suficientes que permitam retirar conclusões assertivas relativas ao uso deste tipo de drogas. Mesmo assim, foi realizada uma revisão sistemática que analisou a possibilidade de ocorrência de *delirium* devido a diferentes opiáceos. Esta revisão contrasta os resultados de seis estudos observacionais que foram classificados como estudos de qualidade média-baixa, ainda assim, com estes estudos foi possível concluir que o uso de tramadol estava associado a um risco acrescido de *delirium*, enquanto o uso de morfina, fentanil, oxicodona e codeína não. No entanto, os autores desta revisão, referem que não foram registados vários fatores importantes para a avaliação correta da influência dos opiáceos na síndrome de *delirium*, incluindo o nível de dor, a deficiência cognitiva e as comorbilidades dos pacientes. Defendem ainda que a dor neuropática pode ativar células de microglia e desta forma levar a um estado inflamatório. E como este estado está muitas vezes associado ao desenvolvimento de *delirium*, esta condição pode ter surgido devido à dor e não como resultado do uso de opiáceos (Swart, van der Zanden, Spies, de Rooij, & van Munster, 2017). Na Tabela 7 estão apresentadas as principais indicações terapêuticas, os efeitos secundários adjacentes às substâncias ativas estudadas neste grupo de fármacos e a quantidade de casos de *delirium* registados no conjunto de dados.

Tabela 7 - Opiáceos: indicações, efeitos adversos e distribuição de registos de *delirium*

Substância Ativa	Indicação	Efeitos adversos frequentes	Total de registos	<i>Delirium</i>
Tramadol	Tratamento da dor moderada a grave de carácter agudo e crónico	Vertigens; cefaleias; suores; visão turva; sonolência; agitação; ansiedade; nervosismo; insónia; tremor; (INFARMED, 2018f)	11	4
Morfina	Alívio da dor grave, intratável e pós-operatória	Confusão; insónias; alterações do pensamento; agitação; cefaleias; sonolência; (INFARMED, 2020g)	4	1
Total:			15	5

Tal como é possível verificar pelos resultados obtidos através da contagem de linhas para cada substância ativa, expressa na Tabela 7, esta classe de medicamentos apresenta um total de 15 registos.

No entanto, após o agrupamento dos fármacos verificou-se que um indivíduo apresentou os dois medicamentos, e nestes casos, apenas se contabilizou um, por esse motivo o conjunto de dados final apresenta 14 registos e destes, quatro indivíduos apresentam *delirium*. Tendo-se verificado a presença de *delirium* em 28,57% dos indivíduos pertencentes a este grupo farmacológico. Uma vez que este grupo farmacológico apresenta poucos registos (3,22%), pode significar que esta variável não se prove relevante para o modelo.

Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos

Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos são um grupo de fármacos que têm como principal indicação o tratamento das síndromes de ansiedade, e/ou a indução ou manutenção do sono (INFARMED, 2010b). Neste grupo estão incluídas as benzodiazepinas que são psicofármacos com efeitos depressores a nível do SNC. O seu consumo provoca efeitos ansiolíticos, relaxantes, anticonvulsivantes e hipnóticos, tendo como principais finalidades terapêuticas o tratamento da ansiedade e de insónias e epilepsia. Esta classe farmacológica apresentam um amplo espectro de atividade e trata-se de uma das mais prescritas em todo o mundo, sendo que Portugal apresenta um dos maiores níveis de utilização a nível europeu (INFARMED - Direção de informação e Planeamento Estratégico, 2017).

Relativamente ao mecanismo de ação, as benzodiazepinas, facilitam a ação do GABA, um neurotransmissor inibidor do SNC, sobre os seus recetores. Mais especificamente, os neurónios inibidores medulares e cerebrais utilizam principalmente o GABA como substância transmissora, esta que é responsável pela diminuição da excitabilidade das células-alvo através dos recetores GABA. O efeito desencadeado pela ligação do GABA aos recetores GABA_A promove a abertura do canal de cloro, o que promove a hiperpolarização neuronal e, desta forma, diminui a excitabilidade da célula-alvo (Lüllmann, Mohr, & Hein, 2018). As benzodiazepinas participam na modulação da função do GABA no entanto, a sua ação está condicionada pela quantidade de GABA que existe endogenamente. Por este motivo, os fármacos benzodiazepínicos, mesmo quando administrados em doses superiores às terapêuticas, apresentam baixa toxicidade e diminuída atividade depressora do SNC. No entanto, devido à sua elevada lipossolubilidade, estes medicamentos conseguem facilmente penetrar no SNS, e consequentemente, causar dependência (INFARMED, 2010b; Lüllmann et al., 2018).

As reações adversas causadas pelas benzodiazepinas que se observam com maior frequência são sonolência, incoordenação motora, alteração da memória a curto prazo, depressão, vertigem, confusão, alterações gastrintestinais, alterações visuais e irregularidades cardiovasculares (INFARMED, 2010b). E, na Tabela 8 estão reunidas as principais indicações e efeitos adversos mais frequentes das

benzodiazepinas, sendo elas as substâncias ativas batizadas como alprazolam, lorazepam diazepam e mexazolam. De um modo geral, as benzodiazepinas têm um uso muito difundido como sonífero, especialmente o alprazolam e o lorazepam. Já, os fármacos cuja indicação principal se prende com perturbações da ansiedade são alprazolam, lorazepam, mexazolam e diazepam. De salientar, que dos vários efeitos adversos causados por esta classe de medicamentos, existem alguns sintomas da síndrome do *delirium*, tais como a desorientação, agitação, agressividade e estado confusional.

Tabela 8 – Ansiolíticos: principais indicações, efeitos adversos e distribuição do *delirium*

Substância Ativa	Indicação	Efeitos adversos	Total de registos	<i>Delirium</i>
Alprazolam	Ansiedade; perturbações relacionadas com o pânico e fobias	Depressão; estado confusional; desorientação; ansiedade; nervosismo; sedação; sonolência; falhas de memória; cansaço; irritabilidade; ataques de raiva; pesadelos; alucinações (INFARMED, 2021a)	23	7
Lorazepam	Ansiedade; insónia devida à ansiedade	Inquietação; agitação; irritabilidade; agressividade; ilusão; ataques de raiva; pesadelos; alucinações; sedação; confusão; depressão; (INFARMED, 2010a)	42	19
Diazepam	Ansiedade; ansiedade associada a desordens psiquiátricas;	Sonolência; fala indistinta; cefaleias; tremor; tonturas; inquietação; agitação; irritabilidade; agressividade; ataques de raiva; pesadelos; alucinações; (INFARMED, 2014)	19	5
Mexazolam	Ansiedade associada ou não a estados psiconeuróticos	Redução do estado de alerta; confusão; fadiga; cefaleias; inquietação; agitação; irritabilidade; agressividade; ilusões; fúria; pesadelos; alucinações (MediBIAL – Produtos Médicos e Farmacêuticos, n.d.)	6	0
Total:			90	31

Nesta categoria de fármacos verifica-se um total de 90 entradas, no entanto destas, verificou-se que algumas pertenciam ao mesmo indivíduo, pelo que se ignoraram as linhas que apresentavam mais do que um medicamento, tendo-se verificado um total de 86 entradas, e destas, 29 correspondem a indivíduos com *delirium*. Assim, verificou-se a presença de *delirium* em 33,72% dos indivíduos pertencentes a este grupo farmacológico.

Antidepressivos

A depressão constitui um problema grave de saúde, podendo afetar os indivíduos a nível social, pessoal e profissional prejudicando a qualidade de vida e a produtividade. Esta patologia está associada a episódios de grande duração, altas taxas de cronicidade, recaídas e a elevada morbidade e mortalidade, uma vez que os pacientes com formas graves apresentam um risco de morte por suicídio (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). O tratamento de primeira linha, para a maioria dos doentes com depressão, consiste em medicação antidepressiva, psicoterapia ou uma combinação das duas (INFARMED, 2002). Os medicamentos antidepressivos têm demonstrado eficácia no alívio dos sintomas da perturbação depressiva do humor, quer se trate de depressão *major* ou de alteração distímica (INFARMED, 2010b). O seu desenvolvimento a partir da década de 1950 marcou uma das revoluções terapêuticas na área da saúde mental. De um modo geral, os antidepressivos interferem com a recaptção sináptica de um ou mais neurotransmissores, sendo a noradrenalina e a serotonina os mais relevantes no processo (INFARMED, 2002). Os antidepressivos são divididos em vários grupos, nomeadamente os ISRS, os ISRSN, os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores da monoamina oxidase e outros antidepressivos.

Antidepressivos Tricíclicos

Os ADT são assim denominados devido à estrutura química ser constituída por três anéis. São considerados antidepressivos de primeira geração e exibem vários graus de seletividade pelas bombas de recaptção de noradrenalina e serotonina. A ação antidepressiva dos ADT parece estar relacionada com o bloqueio da recaptção tanto da noradrenalina como da serotonina ao nível dos respetivos terminais nervosos, aumentando deste modo a concentração destes neurotransmissores na vizinhança dos recetores (INFARMED, 2019a). Verifica-se ainda o bloqueio de outros recetores que de certa forma podem explicar os efeitos adversos destes medicamentos. O bloqueio dos recetores H1 histaminérgicos está na origem da sedação, da mesma forma que o bloqueio dos recetores α 1-adrenérgicos justificam a

hipotensão ortostática. É ainda de referir que devido à inibição colinérgica, os ADT podem causar efeitos cognitivos, principalmente em doentes idosos, e em doses elevadas podem causar *delirium*. Os efeitos secundários mais comuns incluem: hipotensão ortostática, convulsão, visão turva, boca seca, tremores, taquicardia e hipotensão ortostática (INFARMED, 2019a; INFARMED & Ministério da Saúde, 2012).

De modo a facilitar a interpretação dos efeitos secundários mais comuns dos medicamentos desta categoria, foi construída a Tabela 9. Nesta tabela são descritas as principais indicações terapêuticas e os respetivos efeitos secundários para as substâncias ativas em estudo, a amitriptilina e a trazodona. Tendo-se registado um total de 18 indivíduos a utilizar medicamentos deste grupo farmacológico, e destes, 10 correspondem a indivíduos com *delirium*. Assim, verificou-se a presença de *delirium* em 55,55% dos indivíduos pertencentes a este grupo farmacológico.

Tabela 9 – ADT: indicações, efeitos secundários e distribuição de *delirium*

Substância Ativa	Indicação	Efeitos adversos	Total de registos	<i>Delirium</i>
Amitriptilina	Estado depressivo; depressão ansiosa	Confusão; insónia; <i>delirium</i> ; perturbações da concentração; desorientação; ilusões; alucinações; ansiedade; agitação; pesadelos; (INFARMED, 2019a)	7	3
Trazodona	Tratamento da depressão	Ideação suicida ou comportamento suicida; confusão; insónia; desorientação; mania; ansiedade; nervosismo; ilusão; agressividade; alucinações; pesadelos; inquietação; atenção diminuída; perturbações da memória; (INFARMED, 2020i)	11	7
Total:			18	10

Inibidores seletivos de recaptção da serotonina

Os ISRS são inibidores específicos que inibem a recaptção da serotonina pelo neurónio pré-sináptico, aumentando assim a neurotransmissão serotoninérgica. Esta classe de antidepressores potenciam seletivamente a atividade da serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)], através da inibição da bomba de recaptção da serotonina (recetores 5-HT) (Telles-Correia, Guerreiro, Oliveira, & Figueira, 2007). O primeiro fármaco da classe surgiu na década de 1980, a fluoxetina, seguida pela paroxetina, fluvoxamina, sertralina, escitalopram e citalopram (Souza, Wildner, Gazdzichi, & Nink, 2020). Todos estes fármacos, pertencentes a famílias químicas diferentes, têm em comum a capacidade de inibir seletivamente a recaptção de serotonina (Telles-Correia et al., 2007). Normalmente são prescritos em casos de depressão leve, moderada ou grave, ansiedade, fibromialgia, diabetes e outras doenças neuropáticas. Os efeitos adversos mais comuns dos ISRS são gastrointestinais, no entanto, também são relatados casos de ansiedade, confusão, perturbações da atenção, insónias, alucinações, sonolência, amnésia, entre outros. Na Tabela 10, estão sintetizadas, para cada substância ativa, as principais indicações terapêuticas assim como os respetivos efeitos adversos mais relevantes para este estudo e ainda, o número registado para cada substância ativa, tendo perfazido um total de 20 indivíduos utilizadores destes medicamentos, e destes, oito correspondentes a indivíduos com *delirium*. Tendo-se verificado a presença de *delirium* em 40% dos indivíduos pertencentes a este grupo farmacológico.

Tabela 10 - ISRS: indicação terapêutica, efeitos adversos e distribuição de *delirium*

Substância Ativa	Indicação	Efeitos adversos	Número de registos	<i>Delirium</i>
Fluvoxamina	Episódio depressivo <i>major</i> ; POC	Alucinação; estado confusional; agressividade; agitação; nervosismo; ansiedade; insónia; (INFARMED, 2021c)	4	2
Paroxetina	Episódio depressivo <i>major</i> ; POC; Pânico; Ansiedade; Stress pós-traumático.	Sonolência; insónia; agitação; sonhos estranhos (incluindo pesadelos); confusão; alucinações; dificuldade de concentração; tonturas; visão turva; distúrbios sensoriais;	3	1

Substância Ativa	Indicação	Efeitos adversos	Número de registos	<i>Delirium</i>
		perturbações de sono; ansiedade (INFARMED, 2021e)		
Sertralina	Episódio depressivo <i>major</i> ; Pânico; POC; Ansiedade social; Stress pós-traumático.	Depressão; pesadelos; ansiedade; agitação; nervosismo; alucinações; euforia; apatia; pensamentos anómalos; insónia; sonolência; perturbação na atenção; (INFARMED, 2020k)	13	5
Total:			20	8

Inibidores seletivos de recaptção da serotonina-noradrenalina

Os ISRSN aliviam a depressão ao afetar os mensageiros químicos utilizados para comunicar entre as células cerebrais. Tal como a maioria dos antidepressivos, os ISRSN bloqueiam a reabsorção da serotonina e noradrenalina no cérebro. Acredita-se que os ISRSN ajudam a tratar a depressão mantendo os níveis destes dois mensageiros químicos no cérebro. Fazem-no impedindo que a serotonina e a noradrenalina regressem às células que os libertaram (Stahl, Grady, Moret, & Briley, 2005).

O mecanismo da atividade antidepressiva da venlafaxina em seres humanos está relacionado com a potenciação da atividade neurotransmissora no SNC. Estudos pré-clínicos demonstraram que a venlafaxina e o seu metabolito principal, a O-desmetilvenlafaxina, são inibidores da recaptção neuronal da serotonina e da noradrenalina, sendo que a venlafaxina é também um inibidor fraco da recaptção da dopamina. A venlafaxina e o seu metabolito ativo reduzem a resposta b-adrenérgica, quer após a administração de dose única, quer crónica (INFARMED, 2021h). A venlafaxina tem como principais indicações terapêuticas a depressão e ansiedade generalizada. Os efeitos secundários mais comuns desta substância ativa são insónias, sonolência, tonturas, sedação, estado confusional, agitação, alucinações, apatia, nervosismo, hipertensão e irritabilidade (INFARMED, 2021h; INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). Para esta substância existem apenas cinco registos nos dados, sendo que três correspondem a indivíduos que desenvolveram *delirium*.

Após análise da quantidade de registos de substâncias ativas antidepressivas, verificou-se a existência de 43 linhas relativas aos diferentes medicamentos e, que destas, 39 correspondem a valores

não repetidos, ou seja, foram excluídas as entradas de indivíduos que utilizam mais do que um medicamento desta classe. Para além disso também se verificou que dos indivíduos mencionados anteriormente, 21 apresentam *delirium*, correspondendo a 53,85% dos indivíduos pertencentes a este grupo farmacológico.

Antipsicóticos

Atualmente, Portugal apresenta uma elevada prevalência de doenças mentais, onde se inclui a psicose, sendo esta uma causa importante de morbilidade com elevado impacto na sociedade. Com efeito, estas doenças do foro mental trazem repercussões na qualidade de vida dos doentes, uma vez que são doenças crónicas, de evolução variável e fortemente incapacitantes (Conselho Nacional da Saúde, 2019). A psicose é um sintoma de doença mental caracterizado como um distúrbio da perceção da realidade. Os transtornos psicóticos têm diversas etiologias, e cada uma delas exige uma abordagem de tratamento exclusiva. Os mais comuns incluem os transtornos de humor, psicose induzida por substâncias, demência, transtorno psicótico breve, transtorno delirante, transtorno esquizoafetivo e esquizofrenia (Brunton, Chabner, & Knollmann, 2011).

De forma a contornar a problemática da doença psicótica, tem-se estudado componentes farmacológicos com o intuito de atenuar ou controlar a sintomatologia. O desenvolvimento dos antipsicóticos tem uma história longa e também marcada por descobertas ocasionais. Em 1891, Paul Ehrlich descobriu que o azul-de-metileno, um derivado da fenotiazina, apresentava efeitos anti-maláricos. Mais tarde, em 1951, Laborit e Huguenard administraram fenotiazina alifática, a clorpromazina, aos pacientes pelos seus potenciais efeitos anestésicos durante a cirurgia. Pouco tempo depois, Hamon e Delay alargaram a utilização deste tratamento em doentes psiquiátricos e descobriram serendipitadamente a sua atividade antipsicótica (Shen, 1999). Esta descoberta marcou o início de uma era de novidade no tratamento das doenças mentais. A clorpromazina e os antipsicóticos que lhe seguiram durante a década de 1950, como a reserpina e o haloperidol, abriram caminho a uma espiral de conhecimento e inovação que se materializou numa nova conceção de saúde mental. A hipótese da hiperatividade da dopamina levou ao desenvolvimento desta classe terapêutica, atualmente conhecida como antipsicóticos típicos ou de primeira geração. Por sua vez, mais tarde com a contínua investigação, a estrutura base de alguns compostos foi alterada deixando de ser usada a fenotiazina, e passando a ser utilizados derivados de tioxantenos e butirofenonas, o que conduziu ao desenvolvimento de outros antipsicóticos conhecidos por atípicos ou de segunda geração, como a clozapina, risperidona, olanzapina, ou a quetiapina (Shen, 1999).

O mecanismo de ação exato é ainda desconhecido, mas pensa-se que este se deva ao antagonismo dos recetores dopaminérgicos, mais propriamente ao recetor D2, impedindo a libertação da dopamina, neurotransmissor associado à génese da psicose e de certos serotonérgicos, nomeadamente o 5-HT_{2A}, recetor que se localiza também nos núcleos da base e está associado a sintomas relacionados com a esquizofrenia (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012; Meltzer, 2013).

Os antipsicóticos podem ser classificados em dois grandes grupos: os típicos ou de primeira geração e os atípicos ou de segunda geração. Esta distinção tem por base essencialmente diferenças a nível dos efeitos adversos, no mecanismo de ação e a na afinidade aos recetores (Meltzer, 2013). No entanto, esta classificação nem sempre é muito clara, pois, de uma forma generalizada, é tida em consideração a afinidade para os recetores D2 e conseqüente risco de indução de efeitos extrapiramidais. Ora, os antipsicóticos típicos têm elevada afinidade para os recetores D2 e produzem efeitos extrapiramidais graves com maior frequência. Já os antipsicóticos atípicos são os que têm menor afinidade para os recetores D2, tendo menor probabilidade de causar efeitos extrapiramidais. Porém, recentemente foi desenvolvido um subgrupo de antipsicóticos que são simultaneamente antagonistas dos recetores da dopamina e dos da serotonina, pelo que a classificação suscita algumas dúvidas. Neste subgrupo incluem-se a risperidona, olanzapina, sertindol e clozapina (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012).

De um modo geral, a lista das reações adversas desta classe de medicamentos inclui tonturas, sonolência, agitação, estado de confusão entre outros (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). Dado que nesta classe de fármacos estão incluídas várias substâncias ativas, a Tabela 11, expõe não só as indicações mais comuns de cada substância ativa, como também as reações adversas mais relevantes, e ainda, a contagem de entradas para cada substância ativa no conjunto de dados.

Ainda dentro desta temática, é importante realçar que as psicoses relacionadas com o *delirium* e demência, particularmente a do tipo Alzheimer, partilham uma etiologia comum relacionada com uma deficiência na neurotransmissão colinérgica, e pode ser devida a propriedades anticolinérgicas dos medicamentos, perda neuronal relacionada com a idade ou com doenças ou ambos. Entre os pacientes idosos hospitalizados, o aumento das concentrações plasmáticas de medicamentos anticolinérgicos está diretamente associado ao aumento do risco de *delirium*. No entanto, ao contrário de pacientes com demência de Alzheimer, cujos sintomas psicóticos estão diretamente relacionados com a perda de neurónios colinérgicos e podem responder ao tratamento com acetilcolinesterase, o *delirium* pode ter inúmeros fatores precipitantes para além das propriedades anticolinérgicas associadas a medicamentos, sendo necessário um tratamento específico para além da remoção dos medicamentos anticolinérgicos

(Brunton et al., 2011). Todavia, os resultados de um estudo, publicado em 2013, indicam que os antipsicóticos atípicos podem ser eficazes e seguros no tratamento do *delirium*. Em particular, estudos comparativos com haloperidol mostraram que a eficácia dos antipsicóticos atípicos era semelhante à do haloperidol (Wang, Woo, & Bahk, 2013).

Para concluir, os medicamentos antipsicóticos atenuam alucinações e *delirium* em doentes com perturbações neuropsiquiátricas, particularmente esquizofrenia e doença bipolar, mas variam em eficácia e efeitos secundários. Os antipsicóticos são utilizados para o tratamento de muitas perturbações, porém com mais frequência para casos de depressão resistente ao tratamento, demência, distúrbios do espectro do autismo, distúrbios do desenvolvimento generalizado e distúrbios do sono (Meltzer, 2013).

Tabela 11 - Antipsicóticos: indicações, efeitos adversos e distribuição de *delirium*

Substância Ativa	Indicação	Efeitos adversos	Número de registos	<i>Delirium</i>
Haloperidol	Esquizofrenia; Tratamento de <i>delirium</i> ; mania, tiques	Agitação; insónia; perturbações psicóticas; depressão; estado de confusão; inquietude; tonturas; sonolência; tremor; (INFARMED, 2020d)	6	5
Quetiapina	Esquizofrenia; tratamento da perturbação bipolar;	Sonhos anormais; pesadelos; ideação suicida; comportamento suicida; tonturas; sonolência; (INFARMED, 2018c).	11	5
Risperidona	Esquizofrenia; episódios de mania;	Parkinsonismo; agitação; irritabilidade; ansiedade; distúrbios do sono; depressão; medo; sedação; falta de atenção; (INFARMED, 2021f)	3	1
Total:			20	11

Após a contabilização das linhas com informação relativa aos medicamentos pertencentes à classe dos antipsicóticos, exibida na Tabela 11 verificou-se que das 20 entradas registadas todas correspondem a valores únicos de cada medicamento, e destes, 11 correspondem a indivíduos com *delirium*. Assim, verificou-se a presença de *delirium* em 55% dos indivíduos pertencentes a este grupo farmacológico.

Antiácidos e antiulcerosos

Neste grupo agrupam-se fármacos muito heterogéneos que partilham utilização terapêutica comum como a neutralização da acidez gástrica e/ou tratamento da úlcera péptica. A ranitidina está indicada para o tratamento de úlcera péptica, esofagite de refluxo ou síndrome de Zollinger-Ellison, sendo que está também indicado na profilaxia de úlcera de stress em situações graves; hemorragia recorrente em doentes com úlcera péptica hemorrágica ou síndrome de Mendelson. A ranitidina é um fármaco antagonista dos recetores H₂ da histamina, inibindo assim a produção de ácido pelo estômago, induzida pela histamina e gastrina. Isto favorece a cicatrização da gastrite, de úlceras pépticas do estômago e do duodeno, e previne o surgimento do mal estar e azia e de outras complicações, uma vez que reduz tanto o volume secretado como o seu conteúdo em ácido e pepsina (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). Segundo o INFARMED, com a utilização de ranitidina não se tem observado estados de confusão, agitação ou alucinações, ao contrário da cimetidina quando usada em insuficientes renais e em doentes idosos. No entanto, na bula deste fármaco estão relatados efeitos secundários do foro psiquiátrico classificados como muito raros designadamente confusão mental reversível, depressão e alucinações, predominantemente em indivíduos gravemente doentes, em doentes idosos e em doentes nefropáticos (INFARMED, 2018d). De realçar, que no espaço de tempo da recolha dos dados, este medicamento era comumente usado. No entanto, só no início do ano de 2021 é que o INFARMED recomendou a recolha e suspensão da comercialização dos lotes de medicamentos com ranitidina, como precaução devido à presença de níveis baixos de uma impureza chamada N-nitrosodimetilamina (INFARMED, 2021i).

Neste grupo de medicamentos, apenas se enquadrou a ranitidina, e verificou-se que esta substância ativa apenas apresentou duas entradas, pelo que se decidiu agrupar esta categoria numa outra intitulada de 'Outros Med'.

Anticoagulantes

Os sistemas fisiológicos que controlam a fluidez do sangue são bastante complexos, pois, o sangue deve permanecer líquido no interior dos vasos sanguíneos e ao mesmo tempo coagular

rapidamente quando exposto. Em circunstâncias normais, ocorre um equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise, para impedir não só a trombose como também as hemorragias. Qualquer alteração que ocorra neste equilíbrio da coagulação poderá levar à trombose (Brunton et al., 2011).

Os trombos, também chamados de coágulos são compostos por agregados de plaquetas, fibrina e hemácias, que se podem formar nas artérias ou veias. Devido à predominância de plaquetas e fibrina nos trombos, os fármacos antitrombóticos usados para tratar a trombose incluem fármacos antiplaquetários, que inibem a agregação plaquetária, anticoagulantes, que atenuam a formação da fibrina e agentes fibrinolíticos, que degradam a fibrina (Brunton et al., 2011). Estes medicamentos são utilizados na profilaxia das patologias tromboembólicas e podem ser classificados em anticoagulantes diretos como as heparinas e em anticoagulantes indiretos como os derivados cumarínicos.

Antivitamínicos K

O potencial da varfarina como anticoagulante foi reconhecido por volta do ano de 1951. Foram sintetizados inúmeros anticoagulantes como derivados da 4-hidroxicumarina e do composto indan-1,3-diona, porém apenas os derivados da cumarina são os mais amplamente utilizados (Brunton et al., 2011). Os anticoagulantes orais derivados da 4-hidroxicumarina (acenocumarol e varfarina sódica) são antagonistas da vitamina K, uma vitamina lipossolúvel essencial para a biossíntese normal de vários fatores da coagulação. São reconhecidos como anticoagulantes de ação indireta que reduzem a síntese hepática dos fatores II, VII, IX e X da coagulação, bem como as proteínas anticoagulantes C e S (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). A varfarina está indicada na terapêutica e profilaxia de trombooses das veias profundas, tromboembolismo pulmonar e também na prevenção do tromboembolismo em doentes com fibrilação auricular ou submetidos a plastias valvulares. O maior risco da terapêutica deste fármaco é a hemorragia, que pode afetar qualquer órgão, com a consequente formação de hematomas ou desenvolvimento de anemia (INFARMED, 2016b). No entanto, no documento com as características do medicamento, aprovado pelo INFARMED, não estão descritos efeitos secundários afetos ao foro psicológico (INFARMED, 2016b). Porém, segundo os resultados de um estudo realizado na Índia, em que foi avaliada a prevalência de *delirium* em doentes admitidos numa UCI com emergências cardíacas, verificou-se que de um conjunto de 27 doentes que estavam a receber a varfarina como terapêutica farmacológica 16 desenvolveram *delirium* (Lahariya, Grover, Bagga, & Sharma, 2014).

No que diz respeito à contabilização do número de linhas com informação relativa à utilização da varfarina, apurou-se um total de 57 indivíduos utilizadores deste fármaco, destes, 22 correspondem

a indivíduos com *delirium*. Assim, verificou-se a presença de *delirium* em 38,59% dos indivíduos que usam varfarina.

Antiagregantes plaquetários

As plaquetas são células sanguíneas que possuem um papel fundamental no processo de coagulação, pois produzem um tampão hemostático inicial nos locais de lesão vascular (Brunton et al., 2011). Os antiagregantes plaquetários previnem as oclusões tromboembólicas agudas da circulação arterial, por reduzirem a agregação das plaquetas e inibirem a formação de trombos na sequência de uma disfunção do endotélio. O dipiridamol é um vasodilatador que interfere com a função plaquetária através do aumento da concentração celular de adenosina monofosfato cíclico, este efeito é mediado pela inibição da fosfodiesterase e/ou pelo bloqueio da captação da adenosina. Não tem qualquer benefício por si mesmo mas, associado à varfarina, usa-se na profilaxia da doença tromboembólica em doentes com próteses valvulares e associado ao ácido acetilsalicílico na prevenção secundária de AVC isquémico e de acidentes isquémicos transitórios (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). O dipiridamol é um medicamento antiagregante plaquetário, utilizado como adjuvante dos anticoagulantes orais na profilaxia do tromboembolismo associado a próteses valvulares cardíacas. As reações adversas com doses terapêuticas são geralmente ligeiras e transitórias, tendo sido relatados casos de vômitos, diarreia e sintomas tais como tonturas, dores de cabeça e dores musculares (INFARMED, 2020b).

Este medicamento apresenta apenas um registo de utilização na base de dados, sendo que este indivíduo também apresentou o desenvolvimento de *delirium*. No entanto, o somatório destes dois medicamentos perfaz um total de 58 entradas, sendo todas correspondentes a valores únicos. Portanto, a variável 'Anticoagulantes', apresenta um total de 58 registos para o valor 'Presente' e 376 para o valor 'Ausente'. Dos 58 registos, 23 correspondem a indivíduos com *delirium*, verificando-se a presença de *delirium* em 39,65% dos indivíduos pertencentes a este grupo farmacológico.

Antidislipidémicos

A dislipidemia é considerada um fator de risco clínico para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, visto que está implicada na génese da aterosclerose, condição na qual ocorre uma acumulação anormal de gordura nas paredes das artérias dando origem à formação de placas compostas por gordura e tecido fibroso (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018; Brunton et al., 2011; INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). Por definição, a dislipidemia é um termo usado para designar um conjunto de anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos no sangue. As dislipidemias classificam-se em

vários tipos e podem manifestar-se através da hipercolesterolemia, que se caracteriza por um aumento do colesterol total e/ou do colesterol *low-density lipoprotein* (LDL); da hipertrigliceridemia, definida por um aumento dos triglicéridos; da dislipidemia mista que combina os dois fatores anteriores; e da hipolipidemia definida por uma redução dos níveis de colesterol *high-density lipoprotein* (HDL) (Associação Portuguesa de Nutrição, 2018). Esta condição tem sido observada globalmente e pode ser provocada não só por problemas relacionados com a genética, mas também devido à adoção de um estilo de vida associado a comportamentos sedentários, tabagismo e dietas ricas em calorias, gordura saturada e colesterol. Para muitos indivíduos, a correção destes fatores de risco pode ser fundamental para uma prevenção primária de doenças cardiovasculares resultando num aumento da qualidade de vida e diminuição de custos com terapia medicamentosa (Brunton et al., 2011).

Ao longo de quase um século de investigação, os cientistas desenvolveram várias linhas de evidência que estabelecem a relação causal entre colesterol sanguíneo, aterosclerose, e doença coronária. Com base nesse conhecimento, os cientistas e a indústria farmacêutica desenvolveram com sucesso uma classe eficaz de medicamentos, apelidada de estatinas. Estas reduzem os níveis de colesterol no sangue e, conseqüentemente, a frequência dos ataques cardíacos. As estatinas foram isoladas do fungo *Penicillium Citrinum*, e identificadas como inibidoras da biossíntese de colesterol em 1976. Estudos subsequentes estabeleceram que as estatinas atuam mediante a inibição da HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A) redutase. A primeira estatina estudada em seres humanos foi a *compactina*, renomeada *mevastatina*, que demonstrou o potencial terapêutico desta classe de fármacos. No entanto, a primeira estatina aprovada para uso em humanos foi a lovastatina (também conhecida como mevinolina), esta que foi isolada do fungo *Aspergillus terreus*. Atualmente, existem mais seis estatinas, sendo que a pravastatina e a sinvastatina são metabólitos fúngicos. A fluvastatina, a atorvastatina, rosuvastatina e a pitavastatina são compostos totalmente sintéticos, que contêm uma cadeia lateral de ácido heptanóico, que forma um análogo estrutural do intermediário da HMG-CoA (Brunton et al., 2011).

O mecanismo de ação das estatinas prende-se com a redução dos níveis de LDL, devido a uma porção semelhante ao ácido mevalónico, que inibe competitivamente a HMG-CoA redutase. Ao reduzir a conversão da HMG-CoA em mevalonato, as estatinas inibem uma etapa inicial e limitante de velocidade na biossíntese do colesterol. Assim, as estatinas afetam os níveis sanguíneos de colesterol ao inibir a síntese hepática de colesterol, resultando num aumento da expressão do gene recetor de LDL. O tratamento das dislipidemias e em particular da hipercolesterolemia, assumiu uma importância renovada pela introdução na prática clínica dos inibidores da redutase da HMG-CoA (Brunton et al., 2011).

Segundo o resumo das características do medicamento, foram notificados na pós-comercialização casos de insuficiência cognitiva associados à utilização de estatinas (INFARMED, 2018e). Das reações adversas mais relevantes destacam-se: insónias, pesadelos, perda de memória, náuseas e perturbações psíquicas, tal como é possível comprovar pela Tabela 12.

Tabela 12 – Antidislipidémicos: indicações, efeitos adversos e distribuição de *delirium*

Substância Ativa	Indicação	Efeitos adversos relevantes	Número de registos	<i>Delirium</i>
Atorvastatina	Hipercolesterolemia; Doença cardiovascular	Pesadelos; insónias; cefaleias; dispepsia; náuseas; mialgia; (INFARMED, 2021b)	39	6
Fluvastatina	Hipercolesterolemia; Dislipidemia mista; Doença cardiovascular	Insónias; cefaleias; náuseas; dispepsia; dor abdominal; (INFARMED, 2020c)	2	1
Pravastatina	Hipercolesterolemia; Dislipidemia mista; hiperlipidemia pós-transplante	Pesadelos; perda de memória; depressão; tonturas; cefaleias (INFARMED, 2018b)	15	3
Rosuvastatina	Hipercolesterolemia; Dislipidemia mista; Prevenção cardiovascular	Cefaleias; tonturas; diabetes <i>mellitus</i> ; depressão; alterações do sono; perda de memória; (INFARMED, 2019c)	11	6
Sinvastatina	Hipercolesterolemia; Prevenção cardiovascular; Dislipidemia mista;	Perda de memória; esquecimento; amnésia; defeito de memória; confusão; distúrbios do sono; tonturas; (INFARMED, 2018e)	74	17
Total:			141	33

Do total de 141 registos, tal como é possível deduzir da Tabela 12, verificou-se que 139 correspondem a entradas únicas, isto é, não se contabilizaram as linhas de medicamentos pertencentes ao mesmo indivíduo. Por exemplo, no caso de um indivíduo possuir três medicamentos desta categoria, apenas se contabilizou um registo. Dos 139 registos, verificou-se que 33 correspondem a indivíduos que desenvolveram *delirium*, tendo-se verificado a presença de *delirium* em 23,74% dos indivíduos pertencentes a este grupo farmacológico.

Antiespasmódicos

A dor abdominal crónica é um sintoma gastrointestinal comum que se caracteriza pelos distúrbios gastrointestinais funcionais da interação entre o intestino e o cérebro, incluindo síndrome do cólon irritável e dispepsia funcional. Os sintomas da dor abdominal são frequentemente tratados com agentes antiespasmódicos. Estes, são um grupo de substâncias que previnem ou interrompem a contração dolorosa e involuntária (espasmo) do músculo liso intestinal, um dos mecanismos referidos na génese da dor nas patologias gastrointestinais. O tratamento inclui uma gama de classes terapêuticas que são classificadas de acordo com o mecanismo de ação, dos quais se podem destacar os agentes anticolinérgicos/antimuscarínicos, que inibem a contração muscular lisa; inibidores dos canais de cálcio que inibem o transporte de cálcio para o músculo liso; e relaxantes musculares lisos diretos que inibem o transporte de sódio e cálcio (Brenner & Lacy, 2021).

Nesta classe de fármacos, destaca-se o butilbrometo de escopolamina, um alcalóide encontrado em plantas da família das solanáceas, que atua bloqueando os recetores muscarínicos da acetilcolina do músculo liso, e desta forma, impede a sua contração, o que diminui a dor e o desconforto gástrico. Segundo a bula desta substância ativa, não ocorrem efeitos adversos anticolinérgicos no SNC devido ao facto de possuir um derivado de amónio quaternário, o brometo de N-butil-hioscina, este que não passa para o SNC. Os efeitos secundários desta classe de medicamentos são raros e podem incluir reações cutâneas ou cardiopatias. É referido também que a ação anticolinérgica periférica resulta da ação bloqueadora dos gânglios na parede visceral, assim como da atividade antimuscarínica. E ainda que, o efeito anticolinérgico de antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, antipsicóticos ou anti-histamínicos pode ser potenciado por este medicamento (INFARMED, 2020j). No entanto, um estudo realizado em animais que teve como objetivo a avaliação dos efeitos da escopolamina no desenvolvimento da resposta neuroinflamatória do *delirium* demonstrou que nos modelos animais a escopolamina provocou alterações neuropsiquiátricas semelhantes ao *delirium* (Cheon et al., 2021).

Relativamente a esta substância ativa, apenas se registaram três linhas, pelo que também esta categoria de medicamentos será agrupada na 'Outros Med'.

Anti-hipertensores

A hipertensão arterial é um importante fator de risco responsável pelo aparecimento de várias complicações cardiovasculares, tais como, AVC, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, insuficiência renal, morte súbita e doença arterial periférica (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). Esta patologia é considerada um problema importante de saúde pública devido à prevalência da hipertensão arterial aumentar com a longevidade e com a adoção de estilos de vida desadequados da população. Porém, nem sempre a mudança de hábitos de vida é suficiente, pelo que o recurso aos anti-hipertensores é frequentemente necessário. Os anti-hipertensores podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação e os principais grupos desta classe de fármacos são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os antagonistas dos recetores da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio, os vasodilatadores, os diuréticos e os bloqueadores β . As substâncias ativas relevantes para este estudo, de cada classe destes fármacos, serão abordadas de seguida.

Bloqueadores dos canais de cálcio

A nifedipina está no conjunto de substâncias que bloqueiam os canais de cálcio. Os antagonistas do cálcio reduzem o fluxo transmembranar dos iões cálcio para a célula, através dos canais lentos de cálcio. A nifedipina dilata as artérias coronárias, reduz o tónus vascular do músculo liso nas artérias coronárias e evita o vasospasmo. O resultado final traduz-se por um aumento do fluxo sanguíneo pós-estenótico e por um maior aporte de oxigénio. Os bloqueadores dos canais de cálcio podem desencadear diversos efeitos laterais tais como cefaleias, tonturas, náuseas e ainda provocar perturbações do sono, ansiedade e sonolência (INFARMED, 2021d).

No que diz respeito à contabilização do número de entradas deste medicamento, foram apurados três indivíduos a usar a nifedipina e um apresentou o desenvolvimento de *delirium*.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

O captopril e os outros fármacos incluídos neste grupo atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona inibindo a enzima que converte a angiotensina-I em angiotensina-II. Esta última é uma vasoconstritora potente, responsável pela vasoconstrição arterial, pelo aumento da pressão

arterial, e pela estimulação da glândula suprarrenal para produzir aldosterona. Através do uso do captopril ou similares ocorre uma inibição da enzima conversora de angiotensina, o que resulta na diminuição plasmática da angiotensina-II, o que leva a uma atividade vasopressora diminuída e a uma produção de aldosterona reduzida (INFARMED, 2018a).

Os IECA são anti-hipertensores de 1ª linha, capazes de modificarem também certos parâmetros, tais como, a resistência à insulina e a hipertrofia ventricular esquerda. São utilizados no tratamento da hipertensão e têm sido utilizados também com sucesso no tratamento da insuficiência cardíaca, no tratamento do enfarte do miocárdio e na prevenção da nefropatia diabética do tipo I (INFARMED, 2018a). Os IECA podem originar insónias, confusão, depressão, tonturas, cefaleias, sonolência e muito raramente causar AVC ou insuficiência vascular cerebral. Outros efeitos adversos comuns dos IECA incluem náuseas, vômitos, boca seca, tosse seca ou dispneia (INFARMED, 2018a).

Para este medicamento verificou-se a existência de sete utilizações do fármaco captopril, sendo que todos os registos apresentaram indivíduos que desenvolveram *delirium*.

Diuréticos da ansa

Os diuréticos da ansa inibem a reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle, e neste grupo de fármacos está incluída a furosemida. Estes diuréticos exercem também efeitos diretos sobre o fluxo sanguíneo, originando vasodilatação e redução da resistência vascular renal. Do ponto de vista farmacológico, a furosemida inibe o sistema de reabsorção dos eletrólitos sódio, potássio e cloro, localizado ao nível da membrana da célula luminal do ramo ascendente da ansa de Henle. Consequentemente, a eficácia da ação salurética da furosemida, depende do alcance do medicamento no lúmen tubular através do mecanismo de transporte aniônico. A ação diurética resulta da inibição da reabsorção de cloreto de sódio na ansa de Henle. Como resultado, tem-se um incremento na taxa de excreção do sódio que implica um aumento da excreção urinária (INFARMED, 2016a).

A furosemida está indicada para o tratamento de hipertensão arterial e ainda para o tratamento de edemas de origem cardíaca, hepática ou renal. As reações adversas mais comuns dos diuréticos da ansa resultam em hemoconcentração, desequilíbrios eletrolíticos, desidratação, aumento da creatinina, colesterol e ácido úrico e/ou encefalopatia hepática. Embora menos frequentes, também foram relatados casos de cefaleias, perda auditiva e vômitos (INFARMED, 2016a).

Para a furosemida, encontraram-se 92 indivíduos que apresentaram este medicamento na sua medicação habitual, destes, 29 apresentaram *delirium*.

Depressores da atividade adrenérgica

Os depressores da atividade adrenérgica são fármacos que atuam em locais distintos do sistema nervoso simpático e têm a função de impedir que a neurotransmissão adrenérgica atinja a célula efetora localizada nos vasos, coração e/ou rins, impedindo a elevação da pressão arterial. São classificados em bloqueadores alfa, bloqueadores beta e agonistas alfa-2-centrais. Os bloqueadores alfa obtêm o seu efeito anti-hipertensor através do bloqueio dos recetores alfa-adrenérgicos tendo como resultado a inibição do efeito vasoconstritor. Os bloqueadores beta antagonizam a ação das catecolaminas nos recetores beta adrenérgicos no SNC e periférico e assim reduzem o débito cardíaco. Os agonistas alfa-2-centrais inibem a atividade simpática nos centros vasomotores cerebrais, principalmente por impedirem a libertação de noradrenalina nas sinapses nervosas e, deste modo, inibem a vasoconstrição por ela provocada (WHO & EMRO, 2005). A substância ativa que se está a estudar pertence a este último e é denominada de clonidina. Este fármaco, foi inicialmente desenvolvido como um descongestionante nasal vasoconstritor atenuante nos recetores alfa-2 periféricos. Durante os ensaios clínicos foi observado que a clonidina causava hipotensão, sedação e bradicardia (Brunton et al., 2011). Hoje, sabe-se que a clonidina trata-se de um estimulante dos recetores alfa-adrenérgicos. No SNC, a ativação dos alfa adrenorecetores em estruturas relacionadas com o centro vasomotor induz uma inibição prolongada da atividade simpática com predomínio vagal, o que provoca a hipotensão. Assim sendo, a clonidina é um medicamento usado para tratar a hipertensão arterial, transtorno de atenção e hiperatividade, abstinência de drogas, espasticidade e certas condições de dor. Está também indicada para o tratamento de casos de glaucoma nas suas várias formas, na prevenção da hipertensão ocular no pós-operatório e na redução da pressão ocular em situações refratárias a outros tratamentos (INFARMED, 2019b).

A utilização de clonidina pode causar xerostomia, astenia, hipotensão moderada, alterações do paladar, desconforto e prurido ocular, cefaleias ou sonolência (INFARMED, 2019b). A relação entre o uso de clonidina e a potenciação de *delirium* ainda é pouco estudada e é um efeito secundário muito pouco reportado. E, segundo um estudo publicado em 2006, a clonidina pode induzir uma variedade de efeitos secundários psicológicos que vão desde a depressão, à alucinação aguda e ao *delirium* (Delaney, Spevack, Doddamani, & Ostfeld, 2006). No entanto, um outro estudo piloto publicado em 2010, concluiu que a administração de clonidina em pacientes submetidos a cirurgia cardiotorácica mostrou resultados promissores relativamente à gravidade da síndrome de *delirium* (Rubino et al., 2010).

Já este fármaco apresentou apenas dois registos na base de dados, e um apresentou *delirium*. No entanto, a soma dos registos das substâncias ativas pertencentes ao grupo dos anti-hipertensores perfazem um total de 104, sendo que 98 registos são únicos, e serão estes os utilizados para a

modelação. Dos 98 registos, verificou-se que 33 correspondem a indivíduos que desenvolveram *delirium*, tendo-se verificado a presença desta síndrome em 33,67% dos indivíduos pertencentes ao grupo dos anti-hipertensores.

Anti-histamínicos

No início do século XX, foram realizados estudos farmacológicos extensivos a um produto de putrefação da histidina, e descobriu-se que este estimulava vários músculos lisos e tinha ação vasodepressora intensa. Em 1927, este produto foi isolado de amostras frescas de pulmão e fígado e, deste modo, demonstrou-se que esta amina era um constituinte natural dos tecidos dos mamíferos, resultando na adoção do termo histamina, que se origina da palavra grega *histos* (tecido) (Brunton et al., 2011; Church & Maurer, 2014). Esta descoberta incitou a que se iniciasse uma investigação na procura de uma substância que exercesse um antagonismo específico em relação à histamina. Consequentemente, no ano de 1937 surgiu a primeira substância com propriedades anti-histamínicas, a timoxietildietilamina, tendo sido a rampa de lançamento para o aparecimento de outras substâncias classificadas como anti-histamínicos de primeira geração (ou anti-histamínicos H1 sedativos) (Church & Maurer, 2014). Por volta da década de 1980, ocorreu um grande avanço no desenvolvimento de anti-histamínicos com a introdução de anti-histamínicos H1 de segunda geração, que são minimamente ou não sedativos devido à sua penetração limitada da barreira hemato-encefálica. Além disso, estes medicamentos são altamente seletivos para o recetor de histamina H1 e não têm efeitos anticolinérgicos (Church & Maurer, 2014)

Hoje, sabe-se que a histamina endógena participa na resposta alérgica imediata e é um importante regulador da secreção gástrica. Para além disso, foi demonstrado que a histamina é responsável pela modulação de processos fisiológicos, atuando tanto no SNC como na periferia, através dos seus recetores, designados H1, H2, H3 e H4 (Brunton et al., 2011).

De um modo geral, os anti-histamínicos são fármacos que inibem a ação da histamina, bloqueando a sua ligação aos recetores H1. Sendo normalmente utilizados para alívio de alergias no tratamento de reações de hipersensibilidade. No caso específico da hidroxizina, um fármaco classificado como anti-histamínico H1 sedativo, é indicado para o tratamento sintomático da ansiedade. Os efeitos indesejáveis associados a este fármaco são principalmente relacionados com efeitos depressores do SNC ou com a atividade anticolinérgica ou com reações de hipersensibilidade. De entre os efeitos secundários podem destacar-se sonolência, cefaleias, fadiga, xerostomia, agitação, confusão, desorientação, alucinações, sedação, insónias, tremores e náuseas (INFARMED, 2020f). Já a substância

desloratadina, classificada como anti-histamínico H1 não sedativo, é indicada para o tratamento de rinite alérgica e urticária. Dos efeitos colaterais apresentados, salientam-se as alucinações, cefaleias, tonturas, sonolência, insónias, hiperatividade psicomotora, convulsões xerostomia e fadiga (INFARMED, 2020a).

No que diz respeito à contagem de entradas deste fármaco, observaram-se apenas seis registos para a hidroxizina e apenas um registo para a desloratadina. Por esse motivo, decidiu-se agrupar também esta classe de medicamentos na variável 'Outros Med'.

Antiparkinsónicos

A doença de Parkinson é a segunda doença degenerativa do SNC mais prevalente nas sociedades (Cacabelos, 2017). É um distúrbio degenerativo do SNC que se caracteriza pela lentidão e falta de movimentos, rigidez muscular, tremores em repouso e desequilíbrio postural (Brunton et al., 2011). De uma forma simplista, na fisiopatologia da doença de Parkinson, os medicamentos utilizados no seu tratamento dividem-se em anticolinérgicos e dopaminomiméticos. Segundo a história, os fármacos antiparkinsónicos anticolinérgicos foram os primeiros fármacos a mostrarem-se eficazes no controlo de sintomas do parkinsonismo (INFARMED & Ministério da Saúde, 2012). No caso específico do tri-hexifenidilo, um medicamento pertence à classe mencionada anteriormente, é indicado para o tratamento da doença de Parkinson e outras formas de parkinsonismo, nomeadamente o induzido por drogas. É também eficaz na diminuição da rigidez muscular, do tremor das extremidades, e também, nos efeitos extrapiramidais causados por medicamentos antipsicóticos. Para este fármaco têm sido reportados efeitos adversos relacionados com esquecimento, agitação psico-motora, confusão mental, alucinações, paranoia, psicoses, alterações do sono, sonolência (INFARMED, 2009). Embora seja mencionando que estes efeitos colaterais ocorrem raramente, podem ser relevantes para o estudo da predição da síndrome de *delirium*.

Na base de dados, este fármaco apresentou apenas duas entradas nos registos. Por esse mesmo motivo também se acrescentou esta variável ao conjunto de variáveis a agrupar na variável 'Outros Med'.

Digitálicos

A insuficiência cardíaca é uma síndrome causada por uma anomalia da função cardíaca, causando um débito sanguíneo inadequado às necessidades metabólicas do organismo quer em repouso quer em esforço. A prevalência desta doença aumenta não só com o avanço da idade, como também pela ocorrência de hipertensão arterial e de enfarte do miocárdio em pessoas a partir dos 65 anos (Fonseca et al., 2017). De modo a melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com esta patologia, ao

longo dos anos foram estudados diversos fármacos para o tratamento desta doença, alguns deles já referidos anteriormente e que não pertencem a esta classe. Dentro desta classe de medicamentos, frisa-se a digoxina. Este medicamento é usado para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica e para o tratamento de algumas arritmias supraventriculares (INFARMED, 2011).

A digoxina tem dois mecanismos de ação principais que são utilizados seletivamente, um deles é o efeito inotrópico positivo em que aumenta a contratilidade do miocárdio por ação direta. Este efeito faz com que a força de contração do coração seja aumentada através da inibição específica da adenosina trifosfatase alterando a atividade das trocas sódio-potássio. Esta alteração iónica distribuída pela membrana, resulta num aumento do influxo do ião cálcio no coração causando um aumento da contractilidade (Brunton et al., 2011; INFARMED, 2011). Por outro lado, a digoxina exerce o mesmo efeito fundamental de inibição do mecanismo de troca sódio-potássio nas células do sistema nervoso autónomo, estimulando-as a exercer atividade cardíaca indireta. Este mecanismo retarda a condução elétrica no nódulo atrioventricular diminuindo assim a frequência cardíaca (INFARMED, 2011).

Este medicamento apresenta algumas reações adversas ocorridas devido ao uso da substância destacando-se perturbações do foro psiquiátrico que envolvem depressão, psicose, apatia e estados de confusão (INFARMED, 2011).

Relativamente à contagem de linhas da variável digoxina, foram contabilizadas 28 entradas, e destas, 13 são relativas a indivíduos que desenvolveram *delirium*, tendo-se verificado a presença desta síndrome em 46,43% dos indivíduos pertencentes ao grupo dos digitálicos.

Glucocorticóides

O sistema endócrino é formado por um conjunto de glândulas produtoras de hormonas, muitas das quais reguladas por hormonas estimuladoras segregadas pela hipófise, a qual estabelece a ligação entre o sistema endócrino e o hipotálamo. É uma rede complexa de sinais e mensagens químicas que controla as funções e reações corporais interagindo diretamente com o sistema nervoso (Nussey & Whitehead, 2001). Existe uma grande diversidade de glândulas e hormonas que desempenham um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento, na reprodução e na diferenciação sexual e ainda na formação do sistema nervoso e imunológico (Chrousos, 1993; Jaszczuk & Jaszczak, 2021).

As hormonas estão presentes na natureza, tanto em espécies animais como em espécies vegetais, e embora existam diferenças de estrutura e função, o mecanismo de ação é semelhante. Esta é a razão pela qual, qualquer substância que interfira no mecanismo de ação hormonal pode alterar o

desenvolvimento, a reprodução e outras funções dos seres vivos das diversas espécies (Brunton et al., 2011). As hormonas podem ser classificadas em diversas categorias, de acordo com o critério de classificação. Mas aqui, apenas se vai referir as hormonas esteróides, estas que possuem a capacidade de entrar no interior da célula e interagir ao nível do ADN. A síntese das hormonas esteróides ocorre a partir do colesterol em diversos órgãos como o fígado, cérebro, órgãos reprodutores femininos e masculinos. A classe das hormonas esteróides liga-se a recetores intracelulares que possuem características funcionais idênticas. Assim, esta classe pode ser subdividida em cinco grupos de acordo com o recetor ao qual se liga: glucocorticóides, mineralcorticóides, androgénios, estrogénios e progestrogénios (Nussey & Whitehead, 2001). Destes grupos, apenas se dará realce aos glucocorticóides que se caracterizam pela sua ligação ao cortisol.

De um modo geral, os glucocorticóides são hormonas esteróides produzidas e segregadas pelo córtex da supra-renal e desempenham um papel fundamental na regulação fisiológica e na manutenção da homeostasia de vários sistemas, como o cardiovascular, imunitário, metabólico ou nervoso central (Chrousos, 1993). Esta classe de medicamentos é comumente utilizada para o tratamento de inflamações, doenças autoimunes e cancro. A descoberta deste fármaco iniciou-se por volta do século XX, quando Edward Calvin Kendall isolou quatro compostos esteróideais de adrenalina. No entanto, o potencial terapêutico foi descoberto pelo reumatologista Philip Hench num paciente que sofria de artrite reumatoide. A partir da descoberta do potencial anti-inflamatório, estes medicamentos foram amplamente utilizados e estudados (Timmermans, Souffriau, & Libert, 2019). Neste grupo de fármacos, estão incluídas a hidrocortisona e a prednisolona, em que as principais áreas de indicação e efeitos secundários encontram-se descritas na Tabela 13.

Tal como é possível verificar pela Tabela 13, as duas substâncias ativas são responsáveis pela informação contida em 28 linhas, no entanto, apenas 25 correspondem a indivíduos utilizadores desta classe de medicamentos, pois três indivíduos apresentaram a utilização tanto de prednisolona como de hidrocortisona. Por este motivo, a variável 'Corticosteroides' apresenta apenas 25 registos com o valor 'Presente' e 409 para o valor 'Ausente. Dos 25 registos, verificou-se que oito correspondem a indivíduos que desenvolveram *delirium*, tendo-se verificado a presença de *delirium* em 32% dos indivíduos pertencentes ao grupo farmacológico dos glucocorticóides.

Tabela 13 – Glucocorticóides: indicações, efeitos adversos e distribuição de *delirium*

Substância Ativa	Indicação	Efeitos adversos relevantes	Número de registos	<i>Delirium</i>
Hidrocortisona	Insuficiência supra-renal aguda; anafilaxia aguda; asma, edema cerebral, encefalites	Inibição secundária da reatividade hipotálamo-hipófise-suprarrenal; diminuição da tolerância aos hidratos de carbono; (INFARMED, 2020e)	6	4
Prednisolona	Doenças reumáticas, respiratórias, neoplásicas, hematológicas; alergias	Euforia; insónias; depressão; vertigens; cefaleias; hipercinesia; supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal; retenção de sódio; (INFARMED, 2020h)	22	7
Total:			28	11

Medicamentos usados na incontinência urinária

A incontinência urinária é definida como uma condição em que há perda involuntária de urina. Estas perdas podem ser causadas por anomalias da bexiga, locais ou neurogénicas e/ou por anomalias do esfíncter que conduzem a uma perda na sua eficácia. A capacidade de armazenar e eliminar a urina exige uma série complexa de mecanismos inter-relacionados que envolvem o cérebro, a bexiga, a uretra, os músculos e os nervos do pavimento pélvico. À medida que a urina é produzida e armazenada na bexiga, o músculo detrusor relaxa e distende-se para a poder acomodar. A falha em algum destes mecanismos é o que pode provocar os vários tipos de incontinência urinária. E é para a atenuação destes sintomas que se utilizam os fármacos atenuadores dos sintomas de incontinência urinária. Um dos fármacos utilizados para este fim é o cloreto de tróspio que é um derivado pertencente à classe dos fármacos parassimpaticolíticos ou anticolinérgicos, pois compete com a acetilcolina, de modo dependente da concentração, para os recetores de ligação parassimpáticos pós-sinápticos do transmissor endógeno. O cloreto de tróspio liga-se com elevada afinidade aos recetores muscarínicos dos subtipos M1, M2 e M3 e demonstra afinidade para os recetores nicotínicos. Consequentemente, o

efeito anticolinérgico do cloreto de tróspio exerce uma ação relaxante do tecido muscular liso e sobre as funções orgânicas mediadas pelos recetores muscarínicos. O cloreto de tróspio diminui o tónus do músculo liso dos aparelhos gastrointestinal e geniturinário. Além disto, pode inibir a secreção do muco brônquico, saliva, suor e a acomodação ocular. Este fármaco é utilizado para o tratamento sintomático da incontinência de urgência e/ou da frequência e urgência urinárias aumentadas que podem ocorrer em doentes com bexiga hiperativa. Foram relatados casos de cefaleias, alucinações, confusão e estados de agitação (INFARMED, 2021g).

Relativamente ao aparecimento do cloreto de tróspio sabe-se que apresenta quatro entradas, pelo que também será uma variável constituinte do novo grupo 'Outros Med'.

Categoria outros medicamentos

Como referido ao longo deste subcapítulo, sentiu-se a necessidade de criar uma nova categoria, uma vez que se encontraram alguns medicamentos que não apresentaram uma quantidade significativa de dados. Portanto, foi criada a variável 'Outros Med' com o objetivo de agrupar os registos dos medicamentos com menos representação nos dados, nomeadamente o grupo farmacológico que apresentasse 10 ou menos entradas. De modo a resumir quais as variáveis consideradas para este grupo, foi construída a Tabela 14, onde se verifica a transformação da informação contida em seis variáveis, transferida apenas para uma. Tendo resultado uma variável com 18 linhas com o valor 'Presente'.

Tabela 14 - Agrupamento das variáveis na categoria 'Outros Med' e distribuição de *delirium*

Substância ativa	Número de registos	<i>Delirium</i>	Grupo farmacológico	Novo Grupo
Ranitidina	2	2	Antiácidos	
Butilbrometo de escopolamina	3	2	Antiespasmódicos	
Desloratadina	1	1	Anti-histamínico	Outros Med
Hidroxizina	6	6		
Tri-hexifenidilo	2	2	Antiparkinsonícos	
Cloreto de tróspio	4	3	Geniturinário	
Total:	18	16		

Destes 18 registos, verificou-se que 16 correspondem a indivíduos que desenvolveram *delirium*, tendo-se verificado a presença de *delirium* em 88,88% dos indivíduos pertencentes a esta variável.

5.3.2 Codificação dos dados categóricos

Os modelos de ML requerem que as variáveis de entrada e saída sejam numéricas (Brownlee, 2017). Isto significa que será necessário proceder a uma codificação das variáveis categóricas presentes nesta base de dados. Para lidar com este problema o *Python* tem disponível na biblioteca *Pandas* a função *get_dummies*, que foi aplicada às variáveis apresentadas na Tabela 15, e onde é possível ver a codificação gerada. Esta função, conta o número de categorias e cria uma nova coluna para cada categoria encontrada, atribuindo valores numéricos de 1 para o caso de se verificar a característica e 0 caso não se verifique.

Tabela 15 - Codificação das variáveis categóricas

Variável	Codificação	Contagem
'Genero'	1 – Masculino; 0 - Feminino	Masculino - 257; Feminino - 177
'Antidislipidemicos'	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 139; Ausente - 295
'Antipsicóticos'	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 20; Ausente - 414
'Antidepressores'	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 39; Ausente- 395
'Anti-hipertensores'	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 98; Ausente - 336
'Ansiolíticos'	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 86; Ausente - 348
'Analgésicos '	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 14; Ausente - 420
'Anticoagulantes '	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 58; Ausente - 376
'Corticosteroides'	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 25; Ausente - 409
'Digitálicos'	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 28; Ausente - 406
'Outros Med'	1 – Presente; 0 – Ausente	Presente - 18; Ausente - 416
'Alcoolico'	1 – Sim; 0 – Não	Sim - 25; Não - 409
'Delirium'	1 – Sim; 0 – Não	Sim - 96; Não - 338

Como é de esperar, no caso de colunas que apresentam apenas dois valores, a informação aparecerá duplicada, pelo que se torna útil a passagem do parâmetro *drop_first=True*, que permite eliminar a

primeira coluna gerada. Exemplificando, para a coluna 'Genero', foram geradas duas colunas uma 'Genero_Feminino' e outra 'Genero_Masculino'. E, cada uma delas foi codificada com '1' para o caso de ser a característica daquela coluna e com '0' caso contrário. Como a informação final nas duas colunas seria a mesma, pois uma era o oposto da outra, optou-se por excluir a coluna gerada em primeiro lugar, ou seja, a coluna 'Genero_Feminino'.

Já para as variáveis que apresentavam mais do que dois valores, como o caso da 'Proveniência' e 'GrupoDiagnostico', o procedimento foi muito semelhante ao anterior, com a diferença que foi gerada uma coluna para cada valor, não se eliminando nenhuma.

A variável 'Proveniencia' apresenta informação relativa à proveniência do doente aquando da sua entrada no SU. Para esta variável foram mencionados quatro locais de proveniência, sendo eles casa, lar, outro hospital (inter-hospitalar) ou doente do próprio hospital (intra-hospitalar).

O grupo de diagnóstico, representado pela variável 'GrupoDiagnostico', representa os serviços oferecidos pelo hospital, estes que definem a organização hospitalar. Sabendo que a medicina é um campo vasto, que se propõe a estudar a anatomia, funcionamento e interações dos órgãos, sistemas e tecidos que compõe o corpo humano, à medida que se foram aprofundando os conhecimentos nestes campos foram sendo criadas novas especialidades. Esta divisão de conhecimentos por especialidade permitiu dar continuidade às descobertas e aprofundar conhecimentos, para assim prevenir e tratar doenças de forma mais acertada. Neste sentido, as especialidades que são abordadas neste projeto estão relacionadas com a causa que levou determinado doente a recorrer ao SU. Nesta variável, estão incluídas as seguintes especialidades: cardiologia, gastrenterologia, neurologia, pneumologia, urologia, ortopedia, toxicidade de drogas, outros e hemato-oncologia. Antes da realização desta codificação, verificou-se que a variável 'Toxicidade de Drogas' apresentava apenas 9 entradas, por isso decidiu-se adicionar esta informação à variável 'Outros' excluindo-se a variável referida em primeiro lugar.

De modo a compilar a informação descrita anteriormente, foi construída a Tabela 16, onde se apresentam as variáveis iniciais e as respetivas variáveis após a codificação. E, como é possível observar pela Tabela 16, cada individuo só pertence a uma categoria após a codificação, perfazendo sempre um total de 434 entradas para o conjunto de variáveis codificadas de cada categoria.

Optou-se por este tipo de codificação, pois como para estas variáveis categóricas não existe uma relação ordinal, a codificação inteira podia não ser suficiente ou mesmo enganadora para o modelo. Assim, desta forma, permitir-se-ia que o modelo assumisse uma ordenação natural entre categorias o que não é o que acontece entre as categorias destas variáveis.

Tabela 16 - Codificação das variáveis categóricas com mais do que duas instâncias

Variável inicial	Variável após codificação	Número de entradas	Total
'Proveniencia'	'Proveniencia_Casa'	281	434
	'Proveniencia_InterHosp'	39	
	'Proveniencia_IntraHosp'	102	
	'Proveniencia_Lar'	12	
'Local_SU'	'Local_SU_AMBUL'	4	434
	'Local_SU_UCISU'	131	
	'Local_SU_UDC1'	128	
	'Local_SU_UDC2'	171	
'GrupoDiag'	'GrupoDiagn_Neurológico'	47	434
	'GrupoDiagn_Cardiovascular'	67	
	'GrupoDiagn_Gastrointestinal'	75	
	'GrupoDiagn_Respiratório'	68	
	'GrupoDiagn_Geniturinário'	69	
	'GrupoDiagn_Musculosquelético'	26	
	'GrupoDiagn_Outro'	70	
	'GrupoDiagn_Hemato-Oncológico'	12	

Já para a variável 'Local_SU', optou-se pela codificação ordinal, uma vez que, a variável representa a gravidade do estado do doente aquando da sua chegada ao SU. Sendo que, para esta variável são apresentados quatros estados possíveis: ambulatório (AMBUL), para casos de baixa complexidade e que não põe em risco imediato a vida do paciente; Unidade de Cuidados Intermédios do Serviço de Urgência (UCISU), para o caso de doentes que necessitam de cuidados mais diferenciados e de maior vigilância; 'UDC1' representa a triagem de Manchester para os indivíduos que foi atribuída a pulseira amarela, significando que são doentes urgentes; e por fim a 'UCD2', representando os doentes com a atribuição de pulseira laranja, ou seja doentes muito urgentes.

Como estes valores aparentam uma relação entre si, foram transformados numa escala de gravidade, traduzida na Tabela 17. Para a realização desta codificação usou-se a função *OrdinalEncoder* que atribui valores numéricos a cada valor da variável 'Local_SU'.

Tabela 17 - Transformação da variável 'Local_SU' numa escala de gravidade

Valores da variável 'Local_SU'	Escala de gravidade	Após codificação
AMBUL	Sem gravidade	0
UCISU	Pouco grave	1
UDC1	Grave	2
UDC2	Muito Grave	3

5.3.3 Normalização dos dados

A base de dados é composta por 13 variáveis numéricas que incluem diferentes escalas de medida, sendo por este motivo difíceis de comparar. Neste sentido, será feita uma breve análise ao conteúdo destas variáveis numéricas e uma posterior transformação para que possam ser comparadas.

Começando pela variável 'Idade', esta apresenta-se medida em anos completos, até à data de recolha dos dados, exibindo valores que variam entre os 18 e 100 anos. A idade é um fator muito importante no diagnóstico de *delirium*, pois a maioria das doenças do foro psicológico tendem a acontecer em idades mais avançadas. E, embora o *delirium* possa ocorrer em qualquer idade, ocorre mais frequentemente em doentes idosos e com um estado mental comprometido (Maldonado, 2017).

Em seguida tem-se a variável 'Interna_Dias', que se refere ao tempo de permanência no SU, e tal como já referido, esta coluna sofreu um arranjo na unidade de medida temporal. Tendo-se optado por escolher o tempo de permanência na urgência codificado em dias, verificando-se que os valores desta variável, após conversão de horas para dias, variam desde 0,083 a 12 dias.

Posteriormente, segue-se a variável 'SIRS', esta que apresenta informação relativa à quantidade de critérios SIRS presentes. Clinicamente, a SIRS é identificada pela ocorrência de pelo menos dois dos seguintes critérios: febre > 38,0°C ou hipotermia < 36,0°C; taquicardia > 90 batimentos/minuto; taquipneia > 20 respirações/minuto; alteração na contagem de leucócitos sanguíneos (Bone et al., 1992). Os valores possíveis desta variável variam desde 0 até 4, significando que 0 não apresentou qualquer critério e 4 apresentou todos os critérios.

Por fim, são apresentadas as variáveis relativas às análises clínicas recolhidas na data de entrada do indivíduo no SU. Como já referido, os dados laboratoriais existentes foram atualizados e corrigidos através de uma consulta manual executada no sistema informático do hospital. Com posterior registo dos valores na folha de *Exce*/existente. A recolha da informação relativa aos dados metabólicos pareceu importante, na medida em que, já outros estudos foram realizados e comprovaram a importância de algumas destas variáveis. Tal como referido no subcapítulo 4.2.2, onde são introduzidos alguns fatores precipitantes, é mencionado, segundo alguns estudos, que as alterações metabólicas parecem interferir no desenvolvimento de *delirium*. Assim, no conjunto de dados recolhidos encontram-se valores relativos aos níveis sanguíneos de glicose, sódio, creatinina, ureia e PCR. Bem como também são apresentados valores relativos à gasometria nomeadamente o pH sanguíneo, cálcio ionizado, PO₂, PCO₂ e o HCO₃. A variação dos valores destas variáveis, bem como as unidades de medida podem ser consultadas na Tabela 18.

Pelos motivos referidos supra, procedeu-se ao método de normalização destas variáveis. A normalização é um redimensionamento dos dados a partir dos dados originais para que todos os valores se situem num intervalo fixo, geralmente de 0 a 1. Este processo facilita a comparação de valores que se encontram medidos em diferentes escalas. Como é possível verificar através da observação da Tabela 18, os dados apresentam diferentes escalas de medidas. E, portanto, para que estas diferenças não sejam tão notórias recorreu-se à normalização dos dados. Determinado valor x pode ser normalizado através da aplicação da seguinte expressão:

$$z = \frac{x - \min}{\max - \min} \quad (5.1)$$

Onde se obtém o valor normalizado z através da divisão entre a subtração do valor x e o valor mínimo apresentado pela classe do valor a ser normalizado e a subtração do valor máximo e mínimo respeitante ao valor a ser normalizado. É possível normalizar os dados através da função *MinMaxScaler*, da biblioteca *scikit-learn*, que por defeito transforma as variáveis numa escala de [0,1].

Tabela 18 – Variáveis numéricas, valores de referência e intervalos de valores presentes na base de dados

Variável	Valores de referência	Intervalo de valores registados
'Idade'	-	18-100 anos
'Interna_Dias'	-	0,083-12 dias
'SIRS'	-	0-4
'Glicose'	90 -130 mg/dL	41-1000 mg/dL
'Sodio'	135-146 mEq/L	42-151 mEq/L
'Ureia'	19-49 mEq/L	4-275 mEq/L
'Creatinina'	0,6-1,2 mg/dL	0,1-19,5 mg/dL
'PCR'	<5 mg/L	2,3-499 mg/L
'pH'	7,35-7,45	7,026-7,625
'Ca_ionizado'	1,15-1,35 mmol/L	0,84-1,37 mmol/L
'pCO2'	33-45 mm Hg	13,2-121,3 mm Hg
'pO2'	75-105 mm Hg	34,1-178,1 mm Hg
'HCO3'	22-28 mEq/L	7,40-39,1 mEq/L

6. MODELAÇÃO, APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Neste capítulo estão descritos os passos efetuados para a modelação do problema. Aqui, são apresentados os passos efetuados na construção do algoritmo de RL e RF para a predição do *delirium*. O objetivo é modelar os dois modelos e no final escolher aquele em que se obtiverem melhores resultados. Esta modelação terá como finalidade a produção de modelo de previsão a ser utilizado como auxiliar dos profissionais de saúde na deteção com antecedência do desenvolvimento de *delirium* em pacientes admitidos em SU.

6.1 Desbalanceamento dos dados

Um dos primeiros problemas encontrados na fase de modelação centrou-se na obtenção de resultados de previsão com apenas uma categoria, o 'Não'. E, embora até se tenha conseguido resultados de cerca de 80% na medida de acurácia, verificou-se que os dados de treino estavam enviesados, e a sua utilização estava a originar interpretações erradas. Pois, como nos dados de treino, existia uma maior quantidade de dados para a categoria 'Não', o modelo interpretou que se classificasse todas as previsões com a classe maioritária, conseguiria boas taxas de acerto, concluindo-se desta forma que o modelo não estaria apto para detetar casos de *delirium*. Uma forma de contornar este problema, passou pelo balanceamento dos dados.

Os dados desbalanceados definem-se pela pequena incidência de uma categoria num conjunto de dados (classe minoritária) em comparação com as restantes categorias (Hoang, Bouzerdoum, & Lam, 2009). O desbalanceamento nos dados mostra-se presente em diversos setores e campos do conhecimento, não sendo incomum serem encontrados regularmente em contextos variados. Como, por exemplo, nos dados referentes ao diagnóstico de cancro, em que a maioria das pessoas que realizam a experiência apresentam um resultado negativo (Vluymans, 2019). O mesmo sucedeu com os dados relativos à ocorrência ou não de *delirium*, nos quais, a categoria 'Sim' apresentou uma quantidade bastante mais baixa que a categoria oposta. A ocorrência deste desbalanceamento nos dados pode causar problemas não só, na construção do modelo de ML, como também, na geração de previsões (Vluymans, 2019). Exemplificando, tal como é possível verificar pela Figura 6, no gráfico A, a variável resposta ('Delirium'), possui mais entradas para o valor 'Não', correspondendo a cerca de 77%. E, supondo que o modelo apenas efetua classificações com o valor 'Não' para todas as previsões, obter-se-á uma taxa de acertos de cerca de 77%. O que causaria prejuízo, pois, se o modelo não diferenciava com

sucesso os diagnósticos positivos de *delirium*, estar-se-ia a considerar que nenhum paciente teria este distúrbio.

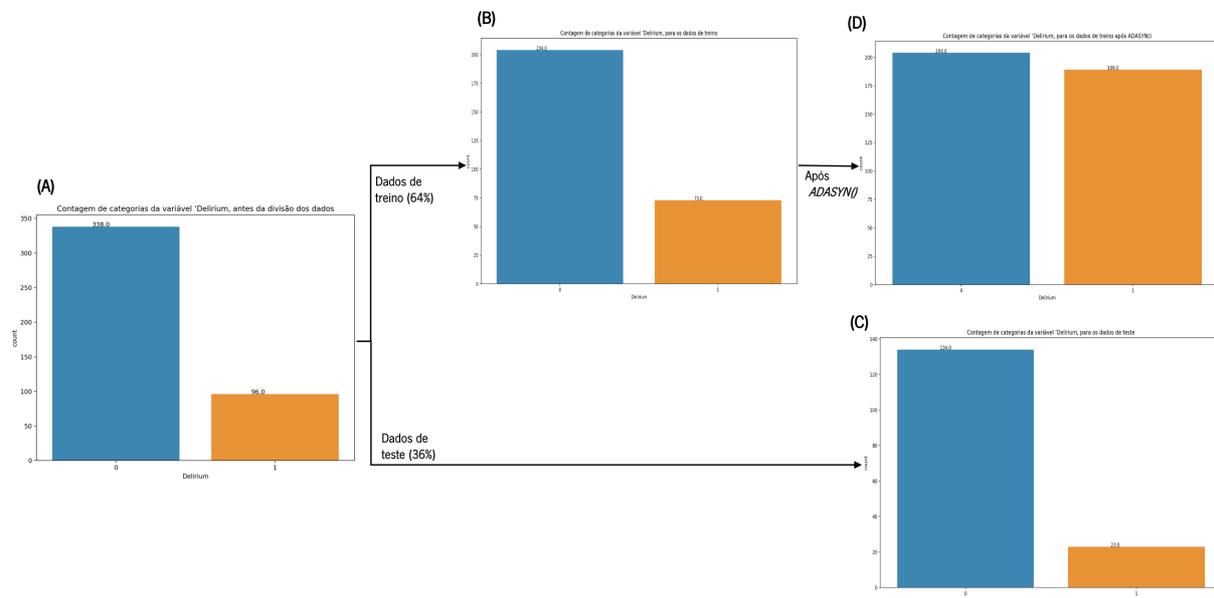


Figura 6 - Esquema representativo da divisão dos dados e posterior balanceamento dos dados de treino.

A - Contagem de categorias da variável 'Delirium' antes da divisão dos dados. B - Contagem de categorias da variável 'Delirium', para os dados de treino. C - Contagem de categorias da variável 'Delirium', para os dados de teste. D - Contagem de categorias da variável 'Delirium', para os dados de treino após o balanceamento dos dados.

Uma forma de contornar o problema de proporção entre as categorias, consistiu em manipular a quantidade de dados utilizados pelo modelo de ML, tentando-se igualar o número de observações entre as classes. De salientar, tal como é possível verificar pelos gráficos B e C da Figura 6, que esta operação apenas se realizou no conjunto de dados destinados ao treino do modelo. Pois, nos dados de teste, não deve constar nenhuma das informações contidas nos dados de treino, garantindo-se, desta forma, que nenhuma das observações criadas sinteticamente, consta nos dados de teste. Para a execução da tarefa de criação de observações sintéticas, utilizou-se a função *ADASYN* disponível na biblioteca *imblearn*. A ideia principal do algoritmo *Adaptive Synthetic Sampling* (ADASYN) consiste em utilizar uma distribuição de densidade como critério para decidir o número de amostras sintéticas a ser geradas para a categoria minoritária, alterando adaptativamente os pesos dos diferentes exemplos minoritários (Vluymans, 2019).

Portanto, com esta abordagem são criadas sinteticamente novas observações da classe minoritária, com o objetivo de igualar a proporção das categorias. Tal como é possível verificar pelo gráfico D da Figura 6, foram criadas sinteticamente 116 novas linhas para a categoria 'Sim', no conjunto de dados destinados ao treino do modelo.

A escolha desta estratégia em detrimento de outras existentes centrou-se na metodologia adotada por cada método, no momento da criação de novos registos. Uma vez que os dados apresentam poucas entradas, a estratégia de *UnderSampling*, foi descartada, devido ao facto de nesta estratégia serem excluídas entradas da classe maioritária até perfazer o número de linhas da categoria minoritária. Por outro lado, na estratégia de *OverSampling* foram encontradas várias alternativas, estas diferenciadas no método de criação de novos registos.

A técnica *RandomOverSampler* consiste na replica integral de linhas da classe minoritária até se atingir o número de linhas da classe maioritária. E, embora aumente o número de dados, não dá qualquer nova informação ou variação ao modelo de ML. Já a técnica *Synthetic Minority Oversampling Technique* (SMOTE), utiliza o algoritmo de KNN para gerar amostras sintéticas baseado nas similaridades entre amostras no espaço n-dimensional de variáveis (Chawla, Bowyer, Hall, & Kegelmeyer, 2002). Uma desvantagem desta abordagem é que os exemplos sintéticos são criados sem considerar a classe maioritária, resultando possivelmente em exemplos ambíguos caso haja uma sobreposição nas classes. A partir da técnica SMOTE, foram desenvolvidas outras variações, entre elas, a ADASYN, que após encontrar os k- vizinhos mais próximos, desenhar a linha entre os vizinhos e gerar pontos aleatórios, adiciona um pequeno valor aleatório aos pontos. Ou seja, em vez da amostra estar linearmente correlacionada com o pai, tem um pouco mais de variação.

6.2 Divisão dos dados

A aprendizagem supervisionada consiste em criar modelos que mapeiem, especificamente, para as entradas dadas as respetivas saídas. E, para tal ser possível de realizar, é necessário dividir os dados de forma que uma parte possa ser utilizada no treino, e outra para teste do modelo. Para a realização desta tarefa, utilizou-se a função *train_test_split*, que permite dividir o conjunto de dados antes de o utilizar. Esta divisão efetuada pela função, encontra-se esquematizada na Figura 7, através da qual é possível perceber que as células coloridas a verde correspondem às variáveis 'X' e 'y' utilizadas para o treino do modelo, e as restantes, sem coloração, serão utilizadas para a realização de avaliações ao modelo. Pois, para que se consiga efetuar uma avaliação imparcial do desempenho preditivo do modelo, é necessário utilizar dados diferentes para o treino e para o teste do modelo. Isto significa que não se

pode avaliar o desempenho do modelo com os mesmos dados que se utilizaram para treino, pois desta forma o modelo terá facilidade em prever o resultado, uma vez que os dados já são do conhecimento do modelo.

Na função *train_test_split*, também é possível definir o argumento *'test_size'* que determina o tamanho do conjunto de dados para teste do modelo. A percentagem padrão estipulada para este argumento é de 25%, no entanto, este valor poder ser otimizado consoante a tipologia dos dados.

X	y
23 ... 0	1
50 ... 0	0
35 ... 0	1
60 ... 0	0
77 ... 1	1
55 ... 0	0
90 ... 0	1
85 ... 0	0

X	y
23 ... 0	1
50 ... 0	0
35 ... 0	1
60 ... 0	0
77 ... 1	1
55 ... 0	0
90 ... 0	1
85 ... 0	0

Treino

Teste

Figura 7 - Esquema de divisão dos dados para treino e teste do modelo (elaboração própria)

6.3 Estratégias para a avaliação dos modelos

Os modelos de classificação devem ser avaliados antes de serem adotados em contexto real, pois, caso o classificador esteja mal calibrado pode induzir em erro os profissionais de saúde e consequentemente causar danos no indivíduo alvo do estudo. Assim, de forma a minimizar este tipo de ocorrência, torna-se imperativo avaliar a qualidade das predições obtidas. Para esta avaliação, o modelo é submetido a métricas que avaliam o desempenho do modelo preditivo. A escolha de determinada métrica em detrimento de outra, pode influenciar a forma como o desempenho dos algoritmos de ML são medidos e comparados. Pois, não só, influenciam a forma como se pondera a importância das diferentes variáveis nos resultados, como também interferem na escolha final sobre o algoritmo a selecionar.

As métricas de desempenho quantificam o desempenho de determinado classificador, assegurando a fiabilidade dos resultados. De modo a calcular as métricas de avaliação é necessário, em primeiro lugar, representar os diferentes tipos de acertos ou erros cometidos. Assim, para uma dada instância de classificação existem quatro resultados de classificação possíveis:

- **Verdadeiro Positivo (VP):** modelo classifica corretamente a classe positiva '1', ou seja, o indivíduo apresentava *delirium* e o modelo classificou-o com *delirium*;

- **Falso Positivo (FP):** modelo classifica incorretamente a classe positiva '1', ou seja, o individuo não apresentava *delirium* e o modelo classificou-o com *delirium*;
- **Verdadeiro Negativo (VN):** modelo classifica corretamente a classe negativa '0', ou seja, o individuo não apresentava *delirium* e o modelo classificou-o sem *delirium*;
- **Falso Negativo (FN):** modelo classifica incorretamente a classe negativa '0', ou seja, o individuo apresentava *delirium* e o modelo classificou-o sem *delirium*.

6.3.1 Matriz de confusão

A matriz de confusão é um conceito de ML, que contém informação sobre classificações reais e previstas realizadas por um classificador. Uma matriz de confusão tem duas dimensões, uma dimensão é indexada pela classe real de um objeto, a outra é indexada pela classe que o classificador prediz. Assim sendo, a Tabela 19, apresenta a forma básica de uma matriz de confusão, na qual é possível discriminar o número de instâncias corretamente e incorretamente classificadas para cada uma das duas classes, positiva e negativa, de um problema de classificação binária (Sammut & Webb, 2010). A partir da matriz de confusão apresentada, podem ser calculadas várias métricas, destacando-se a fração de verdadeiros positivos (FVP) e a fração de falsos positivos (FFP).

Tabela 19 - Matriz de confusão (Sammut & Webb, 2010)

		Valor Previsto	
		Positivo	Negativo
Valor Real	Positivo	VP	FN
	Negativo	FP	VN

No presente problema de classificação, a classe de valores positivos corresponde à ocorrência de *delirium*, e a classe de valores negativos à ausência de *delirium*.

6.3.2 Acurácia

A acurácia caracteriza-se pelo número de itens classificados corretamente pelo classificador, correspondendo à taxa VP e VN corretamente classificados. Esta medida de qualidade do modelo deve

ser usada em dados com a mesma proporção para cada classe (Han et al., 2012). E, é definida pela seguinte expressão:

$$Acurácia = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (6.3.2.1)$$

6.3.3 Sensibilidade

A sensibilidade pode definir-se como a probabilidade de o modelo classificar corretamente um indivíduo portador da síndrome de *delirium*, dado que é portador da mesma. Esta medida, é também reconhecida como FVP, ou seja, mede a proporção de casos de *delirium* corretamente identificados, e o seu valor pode ser estimado através da seguinte fórmula (Han et al., 2012):

$$Sensibilidade = FVP = \frac{VP}{VP + FN} \quad (6.3.3.1)$$

Por outro lado, também se pode avaliar a probabilidade do modelo classificar um indivíduo sem *delirium*, sabendo que o indivíduo é portador da síndrome. Esta probabilidade, é também conhecida como fração de falsos negativos (FFN), ou seja, mede proporção de indivíduos classificados sem *delirium* entre os indivíduos com *delirium*. Esta quantidade avalia a capacidade de o teste não detetar a doença quando ela está de facto presente e pode ser estimada da seguinte forma (Han et al., 2012):

$$FFN = \frac{FN}{VP + FN} \quad (6.3.3.2)$$

6.3.4 Especificidade

Já a especificidade pode ser definida como a probabilidade de o modelo classificar corretamente um indivíduo saudável, dado que este não é portador de *delirium*. É também reconhecida como fração de verdadeiros negativos (FVN), ou seja, mede a proporção de indivíduos saudáveis corretamente identificados, e pode ser calculada da seguinte forma (Han et al., 2012):

$$Especificidade = FVN = \frac{VN}{VN + FP} \quad (6.3.4.1)$$

O complementar da especificidade, pode ser definido como a probabilidade de o modelo etiquetar um indivíduo com *delirium*, sabendo que este não apresenta a síndrome. Esta medida é também denominada por FFP, isto significa que mede a proporção de indivíduos classificados incorretamente com *delirium*, de entre os indivíduos sem *delirium*. Este valor complementar da especificidade pode ser estimado da seguinte forma (Han et al., 2012):

$$FFP = 1 - Especificidade = \frac{FP}{FP + VN} \quad (6.3.4.2)$$

6.3.5 Precisão

Esta métrica pode ser considerada como uma medida de exatidão, ou seja, mede a probabilidade de o modelo classificar corretamente um indivíduo com *delirium*, dado que este não é portador de *delirium*, e o seu valor pode ser estimado através da seguinte fórmula (Han et al., 2012):

$$Precisão = \frac{VP}{VP + FP} \quad (6.3.5.1)$$

6.3.6 Métrica F_1

A sensibilidade e a precisão, estão entre os principais indicadores para avaliação de modelos, isso acontece porque ambos comparam os acertos com os erros cometidos. E, como é possível constatar estas medidas são independentes entre si, pois não são calculadas sobre os mesmos indivíduos. E, dependendo do problema, pode atribuir-se maior importância à sensibilidade ou à precisão, ou seja, a minimização ou de FP ou de FN.

Um teste pode ser considerado sensível quando classifica quase todos os indivíduos doentes como doentes. Por isso, deve dar-se ênfase à sensibilidade quando é grave não diagnosticar a patologia e tratar um FP não cause sequela física, psicológica ou social a curto, médio ou longo prazo ao indivíduo (Cristiano, 2017). Por outro lado, um teste é preciso quando caracteriza quase todos os indivíduos saudáveis como saudáveis. Assim sendo, deve prevalecer a precisão quando a patologia é difícil de curar

e/ou o tratamento implica efeitos secundários agravados para o indivíduo, e quando o não tratamento de FN não cause sequelas físicas, psicológicas ou sociais a curto, médio ou longo prazo ao indivíduo (Cristiano, 2017). Suponha-se que a precisão apresenta a pontuação de 1,0, isto significa que todos os itens rotulados como sem *delirium*, efetivamente pertencem a essa classe, porém, nesta medida não está contemplada a quantidade de indivíduos classificados como sem *delirium*, sabendo que o indivíduo é portador da síndrome, ou seja os FN. Posto isto, um classificador pode conseguir alta precisão ao rotular corretamente todos indivíduos saudáveis, mas pode ter baixa sensibilidade se classificar erradamente muitos outros casos de *delirium* como saudáveis (Han et al., 2012). Uma forma alternativa de utilizar a precisão e a sensibilidade consiste em combiná-las numa única medida. Esta é a abordagem da medida F, também conhecida como pontuação F_1 ou F-score. A métrica F_1 , é uma média harmónica entre a precisão e a sensibilidade, e é definida pela seguinte expressão (Han et al., 2012):

$$F_1 = \frac{2 * Sensibilidade * Precisão}{Sensibilidade + Precisão} \quad (6.3.6.1)$$

Portanto, esta métrica tem em consideração tanto os FP como os FN (Han et al., 2012), sendo normalmente mais útil do que a acurácia, no caso de os dados apresentarem uma distribuição desbalanceada. Quando se obtém um valor de F_1 baixo, indica que ou a precisão ou a sensibilidade está baixa.

6.3.7 Curva ROC

Uma das formas para avaliar a capacidade de um teste de diagnóstico para discriminar entre duas populações passa pela análise ROC (Fawcett, 2006). Esta análise baseia-se na teoria da deteção de sinal e foi desenvolvida durante a 2ª Guerra Mundial, onde foi utilizada para a análise de imagens de radares (Lloyd & Appel, 1976). O operador de radar tinha a tarefa de decidir se um ponto no ecrã representava um inimigo, um aliado ou ruído (Fan, Upadhye, & Worster, 2006; Lloyd & Appel, 1976). Posteriormente, a ciência da teoria da deteção de sinais foi alargada a outras áreas científicas, incluindo a medicina de diagnóstico (Lusted, 1971). Sendo uma ferramenta comumente usada em diagnósticos médicos devido à sua capacidade discriminativa (Braga, 2000).

De um modo geral, a curva ROC tem a capacidade de demonstrar o desempenho de um modelo de ML para classificação binária. É uma representação gráfica bidimensional, na qual são representadas a FVP, no eixo nas ordenadas, e a FFP, no eixo das abcissas (Fawcett, 2006), tal como é possível verificar pela Figura 8.

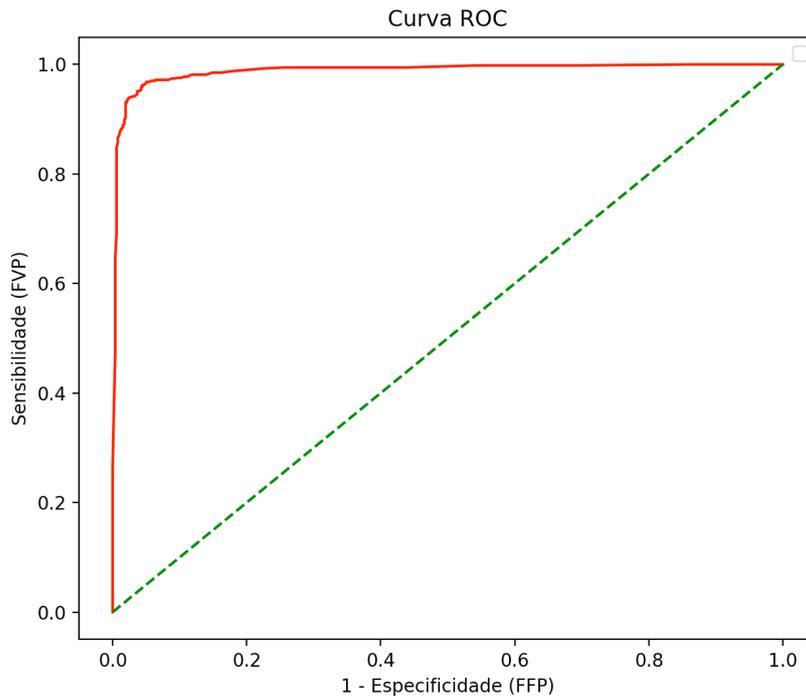


Figura 8 – Representação da curva ROC (elaboração própria)

O facto de se poder afirmar que o teste possui ou não a capacidade de discriminação entre indivíduos com e sem *delirium*, está diretamente ligado a uma medida de exatidão da curva ROC, denominada por área abaixo da curva ROC, ou simplesmente AUC (*Area Under Curve*). Através desta medida, foi possível transformar o desempenho ROC num valor escalar (Fan et al., 2006), sendo possível avaliar a capacidade de discriminação da curva ROC. Quanto mais a curva se aproximar do canto superior esquerdo (linha contínua vermelha da Figura 8) maior será a capacidade de discriminação, podendo a AUC atingir o valor máximo de 1, significando uma discriminação perfeita. Por outro lado, se a curva se aproximar da diagonal (linha verde tracejada da Figura 8) a capacidade de discriminação do modelo é nula.

Em resumo, a análise ROC fornece informação importante sobre o desempenho do teste de diagnóstico, e quanto mais a curva se aproximar do canto superior esquerdo, maior a capacidade discriminatória do teste (Fan et al., 2006).

6.3.8 Curva *Precision-Recall*

Esta medida é útil para avaliar a qualidade dos resultados do classificador para casos que envolvam conjuntos de dados desequilibrados, apresentando assim uma alternativa à curva ROC. A curva *Precision-Recall* mostra o balanço entre precisão e a sensibilidade para diferentes limiares. Existe uma grande diferença entre a representação visual de ambas as curvas, tal como é possível verificar pela

Figura 9, pois o objetivo do espaço ROC está no canto superior esquerdo enquanto o objetivo do espaço *Precision-Recall* está no canto superior direito. Assim, uma área elevada sob a curva *Precision-Recall* representa tanto uma elevada sensibilidade como uma elevada precisão, onde uma elevada precisão está associada a uma baixa FFP e uma elevada sensibilidade refere-se a uma baixa FFN (Pedregosa et al., 2012).

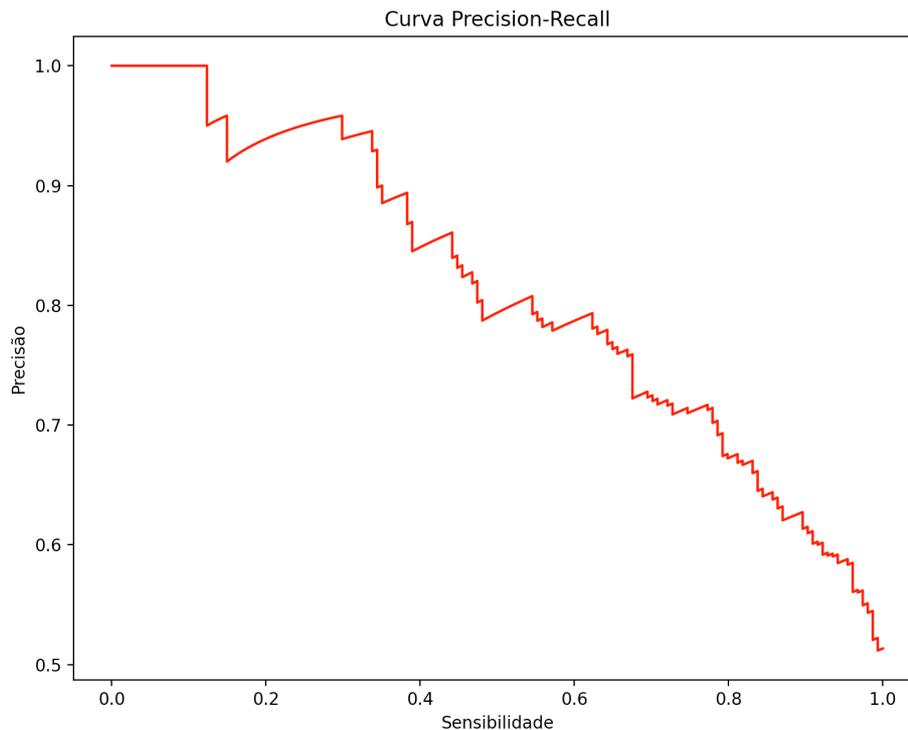


Figura 9 - Exemplo de uma curva *Precision-Recall* (elaboração própria)

6.4 Estratégias para a seleção de variáveis do modelo

A maioria das vezes, o conjunto de dados é composto por uma grande quantidade de variáveis, e, pode ocorrer que algumas delas se apresentem irrelevantes e/ou redundantes para o modelo de classificação. Podendo não só conduzir a uma maior complexidade computacional, como também reduzir a precisão e eficiência dos métodos de classificação (Zhang, 2021). Por este motivo, antes de se proceder à construção do modelo, é importante selecionar o melhor conjunto de variáveis independentes a introduzir no modelo preditivo. Para tal, utilizaram-se técnicas estatísticas e exploratórias com o intuito de selecionar e eliminar as variáveis menos contributivas para o modelo, nomeadamente a técnica de seleção de variáveis.

O principal objetivo da seleção de variáveis centra-se em encontrar um subconjunto de variáveis que melhor se correlaciona com a variável resposta, sem que sejam eliminadas informações relevantes, que permita uma diminuição de custos computacionais e um aumento do poder preditivo do classificador. As técnicas de seleção de variáveis podem ser divididas em três métodos: método de filtragem, método *wrapper*, e método *embedded* (Cherrington, Thabtah, Lu, & Xu, 2019), que serão explicados de seguida.

6.4.1 Método de filtragem

O método de filtragem utiliza medidas estatísticas para atribuir uma pontuação a cada variável, selecionando as variáveis com base na pontuação calculada, observando apenas as propriedades intrínsecas dos dados. As pontuações calculadas são utilizadas para remover as variáveis com pontuação baixa e manter as que apresentem uma pontuação mais elevada (Suppers, van Gool, & Wessels, 2018). Nesta abordagem, a seleção de variáveis é realizada antes da fase de aplicação do algoritmo de aprendizagem, sendo, portanto independente do algoritmo classificador. Os métodos usados são na maioria univariados, uma vez que cada atributo é considerado como independente. As medidas do método de filtragem podem incluir testes estatísticos como o teste qui-quadrado (X^2), teoria da informação como o *Information Gain*, correlação de *Pearson* (Cherrington et al., 2019), análise da variância (ANOVA) (Suppers et al., 2018), entre outros. Esta técnica tem como vantagens a rapidez, escalabilidade e independência dos classificadores. Uma desvantagem comum desta técnica é a sua natureza univariada, uma vez que as pontuações de cada variável são calculadas individualmente e as interações entre as variáveis são ignoradas, pode levar a uma diminuição do desempenho na classificação, pois, o *delirium* pode resultar de uma combinação de diversas variáveis (Suppers et al., 2018).

6.4.2 Método *wrapper*

Os métodos que seguem a abordagem *Wrapper* realizam a seleção de subconjuntos de variáveis durante o processo de treino, através de um algoritmo de aprendizagem específico, ao qual recorrem para proceder à avaliação (Kumar, 2014). Esta abordagem parte do princípio que a taxa de acertos obtida pelo algoritmo de aprendizagem pode ser usada para decidir sobre a relevância das variáveis (Suppers et al., 2018). A ideia central é encontrar um subconjunto de variáveis o mais pequeno possível,

mas com uma taxa de acertos o mais alta possível. Ou seja, os métodos *wrapper* treinam um classificador com um subconjunto de variáveis e calculam as métricas de avaliação como a AUC, sensibilidade, especificidade, precisão, entre outras. O subconjunto que atingir os melhores resultados de classificação é o utilizado para a construção do modelo final. Este método é bastante adequado para a seleção de variáveis relevantes, porém implica um esforço computacional mais elevado (Kursa & Rudnicki, 2011).

Como principais exemplos deste método tem-se a estratégia de *backward*, *forward*, bidirecional e *Recursive Feature Elimination* (RFE). A estratégia *forward*, começa com uma variável preditiva e em cada iteração é adicionada uma variável que melhore o desempenho do modelo. Quando a nova variável a ser adicionada não melhorar o desempenho do modelo, então o método termina. Em cada iteração subsequente, os melhores dos restantes preditores originais são adicionados com base em critérios de desempenho. Já no modelo *backward* o procedimento é iniciado com todos os preditores e em cada iteração é eliminada a variável menos significativa que permita melhorar o desempenho do modelo. Este processo é repetido até que não se observem melhorias no desempenho do modelo.

O modelo bidirecional combina as duas técnicas mencionadas anteriormente, podendo ser combinadas de modo que em cada etapa, o procedimento selecione o melhor atributo e remova o pior de entre os atributos restantes. É considerado menos ganancioso do que os dois procedimentos anteriores, uma vez que reconsidera a adição de preditores no modelo que foi removido e vice-versa.

Por fim, o RFE, tem o objetivo de selecionar características recursivamente considerando os conjuntos de variáveis cada vez mais pequenos. Primeiro, o estimador é treinado sobre o conjunto inicial de variáveis e a importância de cada variável é obtida através de um atributo específico. Depois, as variáveis menos importantes são podadas a partir do conjunto atual de variáveis. Este procedimento é repetido recursivamente no conjunto podado até se atingir o número desejado de características a selecionar (Pedregosa et al., 2012).

6.4.3 Método *embedded*

O método *embedded* é bastante semelhante ao método *wrapper*, pois a seleção das variáveis está ligada aos algoritmos de classificação, sendo que a ligação é mais forte no método *embedded* do que no método *wrapper* (Liu, Zhou, & Liu, 2019). Nesta abordagem, a seleção de variáveis é realizada dentro do próprio algoritmo de aprendizagem. No fundo estes algoritmos ao construírem o modelo, exploraram o espaço do subconjunto de variáveis, e selecionam as variáveis mais relevantes. Algoritmos que constroem árvores são o exemplo mais evidente de métodos em que a seleção de atributos é feita

internamente (Kumar, 2014). Os algoritmos de ML mais utilizados neste método são as AD (ID3, CART) e RF.

Enquanto no método *wrapper* a remoção dos preditores pode ser vista como a definição dos seus coeficientes a zero, o método *embedded* em vez de os forçar a serem exatamente zero, penaliza-os se estiverem demasiado longe de zero, obrigando-os assim a serem pequenos de forma contínua. Desta forma, reduz-se a complexidade do modelo, mantendo todas as variáveis no modelo, este é o procedimento utilizado pela *Ridge Regression*. Para além deste, também o *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* ou LASSO, acrescenta uma penalização por coeficientes não zero, mas ao contrário da *Ridge Regression* que penaliza a soma dos coeficientes quadráticos (penalização L2), o LASSO penaliza a soma dos seus valores absolutos (penalização L1) (Fernández-Delgado et al., 2019; Hastie, Tibshirani, & Friedman, 2009). Como resultado, para valores elevados de λ , muitos coeficientes apresentam exatamente o valor zero sob o LASSO, o que nunca é o caso na *Ridge Regression*. Para além das técnicas referidas anteriormente, existe também a *Elastic Net* que surgiu como resultado de críticas à técnica LASSO, cuja seleção de variáveis podia ser demasiado dependente dos dados e, portanto, instável. Assim, o método *Elastic Net* consiste em combinar as penalidades da *Ridge Regression* e do LASSO para obter o melhor das duas técnicas de seleção de variáveis (Hastie et al., 2009).

6.5 Seleção de variáveis do modelo

Os atributos presentes nos dados de treino devem ser selecionados de acordo com o seu contributo para a classificação correta de indivíduos com ou sem *delirium*. Existem duas vantagens proeminentes para um modelo de classificação na utilização da seleção de atributos. Por um lado, este processo permite reduzir o espaço dimensional de atributos, levando a que o processo de treino do modelo de classificação seja mais rápido, por outro lado consegue-se eliminar variáveis irrelevantes, o que pode possibilitar a construção de modelos de classificação mais assertivos.

Inicialmente foram removidas várias variáveis que não apresentavam informação relevante para este estudo, tal como foi descrito ao longo do capítulo 5.2. Bem como foi reduzido o número de variáveis de 54 para 38 com o processo de transformação de variáveis, tal como descrito ao longo do capítulo 5.3. No entanto, como a dimensionalidade de variáveis ainda se encontrava elevada, resolveu-se usar a técnica de seleção de variáveis de modo a excluir as variáveis menos contributivas para o modelo. Esta tarefa foi realizada com o intuito de aumentar a precisão da previsão e reduzir o tempo de treino do algoritmo sem causar perda de informação.

Após análise das estratégias de seleção de variáveis decidiu-se enveredar pelo método *wrapper*, este que consiste em selecionar o melhor conjunto de variáveis com base numa medida de qualidade retirada do método de classificação. Para a realização da pesquisa do melhor conjunto de variáveis foram utilizados os métodos *Sequential Feature Selector* (SFS), *Recursive Feature Elimination* (RFE), *Recursive Feature Elimination* com validação cruzada (RFECV) e *Select From Model* (SFM), e utilizaram-se como classificadores os algoritmos RF e RL. Os métodos SFS, RFE e RFECV permitem validação cruzada como atributo e neste campo foi utilizada a *RepeatedStratifiedKFold*, esta que permite repetir várias vezes o procedimento de validação cruzada e retorna a média do resultado de todas as execuções. Neste projeto optou-se pelo uso de 10 *folds* (10 vezes) de validação com 5 repetições. Com esta abordagem espera-se que o resultado médio seja uma estimativa mais precisa do verdadeiro desempenho médio subjacente desconhecido do modelo no conjunto de dados. A validação cruzada serve também para prevenir problemas dos classificadores como o *overfitting*, assim este método pretende salvaguardar o algoritmo desses problemas tentando garantir a fiabilidade dos resultados apresentados e a robustez do algoritmo desenvolvido. Já o método SFM não apresenta o atributo de validação cruzada, sendo possível alterar o valor do *threshold*. O estimador em estudo calcula a importância de cada variável, e a função SFM seleciona as variáveis que apresentem um valor superior a um *threshold* selecionado. Estes processos serão explicados nos subcapítulos seguintes. De modo a ter um modelo para comparação entre os subconjuntos de variáveis gerados, foi executado o modelo 0 em que o classificador teve acesso às 38 variáveis e foram registados os resultados das métricas de avaliação.

6.5.1 *Random forest*

O classificador RF tem incorporado o valor da importância de cada variável no atributo *feature_importances_*, métrica esta também conhecida como índice de Gini. Começando pela função SFM, esta seleciona as variáveis que apresentarem um valor superior a um *threshold* escolhido. Cada AD calcula a importância de cada variável de acordo com a sua capacidade de aumentar a pureza das folhas. Quanto maior for o incremento na pureza das folhas, maior será a importância da variável. Este procedimento é realizado em cada árvore, depois é calculada a média de todas as árvores geradas e por fim o valor é normalizado, assim a soma das pontuações das variáveis é de 1.

Na Tabela 20 pode verificar-se que os valores escolhidos para o *threshold* variaram de 0,01 a 0,05 (modelo 1 a 5). E à medida que o valor do *threshold* aumenta, o número de variáveis selecionadas diminui, em particular uma pequena variação do *threshold* de 0,01 para 0,015 permitiu uma diminuição de 20 variáveis. De um modo geral, o modelo 1 e 3 apresentam uma ligeira melhoria na AUC-ROC,

quando comparadas com o modelo 0. Sendo que nos restantes valores para o *threshold* não se verificaram melhorias significativas na AUC-ROC e na AUC-PR.

Tabela 20 - Resultados obtidos pelo algoritmo RF para a seleção de variáveis

Random Forest								
	Método de seleção	Variáveis	Acurácia	FVP	Precisão	F1	AUC-PR	AUC-ROC
0	—	38	78,34	37,14	52	43,33	0,42	0,789
1	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold= 0,01</i>	37	82,8	45,71	66,67	54,24	0,47	0,808
2	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold= 0,015</i>	17	75,16	31,43	42,31	36,07	0,417	0,765
3	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold= 0,02</i>	14	78,34	31,43	52,38	39,29	0,425	0,796
4	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold= 0,03</i>	13	76,43	34,14	46,43	41,27	0,43	0,76
5	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold= 0,05</i>	9	78,34	42,86	51,72	46,88	0,428	0,748
6	RFECV	31	78,98	40	53,85	45,9	0,508	0,789
7	SFS (<i>forward</i>)	33	78,98	42,86	53,57	45,62	0,445	0,786
8	SFS (<i>backward</i>)	35	80,25	37,14	59,08	45,61	0,457	0,796
9	SFS (bidirecional <i>backward</i>)	34	77,71	37,14	50	42,62	0,485	0,785
10	SFS (bidirecional <i>forward</i>)	32	77,07	40	48,28	43,75	0,463	0,786

Um outro método utilizado foi o RFE com validação cruzada. A validação cruzada é uma técnica para avaliar modelos ML através do treino de vários modelos ML em subconjuntos dos dados de entrada disponíveis e da sua avaliação no subconjunto complementar dos dados. A ideia principal do RFECV consiste em selecionar o melhor conjunto de variáveis usando validação cruzada. Em primeiro lugar, o

estimador é treinado no conjunto inicial e a importância de cada variável é obtida através do atributo *feature_importances_*. Em seguida, as variáveis menos importantes são removidas, este procedimento é repetido recursivamente no conjunto podado até não haver mais variáveis a excluir ou até ser atingido o número desejado de variáveis a serem selecionadas (Pedregosa et al., 2012). Na Tabela 20 é possível verificar que o modelo 6, o que utilizou o RFECV para a seleção de atributos, foi o que obteve melhores resultados quando comparada a AUC-ROC e da AUC-PR. Conseguindo-se diminuir o número de variáveis de 38 para 27 e aumentar a AUC-ROC em 0.026.

Por fim utilizou-se a técnica de procura sequencial, que tem como principal objetivo melhorar o subconjunto de variáveis selecionadas através iterações que verificam se adicionando ou eliminando variáveis ao subconjunto o seu desempenho tende a melhorar. Foi utilizada a função SFS, esta função contém dois parâmetros configuráveis que permitem alterar a configuração do parâmetro *forward* entre *False* ou *True* e do parâmetro *floating* também entre *False* ou *True*. Diferentes combinações dos valores permitem a troca entre os métodos *backward*, *forward* e bidirecional. Na Tabela 20, os modelos correspondentes a este método de seleção equivalem aos modelos 7, 8, 9 e 10, e tal como se pode verificar apenas o modelo 8 apresentou uma ligeira melhoria e os restantes não apresentaram melhorias significantes relativamente ao modelo 0 quando comparada a AUC-ROC. Dado que a AUC-PR apenas apresentou um modelo com valor da AUC muito próximo de 0,50, levou a que se considerasse este algoritmo bastante incapaz de realizar previsões de qualidade, pois esta métrica é amplamente usada na avaliação de modelos preditivos com dados desbalanceados. Portanto, pode-se concluir que perante os valores obtidos para a AUC-PR nenhum destes modelos está apto para realizar previsões de qualidade.

Mesmo assim foi construído o gráfico apresentado na Figura 10, para se perceber quais as variáveis selecionadas pelo modelo RFECV. Nesse gráfico é possível verificar as 31 variáveis que apresentam mais representação na modelação, segundo o índice de Gini calculado pelo algoritmo RF. Em particular atributos relativos à glicose, medicamentos antilipídicos (Rosuvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, Sinvastatina e Fluvastatina), PCO₂, PO₂ são os que mais se destacam neste modelo.

Neste modelo de seleção de variáveis verificou-se que se excluíram sete variáveis. Nomeadamente as variáveis relativas aos medicamentos corticosteroides (Hidrocortisona e Prednisolona) com uma expressividade de *delirium* de 8 casos em 25 (32%), antidepressores (Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina, Trazodona e Amitripilina) com a ocorrência de 19 casos em 39 (48,72%), digitálicos (Digoxina) onde se verificou a ocorrência de 13 casos em 28 (46,43%), e analgésicos (Nifedipina, Captopril e Clonidina), nos quais se verificaram 5 casos em 14 (35,71%). Estes resultados

causam alguma insegurança especialmente no caso dos medicamentos antidepressores, uma vez que apresentam uma representatividade razoável cerca de 48% para além de ter sido reportada influência destas substâncias no desenvolvimento de *delirium*. Para além destas, também se excluíram a variável referente ao grupo de diagnóstico hemato-oncológico, esta que apresenta apenas 2 casos de *delirium* em 12 (20%) e a variável relacionada com o grupo de diagnóstico neurológico, esta que possui 13 ocorrências de *delirium* em 47 (27,66%). E ainda a variável relativa ao indivíduo com origem de um lar, onde se verificou a ocorrência de 4 casos em 12 (40%).

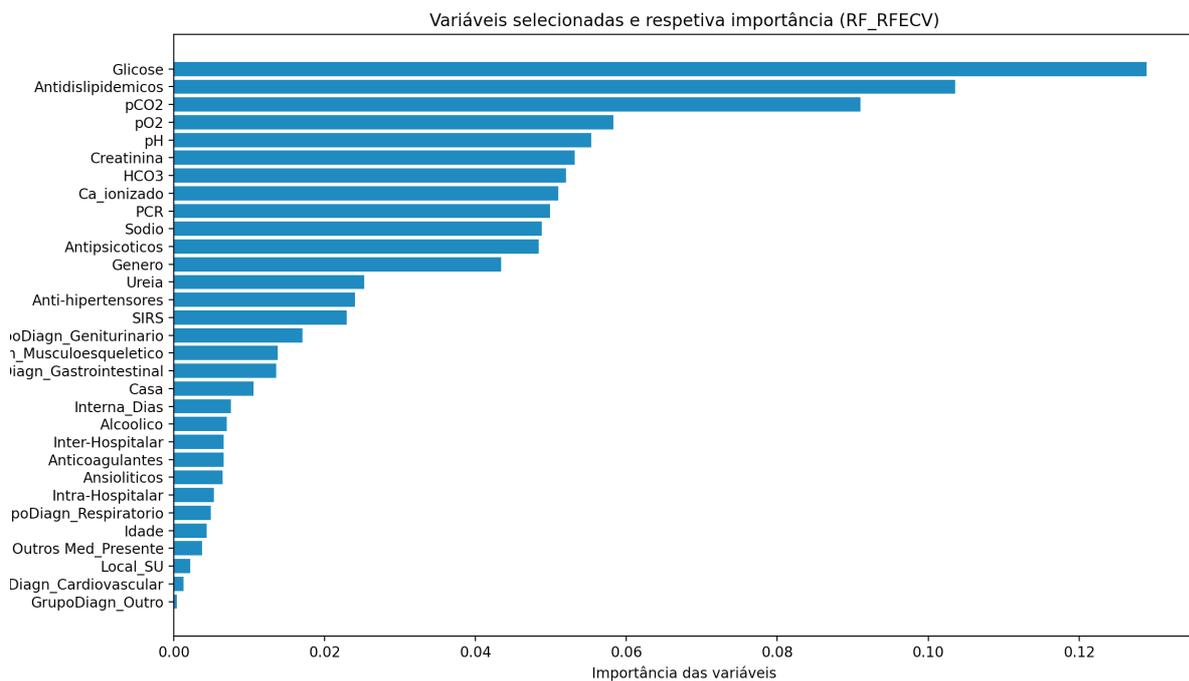


Figura 10 - Gráfico das variáveis selecionadas e a respetiva importância usada pelo RFECV

6.5.2 Regressão logística

Para a seleção de variáveis usando o algoritmo de classificação RL foram utilizadas as mesmas técnicas mencionadas no modelo RF. O classificador RL tem incorporado o valor do coeficiente de cada variável no atributo *coef_*. Em geral, os métodos utilizados para encontrar os coeficientes para a função logística passam por um processo iterativo de seleção de uma variável candidata e do cálculo do logaritmo da probabilidade. Este processo é repetido até que a convergência seja alcançada e a máxima verosimilhança seja encontrada. Na Tabela 21 encontram-se registados os resultados da aplicação dos diversos métodos de seleção de variáveis.

Analogamente ao modelo de classificação anterior, foi registado o modelo 0, este que corresponde aos resultados das previsões sem qualquer seleção de variáveis. Como já referido anteriormente, este modelo será utilizado para comparação entre os modelos gerados pela seleção de variáveis. Tal como é possível verificar pela Tabela 21, os modelos 1 a 4 são respeitantes ao algoritmo SFS e verifica-se que não foi possível melhorar o modelo preditivo quando comparado com os valores obtidos pelo modelo 0. Já para os modelos em que se utilizou a RFE e RFECV verificou-se que o número de variáveis diminuiu para 19 e 18 respetivamente, verificando-se que os resultados da AUC da curva ES, embora ligeiramente mais baixos, aproximam-se dos obtidos pelo modelo 0.

Finalmente, os modelos 7 a 14 retratam os resultados obtidos pela função SFM, sendo possível verificar que o modelo 8 foi o que produziu melhores resultados, quando comparadas as métricas da AUC-ROC e da AUC-PR com os restantes modelos testados. O atributo *threshold* permite selecionar as variáveis cujos valores calculados pelo algoritmo se apresentem superiores ao valor do *threshold*. Este valor corresponde ao valor dos coeficientes calculados pelo modelo RL. Os modelos 9, 10 e 11 também se apresentam com resultados razoáveis para este projeto, uma vez que a AUC-PR apresenta resultados superiores a 0,55 e a AUC-ROC resultados superiores a 0,82. Destes modelos mencionados, o que apresenta melhores resultados a nível da dimensionalidade do modelo é o modelo 11, pois seleciona 27 variáveis permitindo diminuir significativamente a dimensionalidade do modelo. No entanto, optou-se pelo modelo com 36 variáveis, uma vez que se priorizou o melhor valor obtido pelas métricas de avaliação.

Tabela 21 – Resultados obtidos pelo algoritmo RL para a seleção de variáveis

Regressão Logística								
	Método de seleção	Variáveis	Acurácia	FVP	Precisão	F1	AUC-PR	AUC-ROC
0	—	38	83,44	60	63,64	61,76	0,579	0,8320
1	SFS (<i>forward</i>)	23	80,25	48,57	56,67	52,31	0,506	0,766
2	SFS (<i>backward</i>)	26	78,98	57,14	52,63	54,79	0,500	0,802
3	SFS (bidirecional <i>forward</i>)	27	70,06	54,529	38	44,71	0,4590	0,755
4	SFS (bidirecional <i>backward</i>)	19	78,98	57,14	52,63	54,79	0,5260	0,788

Regressão Logística								
	Método de seleção	Variáveis	Acurácia	FVP	Precisão	F1	AUC-PR	AUC-ROC
5	RFE	19	80,25	60	55,26	57,53	0,565	0,7827
6	RFECV	18	78,34	51,43	51,43	51,43	0,543	0,755
7	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold=0,02</i>	38	83,44	60	63,64	61,76	0,579	0,8320
8	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold=0,09</i>	36	84,71	60	67,74	63,64	0,582	0,8333
9	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold=0,1</i>	35	84,08	60	65,62	62,69	0,578	0,8311
10	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold=0,2</i>	33	84,08	60	65,62	62,69	0,575	0,8278
11	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold=0,3</i>	27	82,17	60	60	60	0,563	0,8290
12	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold=0,5</i>	24	80,89	60	50,76	58,33	0,542	0,8208
13	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold=1</i>	14	77,71	40	50	44,44	0,499	0,7250
14	<i>SelectFromModel</i> <i>threshold=1,5</i>	7	70,7	54,29	38,78	45,24	0,509	0,7207

Embora a redução de variáveis não tenha sido significativa conseguiu-se ainda assim diminuir a dimensionalidade do modelo em duas variáveis. O gráfico apresentado na Figura 11 permite comprovar quais as 36 variáveis selecionadas pelo SFS com o classificador RL, sendo possível observar a contribuição de cada variável para o modelo de classificação. As variáveis relativas aos medicamentos anti-hipertensores e aos medicamentos ansiolíticos foram excluídas pelo método de seleção de variáveis. Embora os ansiolíticos tenham sido reportados por outros estudos como um dos medicamentos influentes no desenvolvimento do *delirium* (Clegg & Young, 2011; Gaudreau et al., 2005; Sharon K. Inouye et al., 2014), neste conjunto de dados este atributo não se mostrou significativo. Apesar do resultado surpreendente, este pode ser explicado pela pouca representatividade desta classe de medicamentos na

amostra total. Mais concretamente, dos 96 registos com *delirium* apenas 29 (30,21%) utilizam medicamentos do grupo dos ansiolíticos. Contudo, só se poderiam retirar conclusões mais assertivas acerca da influência deste grupo de medicamentos no *delirium* com uma maior quantidade de informação e com um estudo direccionado a esta temática.

Através do gráfico da Figura 11 também é possível aferir que os valores dos coeficientes variam entre pontuações negativas e pontuações positivas. Isto significa que coeficientes com valores positivos indicam que a variável prediz a classe 1, ou seja, o *delirium*. Já coeficientes com valores negativos determinam que a variável prediz a classe 0, ou seja, a ausência de *delirium*. Das variáveis mais contributivas para a predição do *delirium* destacam-se a idade, outros medicamentos presentes, medicamentos pertencentes ao grupo dos antipsicóticos e a glicose.

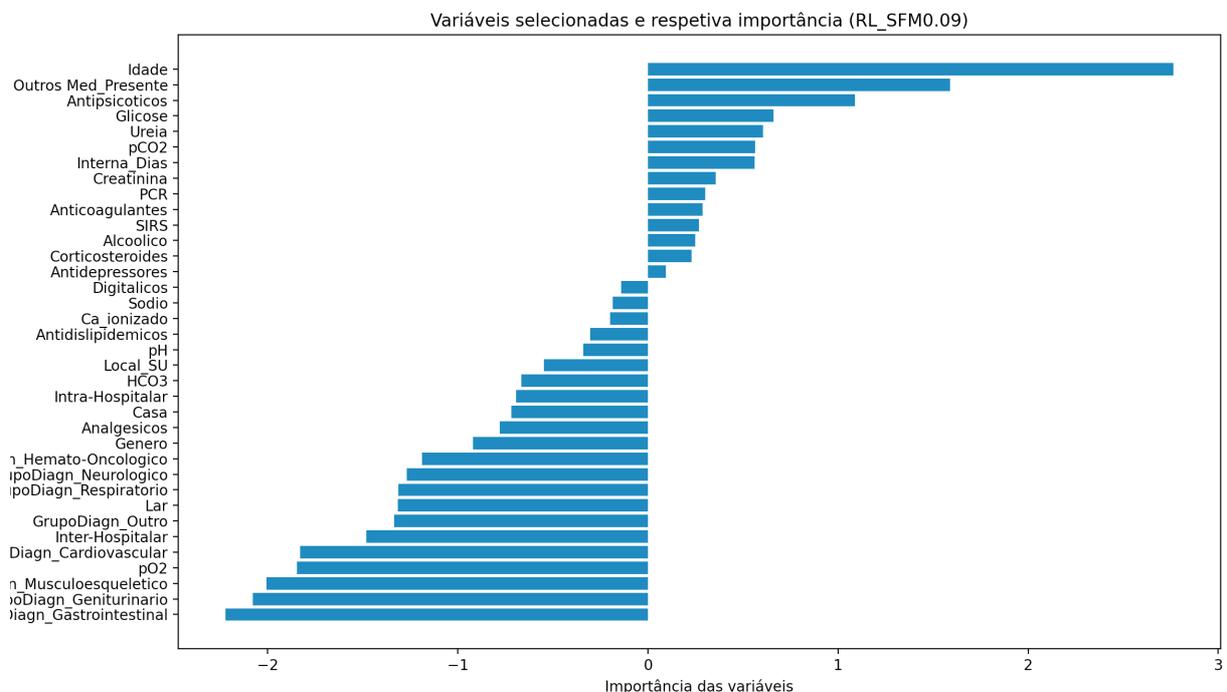


Figura 11 - Gráfico resultante da seleção de variáveis pelo algoritmo de RL

O atributo relativo aos medicamentos antipsicóticos é constituído pelos medicamentos Haloperidol, Quetiapina, Risperidona, Paliperidona e Iloperidona. Já a variável relativa a outros medicamentos presentes ('Outros Med') engloba medicamentos como a Ranitidina, Butilbrometo de escopolamina, Desloratadina, Hidroxizina, Tri-hexifenidilo e Cloreto de Tróspio. A inclusão desta variável como uma das mais influentes na predição do *delirium* causou alguma insegurança, pois neste grupo estão incluídos medicamentos de diversos grupos farmacológicos, não permitindo retirar nenhuma conclusão acerca de

qual grupo de medicamentos tem realmente efeito na predição de *delirium*. Para além disso, este grupo possui apenas 18 registos sendo que 16 (88,89%) apresentam a classificação de *delirium*. Com base nestas estatísticas, pode-se considerar que esta variável efetivamente possa ter bastante influência na predição de *delirium*, uma vez que a probabilidade de se obter um caso de *delirium* quando se apresenta algum destes medicamentos é alta.

Aliás, através da pesquisa realizada no capítulo 5.3.1, verificou-se que a Hidroxizina, o Trihexifenidilo e o Cloreto de tróspio podem apresentar como efeito adverso estado de confusão. No entanto para o Butilbrometo de escopolamina e para a Desloratadina não se encontraram evidências claras de influência no desenvolvimento de *delirium* em humanos. Por este motivo sugere-se como trabalho futuro, o estudo individual das substâncias ativas incluídas neste grupo, para verificar se efetivamente estes medicamentos estão relacionados com o desenvolvimento de *delirium*. Deste grupo pode ser excluída a Ranitidina, pois a sua comercialização encontra-se suspensa pelo INFARMED.

No sentido de facilitar a interpretação dos coeficientes obtidos em relação à variável dependente ('Delirium'), realizou-se uma transformação dos coeficientes das variáveis independentes, através da exponenciação das variáveis, dando origem aos OR, apresentados na Tabela 22. Esta transformação de valores permite descomplicar a interpretação dos valores apresentados pelos coeficientes.

Tabela 22 - Interpretação dos coeficientes estimados das variáveis independentes do modelo final segundo os *odds ratio*

Variável	Coefficientes	OR
Idade	2,76329	15,8520
Outros Med_Presente	1,58937	4,90066
Antipsicoticos	1,08977	2,97360
Glicose	0,66107	1,93687
Ureia	0,60483	1,83094
pCO2	0,56472	1,75896
Interna_Dias	0,56040	1,75138
Creatinina	0,35617	1,42784
PCR	0,30114	1,35140
Anticoagulantes	0,28706	1,33250
SIRS	0,26800	1,30735
Alcoolico	0,25035	1,28448
Corticosteroides	0,22990	1,25847
Antidepressores	0,09359	1,09811
Digitalicos	-0,14012	0,86926
Sodio	-0,18368	0,83220
Ca_ionizado	-0,19973	0,81895

Variável	Coefficientes	OR
Antidislipidemicos	-0,30344	0,73828
pH	-0,33835	0,71294
Local_SU	-0,54732	0,57850
HCO3	-0,66534	0,51410
Intra-Hospitalar	-0,69239	0,50038
Casa	-0,71735	0,48805
Analgesicos	-0,77835	0,45916
Genero	-0,91914	0,39886
GrupoDiagn_Hemato-Oncologico	-1,18681	0,30519
GrupoDiagn_Neurologico	-1,26793	0,28141
GrupoDiagn_Respiratorio	-1,31224	0,26922
Lar	-1,31595	0,26822
GrupoDiagn_Outro	-1,33363	0,26352
Inter-Hospitalar	-1,48151	0,22730
GrupoDiagn_Cardiovascular	-1,82944	0,16050
pO2	-1,84457	0,15809
GrupoDiagn_Musculo esqueletico	-2,00638	0,13447
GrupoDiagn_Geniturinario	-2,07917	0,12503
GrupoDiagn_Gastrointestinal	-2,22111	0,10849

No caso da variável 'Idade', o resultado evidencia que para uma alteração de uma unidade na idade, a probabilidade do indivíduo desenvolver *delirium* aumenta 15,8 vezes. Já para as variáveis categóricas como por exemplo, as variáveis 'Outros_Med' e 'Antipsicoticos', os indivíduos que apresentem o consumo deste grupo de fármacos tem, respetivamente 4,9 vezes e 2,97, mais probabilidade de desenvolver *delirium* que os que não apresentam este grupo de medicamentos. Por outro lado, os indivíduos cuja terapia farmacológica contém analgésicos ou antidislipídemicos a probabilidade de desenvolvimento de *delirium* diminui cerca 0,45 vezes (54%) ou 0,73 vezes (26%), respetivamente.

Na Figura 12 é possível observar as AUC produzidas pelo modelo de RL, verificando-se que a AUC-ROC apresenta um valor de 0,833, podendo ser considerado um valor razoável uma vez que um classificador incapaz de classificar apresenta uma AUC de cerca de 0,5. No entanto, no que respeita à AUC-PR apenas se conseguiu o valor de 0,58, isto significa que o modelo encontrou dificuldades em classificar os casos de *delirium* presentes nos dados de teste. Este cenário pode ser explicado pelo baixo volume de dados apresentados por este projeto, podendo implicar lacunas de dados no domínio de combinações entre categorias. Para além disso, os registos relativos à síndrome de *delirium* apresentam pouca representatividade no conjunto de dados, cerca de 22,12% correspondendo a 96 registos, sendo

que destes ainda foram selecionados alguns para a realização de testes ao modelo. Portanto, estes fatores podem ter condicionado o modelo na procura de padrões para a identificação de *delirium*.

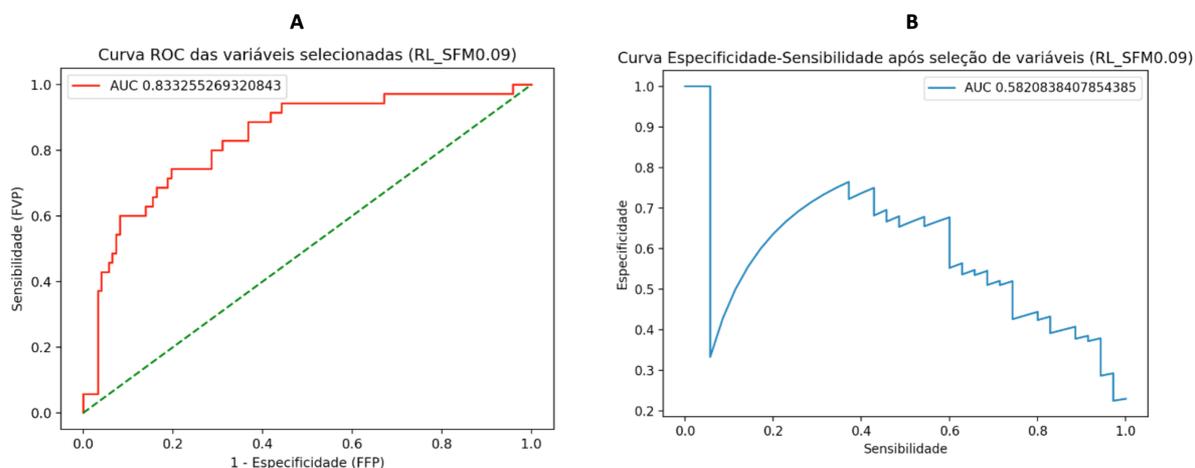


Figura 12 - Gráficos relativos às AUC.

Gráfico A – Representação gráfica da AUC-ROC produzida pelo modelo com as 36 variáveis selecionadas.

Gráfico B - Representação gráfica da AUC-PR produzida pelo modelo com as 36 variáveis selecionadas

6.6 Resultados da afinação dos hiperparâmetros

Os resultados obtidos no treino do modelo no capítulo 6.5.2 foram obtidos através dos valores padrão que se encontravam definidos no algoritmo classificador. A afinação dos hiperparâmetros permite selecionar a combinação de hiperparâmetros que permite melhorar o desempenho do modelo. Tal como já referido foi utilizada técnica *GridSearchCV* que permite estabelecer um conjunto de parâmetros a ser testados, treinar o modelo e atribuir uma métrica de avaliação a cada combinação testada. Esta técnica permite testar todas as combinações possíveis, e devolve aquela que produzir resultados com a métrica mais elevada. Os resultados das métricas obtidos encontram-se resumidos na Tabela 23 e os resultados relativos à afinação dos hiperparâmetros situam-se na Tabela 24.

Tabela 23 - Resultados da afinação dos hiperparâmetros do algoritmo de classificação RL

Regressão Logística								
	Método	Variáveis	Acurácia	FVP	Precisão	F1	AUC-PR	AUC-ROC
0	Sem afinação	36	84,71	60	67,74	63,64	0,582	0,8333
1	Com afinação	36	84,71	60	67,74	63,64	0,582	0,8333

Como é possível verificar, o modelo 1 onde foi utilizado o método de afinação dos hiperparâmetros não permitiu uma melhoria das métricas de avaliação do modelo. Verificando-se que dos valores testados para os hiperparâmetros nenhum melhorou as métricas de avaliação do modelo.

De todos os hiperparâmetros possíveis de testar, os primeiros quatro da Tabela 24 foram considerados mais relevantes, uma vez que podem interferir na penalidade introduzida em cada variável bem como o *solver* utilizado para realização da otimização. Podendo alterar o modo como a classificação é realizada. Os restantes valores apresentados pelo classificador foram deixados com os valores predefinidos.

Tabela 24 - Tabela resumo com os parâmetros utilizados pelo modelo de classificação

Parâmetro	Valor padrão	Valor utilizado no modelo final
penalty	l2	"l2"
C	1	1
solver	lbfgs	"lbfgs"
max_iter	100	422
n_jobs	None	-1

6.7 Seleção do modelo classificativo

De modo a selecionar inequivocamente o modelo que produz melhores resultados, foi construído um gráfico comparativo das métricas de avaliação entre os dois melhores modelos de cada algoritmo de classificação. Verificando-se, através do gráfico da Figura 13, que o modelo que apresenta as métricas de avaliação mais altas é o correspondente ao algoritmo de RL, representado pela cor azul. Pela análise do gráfico é possível verificar que todas as métricas geradas pelo algoritmo de RL são mais elevadas do que as produzidas pelo algoritmo RF. Portanto, o modelo selecionado para a realização de cálculos de previsão de *delirium* foi o algoritmo de RL, este que implica a utilização de 36 variáveis, bem como os hiperparâmetros definidos na Tabela 24.

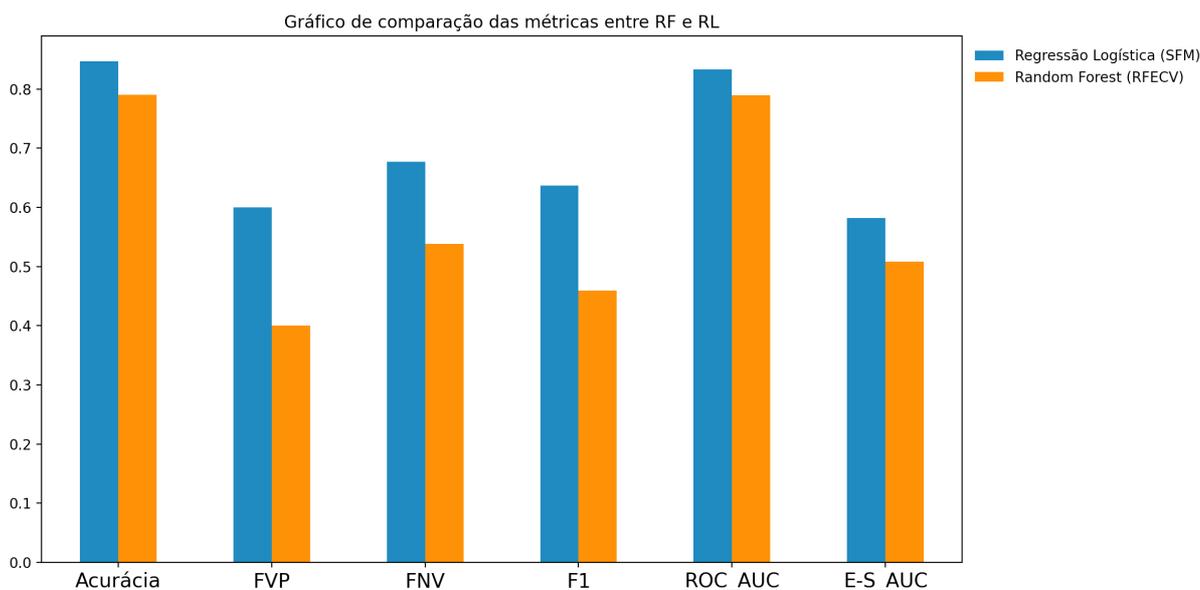


Figura 13 - Gráfico comparativo entre o modelo de RL e o modelo RF, após seleção das variáveis

6.8 Aplicação *web*

Como definido no subcapítulo anterior, o modelo de previsão que apresenta uma melhor capacidade preditiva é o que utiliza o algoritmo de RL. Como tal, para facilitar a utilização deste modelo preditivo construiu-se uma aplicação *web*. Este tipo formato permite facilitar a visualização dos resultados da predição em tempo real, e em qualquer plataforma. O objetivo desta ferramenta é calcular de forma simples e rápida a probabilidade de ocorrência ou não de *delirium* em indivíduos admitidos no SU. O cálculo é realizado aquando do preenchimento dos campos pedidos no formulário da aplicação, estes correspondentes às 26 variáveis selecionadas pelo método *wrapper*. A aplicação desenvolvida encontra-se disponível através da seguinte hiperligação: <https://share.streamlit.io/natawild/appdelirium/main/AppDelirium.py>.

A construção desta aplicação implicou a utilização do modelo de previsão selecionado anteriormente. E, dado que os processos utilizados para a modelação implicam o uso de operações dispendiosas, como a leitura dos dados, pré-processamento, treino e a afinação do modelo, a execução de todas estas operações no momento em que é iniciado o servidor da aplicação *web* poderia comprometer o funcionamento e a rapidez da aplicação. Por este motivo, recorreu-se à técnica de serialização, esta que permite transformar o estado de um objeto numa sequência de *bytes*, permitindo guardar o modelo de previsão e posteriormente utilizá-lo para realizar novas previsões. Para tal, foi utilizada a biblioteca *Joblib*, esta que contém funções que permitem a serialização e desserialização do modelo treinado. A utilização desta ferramenta permite que aplicação seja mais rápida, uma vez que

implica menos processamento e esforço computacional, pois o modelo já se encontra treinado. Para além de providenciar segurança relativamente à proteção dos dados utilizados para o treino do modelo.

A aplicação foi construída em linguagem *Python* com recurso à biblioteca *streamlit*. Esta biblioteca permite construir desenvolver aplicações *web* para ML de forma rápida.

6.8.1 Previsão

Para a realização do cálculo da previsão de ocorrência ou não de *delirium*, foi necessário introduzir exatamente as mesmas variáveis utilizadas pelo modelo de treino. Começou-se por estudar as ferramentas disponíveis na biblioteca *streamlit* para a apresentação ao utilizador dos diversos campos a preencher de modo a ser possível a realização do cálculo da previsão. Foi necessário definir, para cada variável, a mesma gama de valores presentes nos dados de treino. Este processo necessitou de uma transformação dos dados, uma vez que para o utilizador a introdução dos dados é mais intuitiva se as variáveis se apresentarem com uma linguagem conhecida ao invés da utilização de codificação. Na Tabela 25, estão expostas as 26 variáveis utilizadas pelo modelo classificativo, sendo também possível verificar a gama de valores que o modelo pode assumir.

Tabela 25 - Tabela explicativa das variáveis a serem introduzidas pelo utilizador e respetivos valores aceites pelo modelo

Variável	Valores permitidos pelo modelo
Grupo de Diagnóstico	Hemato-Oncológico; Neurológico; Respiratório; Cardiovascular; Musculo-Esquelético; Geniturinário; Gastrointestinal, Outro
Estado do doente ("Local_SU")	Ambulatório; ICISU; UDC1; UDC2
Sexo	Masculino; Feminino
Proveniência	Casa, Inter-Hospitalar, Intra-Hospitalar, Lar
Critérios SIRS	0 – 4
Idade	18 – 100 anos
Tempo de permanência	0,08 – 12 dias
Glicose	41 – 1000 mg/dL
Sódio	42 – 151 mEq/L
Ureia	4 – 275 mg/dL

Variável	Valores permitidos pelo modelo
Creatinina	0,1 – 19,5 mg/dL
PCR	2,9 – 499 mg/L
pH	7,026 – 7,625
Ca_ionizado	0,84 – 1,37 mmol/L
pCO2	13,2 – 121,3 mm Hg
pO2	34,1 – 178,1 mm Hg
HCO3	7,4 – 39,1 mEq/L
Antidislipédicos	Rosuvastatina; Atorvastatina; Pravastatina; Sinvastatina; Fluvastatina
Antipsicóticos	Haloperidol; Quetiapina; Risperidona; Paliperidona; Iloperidona
Antidepressores	Fluvoxamina; Paroxetina; Sertralina; Venlafaxina; Trazodona; Amitripilina
Analgésicos	Nifedipina; Captopril; Clonidina
Anticoagulantes	Varfatina; Dipyridamole
Corticosteroides	Hidrocortisona; Prednisolona
Digitálicos	Digoxina
Outros Medicamentos	Ranitidina; Butilbrometo de Escopolamina; Desloratadina; Hidroxizina; Tri-hexifenidilo; Cloreto de Tróspio
Álcool	Sim, Não

Na Figura 14 é apresentado o formulário produzido para a recolha dos dados inseridos pelo utilizador. A aplicação apresenta valores predefinidos que devem ser alterados caso se pretenda efetuar uma previsão. É importante que sejam verificados todos os dados introduzidos nos campos, uma vez que uma pequena alteração nos dados introduzidos pode alterar os resultados produzidos.

O uso desta aplicação está limitado ao conjunto de valores disponibilizados no formulário, e caso o utilizador obtenha dados fora destes intervalos não será possível a realização do cálculo da previsão nesta aplicação. Prevê-se que esse problema possa acontecer na variável 'Idade', uma vez que está limitada ao número 100, porém caso a idade seja superior a 100 anos, aconselha-se que se utilize o valor máximo permitido. Porém, este modelo não está apto para realizar previsões em indivíduos com idades inferiores a 18 anos, uma vez que a população em estudo não pertencia a essa faixa etária.

Formulário

Por favor preencha todos os dados pedidos abaixo para poder efetuar uma previsão de delirium

Local de Proveniência Casa	Crítérios SIRS: 0	Cálcio ionizado (mmol/L) 1.16	Antidepressores Choose an option
Grupo de Diagnóstico Respiratório	Glicose (mg/dL) 90.03	Pressão parcial de dióxido de carbono (mm Hg) 37.00	Analgésicos Choose an option
Estado do doente Ambulatório	Sódio (mEq/L) 137.03	Pressão parcial de oxigénio (mm Hg) 80.10	Anticoagulantes Choose an option
Idade 44	Ureia (mg/dL) 21.03	ião bicarbonato (mEq/L) 25.20	Corticosteroides Choose an option
Selecione o sexo: <input type="radio"/> Masculino <input checked="" type="radio"/> Feminino	Creatinina (mg/dL) 1.12	Antidislipidemicos Choose an option	Digitálicos Choose an option
Tempo de permanência no SU 0.08	PCR (mg/L) 2.90	Antipsicóticos Choose an option	Outros Medicamentos Choose an option
Consumo de álcool em excesso? <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	pH 7.35		

Figura 14 - Formulário produzido para a recolha de dados dos indivíduos

Pela Figura 15 é possível verificar que a aplicação apresenta uma área destinada a mostrar ao utilizador os dados introduzidos nos campos pedidos no formulário. Com este mecanismo pretende-se que ocorrência de erros cometidos no momento da inserção dos dados diminua.

Verifique se introduziu os dados corretamente:

	Glicose	Sódio	Ureia	Creatinina	PCR	pH	ca	CO2	O2	
0	90.0000	135.0000	20.0000	1.1000	2.9000	7.0260	1.1500	35.0000	80.0000	7

Figura 15 - Validação dos campos introduzidos pelo utilizador

O resultado da previsão é gerado sempre que algum campo do formulário for alterado. Como já referido, o resultado produzido pelo modelo devolve o valor 1 ou 0 consoante a previsão de *delirium* ou não, respetivamente. Para que não restem dúvidas ao utilizador sobre o significado acerca dos valores produzidos pelo modelo, estes foram convertidos para texto, tal como é possível verificar pela Figura 16.

Resultados da previsão:

O indivíduo não corre risco de desenvolvimento de delirium

Resultados da previsão:

É provável que o indivíduo apresente Delirium

Figura 16 - Resultados possíveis de obter pelo cálculo da previsão

6.8.2 Vantagens e desvantagens da aplicação desenvolvida

Uma aplicação *web* é um sistema que pode ser acedido em qualquer lugar e a qualquer hora desde que se possua acesso a internet. Estes tipos de sistemas permitem escalabilidade, atualizações facilitadas, maior segurança e usabilidade. A aplicação *web* desenvolvida funciona em qualquer dispositivo eletrónico com acesso a internet, e apresenta resultados razoáveis na previsão de *delirium*, é fácil de aceder e bastante intuitiva no preenchimento dos dados. Esta aplicação foi desenvolvida para auxiliar os profissionais de saúde no diagnóstico de *delirium* em indivíduos admitidos em contexto hospitalar, não devendo ser utilizada por pessoas sem formação na área da saúde.

Embora a aplicação desenvolvida se apresente bastante funcional na previsão de *delirium*, esta apresenta alguns inconvenientes. Nomeadamente, a alta dimensionalidade do modelo, uma vez que o modelo preditivo apresenta 26 variáveis, torna a introdução de dados por parte do utilizador relativamente longa, podendo demorar cerca de 1 minuto. Embora se obtivessem modelos com menos dimensionalidade não se conseguiram resultados tão promissores relativamente às métricas de avaliação, portanto este pode ser um aspeto a melhorar no futuro, caso seja possível a adição de mais dados para o treino do modelo. Por outro lado, também apresenta uma limitação na gama de dados permitidas para a realização de diagnóstico de *delirium*.

7. CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO

O aumento da esperança média de vida é bom indicador na melhoria da qualidade de vida da população, porém, este aumento da longevidade está também associado a um acréscimo de doenças crónicas caracterizadas por produzirem elevados graus de incapacidade sendo muitas vezes responsáveis por pressões sobre o sistema de saúde. Em virtude das múltiplas condições crónicas e das alterações fisiológicas que caracterizam o indivíduo idoso, como défices auditivos, visuais e de mobilidade, é de esperar que este grupo etário se constitua particularmente vulnerável aos efeitos adversos da hospitalização. A hospitalização pode representar uma ameaça para o indivíduo, pois para além da mudança no estado de saúde, está sujeito a alterações no regime alimentar, restrições de espaço e movimentos, isolamento da família e amigos, entre outros fatores. Estas pequenas alterações provocadas pelo ambiente hospitalar podem promover estados de confusão e desorientação nos indivíduos. O *delirium* é uma manifestação comum de disfunção neuropsiquiátrica aguda grave, muito prevalente em ambiente hospitalar, que devido à sua variabilidade de apresentação clínica é frequentemente subdiagnosticado e negligenciado, principalmente quando o contexto clínico do indivíduo é complexo. Neste sentido, surgiu o tema desta dissertação no qual se pretendeu desenvolver um modelo preditivo que fosse capaz de prever o *delirium* em indivíduos admitidos no SU. O modelo desenvolvido tem o intuito de auxiliar os profissionais de saúde no diagnóstico de *delirium*.

Para a resolução deste problema foi utilizado o ML, este que assenta na ideia base de reconhecimento de padrões. Existindo diversos algoritmos para a realização da tarefa de reconhecimento de padrões utilizou-se a técnica de aprendizagem supervisionada nomeadamente os algoritmos RF e RL. A técnica de ML requer diversos passos antes do cálculo de previsões. Em primeiro lugar começou-se por uma análise de dados, estes constituídos por 511 registos e 124 variáveis, verificando-se que 70 variáveis e 77 registos não possuíam qualquer informação para o resultado da variável resposta. De seguida executou-se uma transformação dos dados, onde se agregaram as variáveis relativas aos medicamentos por grupo farmacológico, e criou-se uma variável que agregou os medicamentos que apresentaram 10 ou menos registos. Por fim, foi realizada uma preparação dos dados de modo a que o algoritmo de aprendizagem conseguisse interpretar a informação contida nos dados.

No decurso da modelação foi encontrado o problema de desbalanceamento das categorias na variável resposta, que foi contornado pela manipulação dos dados através do algoritmo ADASYN, este que permite igualar o número de observações entre as categorias. Embora esta solução tenha resolvido o problema de classificação, na qual todas as previsões apresentavam a mesma categoria (Não), este método de balanceamento pode ter introduzido uma ligeira imprecisão nos novos registos gerados. Após isto, foi

executada a técnica de seleção de variáveis, uma vez que uma seleção de atributos bem-sucedida conduz à redução da complexidade do problema, facilitando a visualização e interpretação dos dados. A estratégia utilizada para a seleção de variáveis consistiu no método *wrapper* em que é selecionado o melhor conjunto de variáveis com base na medida de qualidade retirada do método de classificação.

Dos algoritmos selecionados para a execução da seleção de variáveis o RFECV foi o que produziu melhores resultados para o classificador RF com a seleção de 31 variáveis, obtendo para a AUC-ROC o valor de 0,789 e para a AUC-PR o valor de 0,508. Já para o classificador RL, o algoritmo SFM com *threshold* de 0,09 foi o que produziu melhores resultados nas métricas de avaliação, tendo-se conseguido uma AUC-ROC de 0,833, uma AUC-PR de 0,582 e a seleção de 36 variáveis, sendo este o modelo selecionado para a realização da previsão do *delirium*. Este modelo excluiu a variável relativa aos medicamentos hipertensores e aos ansiolíticos. A exclusão da variável ansiolíticos causou alguma surpresa, uma vez que estes têm vindo a ser reportados como medicamentos influenciadores no desenvolvimento do *delirium*, mas conclui-se que este resultado podia ser devido à pouca representatividade desta classe na amostra total. Já das variáveis mais influentes na predição do *delirium* destacam-se a idade, outros medicamentos, antipsicóticos e a glicose. Mais uma vez, também a inclusão da variável relativa a outros medicamentos causou alguma surpresa, uma vez que esta apresenta uma baixa representatividade no conjunto de dados, possuindo apenas 18 registos. Porém, verificou-se que dos 18 registos, 16 apresentam *delirium* (cerca de 88,89%), o que levou a concluir que provavelmente os medicamentos contidos nesta variável possam influenciar no resultado da previsão de *delirium*. Contudo, não é correto afirmar que todos os medicamentos contidos nesta variável são fatores de risco para o desenvolvimento de *delirium*, uma vez que a representatividade destes medicamentos é muito baixa neste conjunto de dados. E serão necessários estudos complementares especialmente para a substância ativa butilbrometo de escopolamina e para a desloratadina, uma vez que não foram encontradas evidências claras da influência no desenvolvimento de *delirium* em humanos.

Após a seleção das melhores variáveis bem como a afinação dos hiperparâmetros passou-se para a construção da aplicação *web*, esta desenvolvida com auxílio da biblioteca *streamlit*. Tendo-se conseguido uma aplicação de simples utilização e ajustável a diferentes tipos de dispositivos.

Apesar do modelo obtido ter uma capacidade preditiva razoável, postula-se que se o conjunto de dados recolhidos contivessem um número de registos mais elevado, o modelo preditivo poderia conseguir obter uma maior taxa de acertos. Tal suposição, tem por base o facto de o modelo ter sido construído com um número reduzido de registos e uma quantidade considerável de variáveis, o que pode implicar

a existência de lacunas de dados no domínio de combinações entre categorias. Como consequência os algoritmos de ML podem encontrar dificuldades na deteção de padrões.

Por fim conclui-se que este modelo de previsão embora ainda possa ser melhorado, este modelo preditivo poderá ser uma mais-valia no diagnóstico de *delirium* em ambiente hospital.

Numa perspetiva de trabalho futuro poder-se-á construir outro modelo preditivo de ML utilizando outros classificadores e outros métodos de seleção de variáveis. Para além disso, este projeto pode ser melhorado se o conjunto de dados de treino apresentar mais registos, nomeadamente registos relativos ao desenvolvimento de *delirium*. Relativamente à aplicação seria interessante integrar este tipo de modelo preditivo no sistema de registo inerente ao hospital e realizar este processo de forma automática. De forma que sempre que um individuo entrasse no hospital e fossem recolhidas informações sobre análises clínicas e medicação habitual, fosse lançado um aviso aos profissionais de saúde acerca do risco de desenvolvimento de *delirium*. Isto poderia permitir testar medidas de prevenção, deteção e tratamento de *delirium*, com impacto no fluxo e disposição de doentes no SU e daí intervir de forma a diminuir dos casos que passam despercebidos aos profissionais de saúde e assim melhorar a qualidade de vida dos indivíduos hospitalizados.

BIBLIOGRAFIA

- Adamis, D., Sharma, N., Whelan, P. J. P., & MacDonald, A. J. D. (2010). Delirium scales: A review of current evidence. *Aging and Mental Health*, 14(5), 543–555. <https://doi.org/10.1080/13607860903421011>
- Adamis, D., Treloar, A., Martin, F. C., & Macdonald, A. J. D. (2007). A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry*, 18(4), 459–469. <https://doi.org/10.1177/0957154X07076467>
- Alagiakrishnan, K., & Wiens, C. A. (2004). An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgraduate Medical Journal*, 80(945), 388–393. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.017236>
- Ali, J., Khan, R., Ahmad, N., & Maqsood, I. (2012). Random Forests and Decision Trees. *International Journal of Computer Science Issues*, 9(5), 272–278.
- Ali, M. A., Hashmi, M., Ahmed, W., Raza, S. A., Khan, M. F., & Salim, B. (2021). Incidence and risk factors of delirium in surgical intensive care unit. *Trauma Surgery and Acute Care Open*, 6(1). <https://doi.org/10.1136/tsaco-2020-000564>
- Alsuliman, T., Humaidan, D., & Sliman, L. (2020). Machine learning and artificial intelligence in the service of medicine: Necessity or potentiality? *Current Research in Translational Medicine*, 68(4), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2020.01.002>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - III*. Washington.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-5. Pediatría Integral* (fifth, Vol. 17).
- Associação Portuguesa de Nutrição. (2018). *Dislipidemias: Caracterização e Tratamento nutricional*. Associação Portuguesa de Nutrição. Retrieved from http://www.jstage.jst.go.jp/article/pjab/86/5/86_5_484/_article
- Bansal, V. (2020). The Evolution of Deep Learning. Retrieved December 29, 2021, from <https://towardsdatascience.com/the-deep-history-of-deep-learning-3bebeb810fb2>
- Basu, S., Faghmous, J. H., & Doupe, P. (2020). Machine learning methods for precision medicine research designed to reduce health disparities: A structured tutorial. *Ethnicity and Disease*, 30, 217–228. <https://doi.org/10.18865/ed.30.S1.217>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... Sibbald, W. J. (1992). Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, 101(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Boser, B. E., Guyon, I. M., & Vapnik, V. N. (1992). A training algorithm for optimal margin classifiers. In *Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory - COLT '92* (pp. 144–152). New York, New York, USA: ACM Press. <https://doi.org/10.1145/130385.130401>
- Bourgeois, J. A., Hategan, A., & Losier, B. (2014). Delirium in the hospital: Emphasis on the management of geriatric patients. *Current Psychiatry*, 13(8), 29–42.
- Braga, A. (2000). *Curvas ROC: aspectos funcionais e aplicações*. Tese. University of Minho. Retrieved from http://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/195/1/tese_doutACB.pdf
- Braga, A. C., & Carneiro, P. (2016). Development and Validation of a Logistic Regression Model to Estimate the Risk of WMSDs in Portuguese Home Care Nurses. In *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* (Vol. 9786, pp. 97–109). https://doi.org/10.1007/978-3-319-42085-1_8
- Braga, A. de P., Ludermir, T. B., & Carvalho, A. C. P. de L. F. (2000). *Redes Neurais Artificiais: Teoria e Aplicações*. Rio de Janeiro: LTC - Livros técnicos e científicos editora S.A.
- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32.
- Brenner, D. M., & Lacy, B. E. (2021). Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain. *American Journal of*

- Gastroenterology, Publish Ah*, 1587–1600. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001266>
- Brownlee, J. (2017). How to One Hot Encode Sequence Data in Python. Retrieved November 24, 2021, from <https://machinelearningmastery.com/how-to-one-hot-encode-sequence-data-in-python/>
- Bruha, I., & Berka, P. (2000). Discretization and Fuzzification of Numerical Attributes in Attribute-Based Learning. In *Fuzzy Systems in Medicine* (Vol. 41, pp. 112–138). https://doi.org/10.1007/978-3-7908-1859-8_6
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2011). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics* (twelfth). New York, NY: McGraw-Hill Medical.
- Burges, Christopher, J. C. (1998). A Tutorial on Support Vector Machines for Pattern Recognition. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 2, 121–167. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1009715923555>
- Cacabelos, R. (2017). Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 551. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>
- Cano-escalera, G., Besga, A., & Graña, M. (2021). Risk factors for prediction of delirium at hospital admittance. *Expert Systems, e12698*(December 2020), 1–10. <https://doi.org/10.1111/exsy.12698>
- Casey, P., Cross, W., Mart, M. W. S., Baldwin, C., Riddell, K., & Dārziņš, P. (2019). Hospital discharge data under-reports delirium occurrence: results from a point prevalence survey of delirium in a major Australian health service. *Internal Medicine Journal*, 49(3), 338–344. <https://doi.org/10.1111/imj.14066>
- Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2010). The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica*, 119(6), 737–754. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0674-1>
- Chapelle, O., Vapnik, V., Bousquet, O., & Mukherjee, S. (2002). Choosing Multiple Parameters for Support Vector Machines. *Machine Learning*, 46, 131–159. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1012450327387>
- Chapman, P., Clinton, J., Kerber, R., Khabaza, T., Reinartz, T., Shearer, C., & Wirth, R. (2000). *CRISP-DM 1.0 Step-by-step data mining guide*. SPSS inc. Retrieved from <http://www.crisp-dm.org/CRISPWP-0800.pdf>
- Chawla, N. V., Bowyer, K. W., Hall, L. O., & Kegelmeyer, W. P. (2002). SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 16(2), 321–357. <https://doi.org/10.1613/jair.953>
- Cheon, S. Y., Koo, B.-N., Kim, S. Y., Kam, E. H., Nam, J., & Kim, E. J. (2021). Scopolamine promotes neuroinflammation and delirium-like neuropsychiatric disorder in mice. *Scientific Reports*, 11(1), 8376. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87790-y>
- Cherrington, M., Thabtah, F., Lu, J., & Xu, Q. (2019). Feature Selection: Filter Methods Performance Challenges. In *2019 International Conference on Computer and Information Sciences (ICCIS)* (pp. 1–4). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICCISci.2019.8716478>
- Chowdhury, M. Z. I., & Turin, T. C. (2020). Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Family Medicine and Community Health*, 8(1), e000262. <https://doi.org/10.1136/fmch-2019-000262>
- Chrousos, G. P. (1993). Syndromes of Glucocorticoid Resistance. *Annals of Internal Medicine*, 119(11), 1113. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-11-199312010-00009>
- Church, M. K., & Maurer, M. (2014). Antihistamines. In *History of Allergy* (Vol. 100, pp. 302–310). <https://doi.org/10.1159/000359963>
- Cirbus, J., MacLulich, A. M. J., Noel, C., Ely, E. W., Chandrasekhar, R., & Han, J. H. (2019). Delirium etiology subtypes and their effect on six-month function and cognition in older emergency department patients. *International Psychogeriatrics*, 31(2), 267–276.

- <https://doi.org/10.1017/S1041610218000777>
- Clegg, A., & Young, J. B. (2011). Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age and Ageing, 40*(1), 23–29. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq140>
- Conselho Nacional da Saúde. (2019). *Sem mais tempo a perder - Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década. Conselho Nacional de Saúde*. Lisboa: CNS.
- Corradi, J. P., Thompson, S., Mather, J. F., Waszynski, C. M., & Dicks, R. S. (2018). Prediction of Incident Delirium Using a Random Forest classifier. *Journal of Medical Systems, 42*(12). <https://doi.org/10.1007/s10916-018-1109-0>
- Cover, T., & Hart, P. (1967). Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory, 13*(1), 21–27. <https://doi.org/10.1109/TIT.1967.1053964>
- Cristiano, M. V. M. B. (2017). *Sensibilidade e Especificidade na Curva ROC Um Caso de Estudo. Dissertação de Mestrado em Gestão de Sistemas de Informação Médica Sensibilidade*. Retrieved from https://iconline.ipleiria.pt/bitstream/10400.8/2927/1/Dissertação_MarianaCristiano.pdf
- Davoudi, A., Ebadi, A., Rashidi, P., Ozrazgat-Baslanti, T., Bihorac, A., & Bursian, A. C. (2017). Delirium Prediction using Machine Learning Models on Predictive Electronic Health Records Data. *Proceedings - IEEE 17th International Symposium on Bioinformatics and Bioengineering, BIBE 2017*, 568–573. <https://doi.org/10.1109/BIBE.2017.00014>
- De, J., & Wand, A. P. F. (2015). Delirium screening: A systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. *Gerontologist, 55*(6), 1079–1099. <https://doi.org/10.1093/geront/gnv100>
- De Morton, N. A., Jones, C. T., Keating, J. L., Berlowitz, D. J., MacGregor, L., Lim, W. K., ... Brand, C. A. (2007). The effect of exercise on outcomes for hospitalised older acute medical patients: an individual patient data meta-analysis. *Age and Ageing, 36*(2), 219–222. <https://doi.org/10.1093/ageing/af118>
- de Rooij, S. E., van Munster, B. C., Korevaar, J. C., & Levi, M. (2007). Cytokines and acute phase response in delirium. *Journal of Psychosomatic Research, 62*(5), 521–525. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.11.013>
- DeJong, G. (1981). Generalizations Based on Explanations. *IJCAI, 1*, 67–69. <https://doi.org/10.1.1.675.5607>
- Dejong, G., & Mooney, R. (1986). Explanation-Based Learning: An Alternative View. *Machine Learning, 1*(1986), 145–176. <https://doi.org/10.1023/A:1022898111663>
- Delaney, J., Spevack, D., Doddamani, S., & Ostfeld, R. (2006). Clonidine-induced delirium. *International Journal of Cardiology, 113*(2), 276–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.09.032>
- Deo, R. C. (2015). Machine learning in medicine. *Circulation, 132*(20), 1920–1930. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>
- Desforges, J. F., & Lipowski, Z. J. (1989). Delirium in the Elderly Patient. *New England Journal of Medicine, 320*(9), 578–582. <https://doi.org/10.1056/NEJM198903023200907>
- DiFazio, C. A. (1989). Pharmacology of Narcotic Analgesics. *The Clinical Journal of Pain, 5*, S5–S7. <https://doi.org/10.1097/00002508-198903001-00004>
- Dreiseitl, S., & Ohno-Machado, L. (2002). Logistic regression and artificial neural network classification models: A methodology review. *Journal of Biomedical Informatics, 35*(5–6), 352–359. [https://doi.org/10.1016/S1532-0464\(03\)00034-0](https://doi.org/10.1016/S1532-0464(03)00034-0)
- Duan, K., Keerthi, S., & Poo, A. (2003). Evaluation of simple performance measures for tuning SVM hyper parameters. Technical report. *Neurocomputing, 51*, 41–59. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0925-2312\(02\)00601-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0925-2312(02)00601-X)
- Ely, E. W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., ... Inouye, S. K. (2001). Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine, 29*(7), 1370–1379. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012>

- Ely, E. W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J. W. W., Wheeler, A. P., Gordon, S., ... Bernard, G. R. (2003). Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients. *JAMA*, *289*(22), 2983. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983>
- Estivill-Castro, V. (2002). Why so many clustering algorithms - a position paper. *ACM SIGKDD Explorations Newsletter*, *4*(1), 65–75. <https://doi.org/10.1145/568574.568575>
- Faceli, K., Lorena, A. C., Gama, J., & Carvalho, A. C. P. L. . de C. (2011). *Inteligência Artificial. Uma Abordagem de Aprendizado de Máquina (Em Portugues do Brasil)*. GEN: LTC. Retrieved from <http://amazon.com/o/ASIN/8521618808/>
- Fan, J., Upadhye, S., & Worster, A. (2006). Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *CJEM*, *8*(01), 19–20. <https://doi.org/10.1017/S1481803500013336>
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, *27*(8), 861–874. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>
- Fernández-Delgado, M., Sirsat, M. S., Cernadas, E., Alawadi, S., Barro, S., & Febrero-Bande, M. (2019). An extensive experimental survey of regression methods. *Neural Networks : The Official Journal of the International Neural Network Society*, *111*, 11–34. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2018.12.010>
- Field, R. R., & Wall, M. H. (2013). Delirium: Past, present, and future. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, *17*(3), 170–179. <https://doi.org/10.1177/1089253213476957>
- Flacker, J. M., & Lipsitz, L. A. (1999). Neural Mechanisms of Delirium: Current Hypotheses and Evolving Concepts. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *54*(6), B239–B246. <https://doi.org/10.1093/gerona/54.6.B239>
- Fonseca, C., Brito, D., Cernadas, R., Ferreira, J., Franco, F., Rodrigues, T., ... Silva Cardoso, J. (2017). Pela melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca em Portugal – documento de consenso. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *36*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.10.006>
- Francis, J. (1996). Drug-Induced Delirium : Diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, *5*(2), 103–114.
- Freund, Y., & Schapire, R. E. (1995). A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting. *Journal of Computer and System Sciences*, *55*(1), 119–139. <https://doi.org/10.1006/jcss.1997.1504>
- Friedman, J. H. (2002). Stochastic gradient boosting. *Computational Statistics and Data Analysis*, *38*(4), 367–378. [https://doi.org/10.1016/S0167-9473\(01\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S0167-9473(01)00065-2)
- Gallaughier, J. (2018). Data and Competitive Advantage: Databases, Analytics, AI and Machine Learning. In *Information Systems: A Manager's Guide to Harnessing Technology* (pp. 454–456). University of Minnesota Libraries Publishing. <https://doi.org/10.24926/8668.1101>
- Gaudreau, J. D., Gagnon, P., Harel, F., Roy, M. A., & Tremblay, A. (2005). Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(27), 6712–6718. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.140>
- Gross, A. L., Jones, R. N., Habtemariam, D. A., Fong, T. G., Tommet, D., Quach, L., ... Inouye, S. K. (2012). Delirium and long-term cognitive trajectory among persons with dementia. *Archives of Internal Medicine*, *172*(17), 1324–1331. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3203>
- Han, J. H., Eden, S., Shintani, A., Morandi, A., Schnelle, J., Dittus, R. S., ... Ely, E. W. (2011). Delirium in older emergency department patients is an independent predictor of hospital length of stay. *Academic Emergency Medicine*, *18*(5), 451–457. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01065.x>
- Han, J., Kamber, M., & Pei, J. (2012). *Data mining: Concepts and Techniques*. Elsevier. Morgan Kaufmann.
- Harrison, P., Cowen, P., Burns, T., & Fazel, M. (2018). *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry* (seventh). Oxford: Oxford University Press.
- Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2009). *The Elements of Statistical Learning*. New York, NY:

- Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-84858-7>
- Hatano, Y., Narumoto, J., Shibata, K., Matsuoka, T., Taniguchi, S., Hata, Y., ... Fukui, K. (2013). White-matter hyperintensities predict delirium after cardiac surgery. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 21*(10), 938–945. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.061>
- Haykin, S. (2009). *Neural Networks and Learning Machines* (3rd ed., Vol. 1–3). New Jersey: Pearson.
- Hoang, G., Bouzerdoum, A., & Lam, S. (2009). Learning Pattern Classification Tasks with Imbalanced Data Sets. In *Pattern Recognition* (pp. 193–208). InTech. <https://doi.org/10.5772/7544>
- Hocking, R. R. (1976). A Biometrics Invited Paper. The Analysis and Selection of Variables in Linear Regression. *Biometrics, 32*(1), 49. <https://doi.org/10.2307/2529336>
- Hoque, K. E., & Aljamaan, H. (2021). Impact of Hyperparameter Tuning on Machine Learning Models in Stock Price Forecasting. *IEEE Access, 9*, 163815–163830. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3134138>
- Hosker, C., & Ward, D. (2017). Hypoactive delirium. *BMJ, 357*, j2047. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2047>
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied Logistic Regression. Wiley Series in Probability and Statistics.*
- Hshieh, T. T., Fong, T. G., Marcantonio, E. R., & Inouye, S. K. (2008). Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 63*(7), 764–772. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.7.764>
- Hurwitz, J., & Kirsch, D. (2018). *Machine learning.* John Wiley & Sons Inc.
- INFARMED - Direção de informação e Planeamento Estratégico. (2017). *Utilização de Benzodiazepinas e análogos.* Retrieved from <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utilização+de+Benzodiazepinas+e+análogos/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f>
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2002). *Evolução do consumo de antidepressivos em Portugal continental de 1995 a 2001: impacto das medidas reguladoras. Observatório dos Medicamentos e Produtos de Saúde - Infarmed.* Retrieved from <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/utilizacao-e-despesa/estudos-medicamentos-por-grupo-terapeutico>
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2009). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Trihexifenidilo. Retrieved July 12, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2010a). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Lorazepam. Retrieved July 21, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2010b). *Prontuário Terapêutico - 9.* (I. de S. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Ed.).
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2011). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Digoxina. Retrieved June 16, 2021, from http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4892&tipo_doc=rcm
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2014). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Diazepam. Retrieved July 21, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2016a). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Furosemida. Retrieved June 13, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2016b). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Varfarina. Retrieved July 16, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2018a). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Captopril. Retrieved September 13, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2018b). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Pravastatina. Retrieved July 10, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa->

avancada.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2018c). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Quetiapina. Retrieved July 13, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2018d). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Ranitidina. Retrieved July 1, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2018e). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Sinvastatina. Retrieved September 23, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2018f). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Tramadol. Retrieved September 2, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2019a). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Amitriptilina. Retrieved August 13, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2019b). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Clonidina. Retrieved June 17, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2019c). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Rosuvastatina. Retrieved August 28, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020a). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Desloratadina. Retrieved August 17, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020b). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Dipiridamol. Retrieved June 12, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020c). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Fluvastatina. Retrieved June 13, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020d). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Haloperidol. Retrieved June 24, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020e). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Hidrocortisona. Retrieved July 14, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020f). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Hidroxizina. Retrieved August 13, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020g). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Morfina. Retrieved September 20, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020h). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Prednisolona. Retrieved June 15, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020i). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Trazodona. Retrieved September 16, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020j). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed Brometo de Butilescopolamina. Retrieved September 8, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2020k). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed Sertralina. Retrieved August 18, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021a). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Alprazolam. Retrieved July 21, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml

INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021b). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed -

- Atorvastatina. Retrieved June 15, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021c). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Fluvoxamina. Retrieved August 26, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021d). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Nifedipina. Retrieved August 28, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021e). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Paroxetina. Retrieved June 13, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021f). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Risperidona. Retrieved July 15, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021g). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Tróspio. Retrieved August 13, 2021, from <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021h). Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed - Venlafaxina. Retrieved August 13, 2021, from extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S. (2021i). Suspensão da AIM de medicamentos contendo ranitidina. Retrieved October 27, 2021, from <https://www.infarmed.pt/documents/15786/4183412/Suspensão+da+AIM+de+medicamentos+contendo+ranitidina/0776856c-4480-d062-dd58-a511a62c3786>
- INFARMED, A. N. do M. e P. de S., & Ministério da Saúde, I. (2012). *Prontuário Terapêutico - 11*. (I. P. / M. de S. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Ed.) (Caramona,).
- Inouye, S. K., Van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine*, *113*(12), 941–948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- Inouye, Sharon K. (2006). Delirium in Older Persons. *The New England Journal of Medicine*, *354*(11), 1157–1165.
- Inouye, Sharon K., & Charpentier, P. A. (1996). Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Journal of the American Medical Association*, *275*(11), 852–857. <https://doi.org/10.1001/jama.275.11.852>
- Inouye, Sharon K., Westendorp, R. G. J., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *The Lancet*, *383*(9920), 911–922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)
- Inouye, Sharon K. (2000). Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Annals of Medicine*, *32*(4), 257–263. <https://doi.org/10.3109/07853890009011770>
- Isik, A. T., & Grossberg, G. T. (2018). *Delirium in Elderly Patients*. (A. T. Isik & G. T. Grossberg, Eds.), *Delirium in Elderly Patients*. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-65239-9>
- Jain, A. K., & Dubes, R. C. (1988). *Algorithms for Clustering Data*. Prentice Hall.
- James, G., Witten, D., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2013). *An Introduction to Statistical Learning - with Applications in R*. Springer Texts in Statistics.
- Jamin, A., Abraham, P., & Humeau-Heurtier, A. (2021). Machine learning for predictive data analytics in medicine: A review illustrated by cardiovascular and nuclear medicine examples. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, *41*(2), 113–127. <https://doi.org/10.1111/cpf.12686>
- Jaszczyk, A., & Juszczak, G. R. (2021). Glucocorticoids, metabolism and brain activity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *126*(March 2020), 113–145. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.007>

- Jauk, S., Kramer, D., Großauer, B., Rienmüller, S., Avian, A., Berghold, A., ... Schulz, S. (2020). Risk prediction of delirium in hospitalized patients using machine learning: An implementation and prospective evaluation study. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 27(9), 1383–1392. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa113>
- Kareemi, H., Vaillancourt, C., Rosenberg, H., Fournier, K., & Yadav, K. (2021). Machine Learning Versus Usual Care for Diagnostic and Prognostic Prediction in the Emergency Department: A Systematic Review. *Academic Emergency Medicine*, 28(2), 184–196. <https://doi.org/10.1111/acem.14190>
- Kuhn, M., & Johnson, K. (2020). *Feature Engineering and Selection: A Practical Approach for Predictive Models*. CRC Press.
- Kumar, V. (2014). Feature Selection: A literature Review. *The Smart Computing Review*, 4(3). <https://doi.org/10.6029/smartcr.2014.03.007>
- Kursa, M. B., & Rudnicki, W. R. (2011). The All Relevant Feature Selection using Random Forest, (June 2011). Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1106.5112>
- Lahariya, S., Grover, S., Bagga, S., & Sharma, A. (2014). Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: Incidence, prevalence, risk factor and outcome. *General Hospital Psychiatry*, 36(2), 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.10.010>
- Laird, J. E., Newell, A., & Rosenbloom, P. S. (1987). An integrative architecture for general intelligence and. *Artificial Intelligence*, 33(1987), 1–64.
- Laurila, J. V., Laakkonen, M. L., Strandberg, T. E., & Tilvis, R. S. (2008). Predisposing and precipitating factors for delirium in a frail geriatric population. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(3), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.026>
- Lawlor, P. G., Gagnon, B., Mancini, I. L., Pereira, J. L., Hanson, J., Suarez-Almazor, M. E., & Bruera, E. D. (2002). Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: A prospective study. *Archives of Internal Medicine*, 160(6), 786–794. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.786>
- Lee-Archer, P. F., von Ungern-Sternberg, B. S., Reade, M. C., Law, K. C., & Long, D. (2021). An observational study of hypoactive delirium in the post-anesthesia recovery unit of a pediatric hospital. *Paediatric Anaesthesia*, (September 2020), 429–435. <https://doi.org/10.1111/pan.14122>
- Lee, S., Mueller, B., Nick Street, W., & M. Carnahan, R. (2021). Machine learning algorithm to predict delirium from emergency department data. *BMJ*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.02.19.21251956>
- Leonard, M. M., Nikolaichuk, C., Meagher, D. J., Barnes, C., Gaudreau, J. D., Watanabe, S., ... Lawlor, P. G. (2014). Practical assessment of delirium in palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 48(2), 176–190. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.024>
- Liang, S., Chau, J. P. C., Lo, S. H. S., Bai, L., Yao, L., & Choi, K. C. (2020). Validation of PREdiction of DELIRium in ICU patients (PRE-DELIRIC) among patients in intensive care units: A retrospective cohort study. *Nursing in Critical Care*, (August), 1–7. <https://doi.org/10.1111/nicc.12550>
- Libbrecht, M. W., & Noble, W. S. (2015). Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature Reviews Genetics*, 16(6), 321–332. <https://doi.org/10.1038/nrg3920>
- Lipowski, Z. J. (1983). Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *American Journal of Psychiatry*, 140(11), 1426–1436. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.11.1426>
- Lipowski, Z. J. (1987). Delirium (Acute Confusional States). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 258(13), 1789. <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03400130103041>
- Lipowski, Zbigniew J. (1991). Delirium: How Its Concept Has Developed. *International Psychogeriatrics*, 3(2), 115–120. <https://doi.org/10.1017/S1041610291000595>
- Liu, H., Zhou, M., & Liu, Q. (2019). An embedded feature selection method for imbalanced data

- classification. *IEEE/CAA Journal of Automatica Sinica*, 6(3), 703–715. <https://doi.org/10.1109/JAS.2019.1911447>
- Lloyd, M. A., & Appel, J. B. (1976). Signal Detection Theory and the Psychophysics of Pain: An Introduction and Review. *Psychosomatic Medicine*, 38(2), 79–94. <https://doi.org/10.1097/00006842-197603000-00002>
- Lôbo, R. R., Silva Filho, S. R. B., Lima, N. K. C., Ferriolli, E., & Moriguti, J. C. (2010). Delirium. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, 43(3), 249–257. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i3p249-257>
- Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2018). *Color Atlas of Pharmacology* (Fifth). Thieme.
- Lusted, L. B. (1971). Decision-Making Studies in Patient Management. *New England Journal of Medicine*, 284(8), 416–424. <https://doi.org/10.1056/NEJM197102252840805>
- MacLulich, A. M. J., Ferguson, K. J., Miller, T., de Rooij, S. E. J. A., & Cunningham, C. (2008). Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(3), 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.019>
- Maldonado, J. R. (2008). Pathoetiological Model of Delirium: a Comprehensive Understanding of the Neurobiology of Delirium and an Evidence-Based Approach to Prevention and Treatment. *Critical Care Clinics*, 24(4), 789–856. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.06.004>
- Maldonado, J. R. (2017). Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), 1428–1457. <https://doi.org/10.1002/gps.4823>
- Mariz, J., Castanho, T. C., Teixeira, J., Sousa, N., & Santos, N. C. (2016). Delirium diagnostic and screening instruments in the emergency department: An up-to-date systematic review. *Geriatrics (Switzerland)*, 1(3), 1–14. <https://doi.org/10.3390/geriatrics1030022>
- Martins, S., & Fernandes, L. (2012). Delirium in elderly people: A review. *Frontiers in Neurology*, JUNE(June), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00101>
- McCorduck, P. (2004). *Machines Who Think. A K Peters, Ltd.* Natick, MA: A K Peters, Ltd. <https://doi.org/10.1126/science.254.5036.1291-a>
- McCulloch, W. S., & Pits, W. (1943). A LOGICAL CALCULUS OF THE IDEAS IMMANENT IN NERVOUS ACTIVITY. *Bullentin of Mathematical*, 5, 115–133.
- Meagher, D. J., MacLulich, A. M. J., & Laurila, J. V. (2008). Defining delirium for the International Classification of Diseases, 11th Revision. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(3), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.015>
- MediBIAL – Produtos Médicos e Farmacêuticos. (n.d.). Mexazolam. Retrieved July 21, 2021, from <https://www.bial.com/media/2780/sedoxil.pdf>
- Meltzer, H. Y. (2013). Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Annual Review of Medicine*, 64(1), 393–406. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050911-161504>
- Michalski, R. S., Carbonell, J. G., & Mitchell, T. M. (1983). *Machine Learning*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-12405-5>
- Michaud, L., Büla, C., Berney, A., Camus, V., Voellinger, R., Stiefel, F., & Burnand, B. (2007). Delirium: Guidelines for general hospitals. *Journal of Psychosomatic Research*, 62(3), 371–383. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.10.004>
- Mitchell, T. M. (1999). Machine learning and data mining. *Communications of the ACM*, 42(11), 30–46. <https://doi.org/10.1145/319382.319388>
- Mitchell, Tom M. (1997). *Machine Learning*. McGraw-Hill Science/Engineering/Math.
- Mittal, V., Muralee, S., Williamson, D., McEnerney, N., Thomas, J., Cash, M., & Tampi, R. R. (2011). Delirium in the elderly: A comprehensive review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(2), 97–109. <https://doi.org/10.1177/1533317510397331>
- Morandi, A., Pandharipande, P., Trabucchi, M., Rozzini, R., Mistraretti, G., Trompeo, A. C., ... Ely, E. W.

- (2008). Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 34(10), 1907–1915. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1177-6>
- Murphy, K. P. (2012). *Machine learning: A Probabilistic Perspective. Expert Systems* (Vol. 5). The MIT Press. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0394.1988.tb00341.x>
- Nagari, N., & Suresh Babu, M. (2019). Assessment of risk factors and precipitating factors of delirium in patients admitted to intensive care unit of a tertiary care hospital. *British Journal of Medical Practitioners*, 12(2).
- Nemati, S., Holder, A., Razmi, F., Stanley, M. D., Clifford, G. D., & Buchman, T. G. (2018). An Interpretable Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(4), 547–553. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002936>
- Nikam, S. S. (2015). A Comparative Study of Classification Techniques in Data Mining Algorithms. *ORIENTAL JOURNAL OF COMPUTER SCIENCE & TECHNOLOGY*, 8(1), 13–19.
- Nitchingham, A., Kumar, V., Shenkin, S., Ferguson, K. J., & Caplan, G. A. (2018). A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), 1458–1478. <https://doi.org/10.1002/gps.4724>
- Nussey, S., & Whitehead, S. (2001). *Endocrinology: An Integrated Approach*. Informa HealthCare 2001. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20/#A10>
- ONU, P. (2021). Envelhecimento. Retrieved May 31, 2021, from <https://unric.org/pt/envelhecimento/>
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., ... Duchesnay, É. (2012). Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12(May 2014), 2825–2830. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1201.0490>
- Pérez-Ros, P., & Martínez-Arnau, F. (2019). Delirium Assessment in Older People in Emergency Departments. A Literature Review. *Diseases*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/diseases7010014>
- Pieraccini, R. (2012). *The Voice in the Machine. The Voice in the Machine*. The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/mitpress/9072.001.0001>
- PORDATA. (2020). Esperança de vida à nascença: total e por sexo. Retrieved October 20, 2021, from <https://www.pordata.pt/Europa/Esperança+de+vida+à+nascença+total+e+por+sexo-1260>
- Prayce, R., Quaresma, F., & Neto, I. G. (2018). Delirium: O 7º Parâmetro Vital? *Acta Médica Portuguesa*, 31(1), 51. <https://doi.org/10.20344/amp.9670>
- Quinlan, J. R. (1986). Induction of decision trees. *Machine Learning*, 1(1), 81–106. <https://doi.org/10.1007/bf00116251>
- Rahm, E., & Do, H. (2000). Data cleaning: Problems and current approaches. *IEEE Data Eng. Bull.*, 23(4), 3–13. Retrieved from http://www.witi.cs.uni-magdeburg.de/iti_db/lehre/dw/paper/data_cleaning.pdf%5Cnpapers2://publication/uuid/17B58056-3A7F-4184-8E8B-0E4D82EFEA1A%5Cnhttp://dc-pubs.dbs.uni-leipzig.de/files/Rahm2000DataCleaningProblemsand.pdf
- Ramamohan, V., Singhal, S., Gupta, A. R., & Bolia, N. B. (2022). Discrete Simulation Optimization for Tuning Machine Learning Method Hyperparameters. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/2201.05978>
- Ritchie, C. W., Newman, T. H., Leurent, B., & Sampson, E. L. (2014). The association between C-reactive protein and delirium in 710 acute elderly hospital admissions. *International Psychogeriatrics*, 26(5), 717–724. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002433>
- Robinson, T. N., Raeburn, C. D., Tran, Z. V., Brenner, L. A., & Moss, M. (2011). Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Archives of Surgery*, 146(3), 295–300. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.14>
- Rosenblatt, F. (1958). The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*, 65(6), 386–408. <https://doi.org/10.1037/h0042519>

- Rossi Varallo, F., Maicon de Oliveira, A., Cristina Barboza Zanetti, A., Carneiro Capucho, H., Régis Leira Pereira, L., Borges Pereira, L., ... Detoni Lopes, V. (2021). Drug-Induced Delirium among Older People. In *New Insights into the Future of Pharmacoepidemiology and Drug Safety [Working Title]* (Vol. 32, pp. 137–144). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95470>
- Rubino, A. S., Onorati, F., Caroleo, S., Galato, E., Nucera, S., Amantea, B., ... Renzulli, A. (2010). Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, *10*(1), 58–62. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.217562>
- Rudberg, M. A., Pompei, P., Foreman, M. D., Ross, R. E., & Cassel, C. K. (1997). The natural history of delirium in older hospitalized patients: A syndrome of heterogeneity. *Age and Ageing*, *26*(3), 169–174. <https://doi.org/10.1093/ageing/26.3.169>
- Rutter, L.-M., Nouzova, E., Stott, D. J., Weir, C. J., Assi, V., Barnett, J. H., ... Tieges, Z. (2018). Diagnostic test accuracy of a novel smartphone application for the assessment of attention deficits in delirium in older hospitalised patients: a prospective cohort study protocol. *BMC Geriatrics*, *18*(1), 217. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0901-5>
- Salluh, J. I. F., Wang, H., Schneider, E. B., Nagaraja, N., Yenokyan, G., Damluji, A., ... Stevens, R. D. (2015). Outcome of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, *350*, 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2538>
- Sammur, C., & Webb, G. I. (2010). *Encyclopedia of Machine Learning*. (C. Sammut & G. I. Webb, Eds.). Boston, MA: Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-30164-8>
- Samuel, A. L. (1959). Some Studies in Machine Learning. *IBM Journal of Research and Development*, *3*(3), 210–229. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=5392560>
- Saraiva, C. B., & Cerejeira, J. (2014). *Psiquiatria fundamental*. Lisboa: Lidel. Retrieved from <http://id.bnportugal.gov.pt/bib/bibnacional/1938223>
- Schröer, C., Kruse, F., & Gómez, J. M. (2021). A Systematic Literature Review on Applying CRISP-DM Process Model. *Procedia Computer Science*, *181*(2019), 526–534. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.01.199>
- Shen, W. W. (1999). A history of antipsychotic drug development. *Comprehensive Psychiatry*, *40*(6), 407–414. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(99\)90082-2](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(99)90082-2)
- Siddiqi, N., House, A. O., & Holmes, J. D. (2006). Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age and Ageing*, *35*(4), 350–364. <https://doi.org/10.1093/ageing/af005>
- Simone, M. J., & Tan, Z. S. (2011). The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Delirium and Dementia in Older Adults: A Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *17*(5), 506–513. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00173.x>
- Slooter, A. J. C., Otte, W. M., Devlin, J. W., Arora, R. C., Bleck, T. P., Claassen, J., ... Stevens, R. D. (2020). Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Medicine*, *46*(5), 1020–1022. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4>
- Smith, T. O., Cooper, A., Peryer, G., Griffiths, R., Fox, C., & Cross, J. (2017). Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *32*(4), 386–396. <https://doi.org/10.1002/gps.4655>
- Souza, I. T., Wildner, D. P. da S., Gazdzichi, A. K., & Nink, R. F. O. (2020). THE EVOLUTION OF PSYCHOPHARMACES IN THE TREATMENT OF DEPRESSION. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR*, *33*(2), 109–114. Retrieved from <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
- Stahl, S. M., Grady, M. M., Moret, C., & Briley, M. (2005). SNRIs: The Pharmacology, Clinical Efficacy,

- and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. *CNS Spectrums*, 10(9), 732–747. <https://doi.org/10.1017/S1092852900019726>
- Stewart, J., Sprivulis, P., & Dwivedi, G. (2018). Artificial intelligence and machine learning in emergency medicine. *EMA - Emergency Medicine Australasia*, 30(6), 870–874. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13145>
- Steyerberg, E. W. (2009). *Clinical Prediction Models. Biometrics* (Vol. 66). New York, NY: Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-77244-8>
- Stoltzfus, J. C. (2011). Logistic regression: A brief primer. *Academic Emergency Medicine*, 18(10), 1099–1104. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x>
- Suppers, A., van Gool, A., & Wessels, H. (2018). Integrated Chemometrics and Statistics to Drive Successful Proteomics Biomarker Discovery. *Proteomes*, 6(2), 20. <https://doi.org/10.3390/proteomes6020020>
- Swart, L. M., van der Zanden, V., Spies, P. E., de Rooij, S. E., & van Munster, B. C. (2017). The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs & Aging*, 34(6), 437–443. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0455-9>
- Tang, E., Lavery, M., Weir, A., Wilson, E. S., Walsh, T. S., Allerhand, M., ... Tieges, Z. (2018). Development and feasibility of a smartphone-based test for the objective detection and monitoring of attention impairments in delirium in the ICU. *Journal of Critical Care*, 48, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.08.019>
- Taylor, R. A., & Haimovich, A. D. (2021). Machine Learning in Emergency Medicine: Keys to Future Success. *Academic Emergency Medicine*, 28(2), 263–267. <https://doi.org/10.1111/acem.14189>
- Telles-Correia, D., Guerreiro, D. F., Oliveira, S., & Figueira, M. L. (2007). Diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os SSRI: Implicações na prática clínica. *Acta Medica Portuguesa*, 20(2), 167–174.
- Timmermans, S., Souffriau, J., & Libert, C. (2019). A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Frontiers in Immunology*, 10(JULY). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
- Trzepacz, P. T. (1999). Update on the Neuropathogenesis of Delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10(5), 330–334. <https://doi.org/10.1159/000017164>
- TURING, A. M. (1950). I.—COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE. *Mind*, LIX(236), 433–460. <https://doi.org/10.1093/mind/LIX.236.433>
- Van Den Boogaard, M., Pickkers, P., Slooter, A. J. C., Kuiper, M. A., Spronk, P. E., Van Der Voort, P. H. J., ... Schoonhoven, L. (2012). Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. *BMJ (Online)*, 344(7845), 17. <https://doi.org/10.1136/bmj.e420>
- van der Mast, R. C. (1998). Pathophysiology of Delirium. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 11(3), 138–145. <https://doi.org/10.1177/089198879801100304>
- Van Eijk, M. M. J., Van Marum, R. J., Klijn, I. A. M., De Wit, N., Kesecioglu, J., & Slooter, A. J. C. (2009). Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 37(6), 1881–1885. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00118>
- Van Munster, B. C., Korevaar, J. C., Zwinderman, A. H., Levi, M., Wiersinga, W. J., & De Rooij, S. E. (2008). Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(9), 1704–1709. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01851.x>
- Vapnik, V. N. (2000). *The Nature of Statistical Learning Theory. Statistics for Engineering and Information Science* (2nd ed.). Springer New York. Retrieved from <https://ci.nii.ac.jp/naid/10020951890>
- Velayati, A., Vahdat Shariatpanahi, M., Shahbazi, E., & Vahdat Shariatpanahi, Z. (2019). Association between preoperative nutritional status and postoperative delirium in individuals with coronary artery bypass graft surgery: A prospective cohort study. *Nutrition*, 66, 227–232.

- <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.006>
- Vellido, A. (2020). The importance of interpretability and visualization in machine learning for applications in medicine and health care. *Neural Computing and Applications*, *32*(24), 18069–18083. <https://doi.org/10.1007/s00521-019-04051-w>
- Vluymans, S. (2019). Learning from imbalanced data. *Studies in Computational Intelligence*, *807*(9), 81–110. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04663-7_4
- Wang, H. R., Woo, Y. S., & Bahk, W.-M. (2013). Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *67*(5), 323–331. <https://doi.org/10.1111/pcn.12066>
- Wassenaar, A., van den Boogaard, M., van Achterberg, T., Slooter, A. J. C., Kuiper, M. A., Hoogendoorn, M. E., ... Pickkers, P. (2015). Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Medicine*, *41*(6), 1048–1056. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3777-2>
- Wassenaar, Annelies, Schoonhoven, L., Devlin, J. W., van Haren, F. M. P., Slooter, A. J. C., Jorens, P. G., ... van den Boogaard, M. (2018). Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Critical Care*, *22*(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2037-6>
- Webster, R. (2001). Neurotransmitter Systems and Function: Overview. In R. A. Webster (Ed.), *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function* (pp. 1–32). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0470846577.ch1>
- WHO, & EMRO. (2005). *Clinical guidelines for the management od hypertension*. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119738>
- Willis, T. (1683). *Two discourses concerning the soul of brutes*. Retrieved from <https://wellcomecollection.org/works/e68abdhd>
- Wilpon, J. G., Rabiner, L. R., Lee, C.-H., & Goldman, E. R. (1990). Automatic recognition of keywords in unconstrained speech using hidden Markov models. *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, *38*(11), 1870–1878. <https://doi.org/10.1109/29.103088>
- Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLulich, A. M. J., ... Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1), 90. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>
- Wilson, K., Broadhurst, C., Diver, M., Jackson, M., & Mottram, P. (2005). Plasma insulin growth factor - 1 and incident delirium in older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(2), 154–159. <https://doi.org/10.1002/gps.1265>
- Wirth, R., & Hipp, J. (2000). CRISP-DM : Towards a Standard Process Model for Data Mining. *Proceedings of the Fourth International Conference on the Practical Application of Knowledge Discovery and Data Mining*, (24959), 29–39.
- Witlox, J., Eurelings, L. S. M., De Jonghe, J. F. M., Kalisvaart, K. J., Eikelenboom, P., & Van Gool, W. A. (2010). Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *304*(4), 443–451. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1013>
- Wong, A., Young, A. T., Liang, A. S., Gonzales, R., Douglas, V. C., & Hadley, D. (2018). Development and Validation of an Electronic Health Record-Based Machine Learning Model to Estimate Delirium Risk in Newly Hospitalized Patients Without Known Cognitive Impairment. *JAMA Network Open*, *1*(4), e181018. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1018>
- Wong, C. L., Holroyd-Leduc, J., Simel, D. L., & Straus, S. E. (2010). Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *Jama*, *304*(7), 779–786.
- Xia, H., Wang, C., Yan, L., Dong, X., & Wang, Y. (2019). Machine Learning Based Medicine Distribution System. In *Proceedings of the 2019 10th IEEE International Conference on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications, IDAACS 2019* (Vol. 2,

- pp. 912–915). IEEE. <https://doi.org/10.1109/IDAACS.2019.8924236>
- Xue, B., Li, D., Lu, C., King, C. R., Wildes, T., Avidan, M. S., ... Abraham, J. (2021). Use of Machine Learning to Develop and Evaluate Models Using Preoperative and Intraoperative Data to Identify Risks of Postoperative Complications. *JAMA Network Open*, *4*(3), e212240. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.2240>
- Yanagihara, H., Kamo, K. I., Imori, S., & Satoh, K. (2012). Bias-corrected AIC for selecting variables in multinomial logistic regression models. *Linear Algebra and Its Applications*, *436*(11), 4329–4341. <https://doi.org/10.1016/j.laa.2012.01.018>
- Zhang, L. (2021). A Feature Selection Algorithm Integrating Maximum Classification Information and Minimum Interaction Feature Dependency Information. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2021*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2021/3569632>

APÊNDICE I – DESCRIÇÃO DA BASE DE DADOS

Variável	Descrição	Codificação
Proveniência	Local de proveniência do doente	0 - Casa
		1 - Inter-Hospitalar 2 - Intra-Hospitalar 3 - Lar
Local_SU	Local de proveniência do doente dentro do SU	0 – AMBUL 1 – UCISU 2 – UDC1 3 – UDC2
Idade	Idade, em anos, até à data da recolha dos dados	----
Genero	Variável que indicativa do género do individuo que entrou no SU	1 – Masculino 0 – Feminino
Interna_Dias	Tempo, em dias, que o individuo passou no SU	----
Grupo_Diagn	Indica a especialidade hospitalar que levou o individuo a recorrer ao SU	0 – Cardiovascular 1 – Gastrointestinal 2 – Genitourinário 3 – Hemato-Oncológico 4 – Musculoesquelético 5 – Neurológico 6 – Outro 7 – Respiratório 8 – Toxicidade de Drogas
SIRS	Quantidade de critérios SIRS presentes.	----
	Critérios: temperatura corporal, frequência respiratória, frequência cardíaca, número de leucócitos. Valores possíveis: 0-4	
Glicose	Valor dos níveis de glicose no sangue Valores de referência: 90 a 130 mg/dL	----
Sodio	Valor dos níveis de sódio no sangue Valores de referência: 135 a 146 mEq/L	----
Ureia	Valor dos níveis de ureia no sangue Valores de referência: 19 a 49 mg/dL	----
Creatinina	Valor dos níveis de creatinina no sangue Valores de referência: 0.6 a 1.2 mg/dL	----
PCR	Valor relativo à PCR Valores de referência: < 5mg/L	----
pH	Valor do pH sanguíneo Valores de referência: 7.35 a 7.45	----
Ca_ionizado	Valor cálcio ionizado Valores de referência: 1.15 a 1.35 mmol/L	----
pCO2	Pressão parcial de dióxido de carbono (PCO ₂) Valores de referência: 33 a 45 mm Hg	----

pO2	Pressão parcial de oxigênio (PO ₂) Valores de referência: 75 a 105 mm Hg	----
HC03	Valor relativo ao ião bicarbonato Valores de referência: 22 a 28 mEq/L	----
Rosuvastatina	Medicamento antilipídico	0 – Ausente 1 – Presente
Atorvastatina	Medicamento antilipídico	0 – Ausente 1 – Presente
Pravastatina	Medicamento antilipídico	0 – Ausente 1 – Presente
Sinvastatina	Medicamento antilipídico	0 – Ausente 1 – Presente
Fluvastatina	Medicamento antilipídico	0 – Ausente 1 – Presente
Alprazolam	Psicofármaco pertencente à classe dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Captopril	Anti-hipertensor pertencente à categoria dos IECA	0 – Ausente 1 – Presente
Desloratadine	Anti-histamínico não sedativo	0 – Ausente 1 – Presente
Diazepam	Psicofármaco pertencente à classe dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Lorazepam	Psicofármaco pertencente à classe dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Digoxin	Medicamento cardiotônico digitálico	0 – Ausente 1 – Presente
Dipyridamole	Fármaco da categoria dos anticoagulantes	0 – Ausente 1 – Presente
Furosemide	Anti-hipertensor pertencente à categoria dos diuréticos de ansa	0 – Ausente 1 – Presente
Fluvoxamine	Psicofármaco pertencente à classe dos antidepressivos	0 – Ausente 1 – Presente
Haloperidol	Fármaco pertencente à categoria dos antipsicóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Hydrocortisone	Medicamento glucocorticóide	0 – Ausente 1 – Presente
lloperidone	Fármaco pertencente à categoria dos antipsicóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Morphine	Medicamento pertencente ao grupo dos analgésicos estupefacientes	0 – Ausente 1 – Presente
Nifedipine	Anti-hipertensor pertencente à categoria dos bloqueadores de Ca ²⁺	0 – Ausente 1 – Presente
Paliperidone	Fármaco pertencente à categoria dos antipsicóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Prednisone	Medicamento glucocorticóide	0 – Ausente 1 – Presente

Ranitidine	Medicamento da categoria dos antiácidos e antiulcerosos	0 – Ausente 1 – Presente
Risperidone	Fármaco pertencente à categoria dos antipsicóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Trazodone	Psicofármaco antidepressor pertencente à classe dos tricíclicos	0 – Ausente 1 – Presente
Venlafaxine	Psicofármaco pertencente à classe dos ISRSN	0 – Ausente 1 – Presente
Warfarin	Fármaco da categoria dos anticoagulantes	0 – Ausente 1 – Presente
Amitriptyline	Psicofármaco antidepressor pertencente à classe dos tricíclicos	0 – Ausente 1 – Presente
Hydroxyzine	Anti-histamínico sedativo	0 – Ausente 1 – Presente
Paroxetine	Psicofármaco pertencente à classe dos antidepressivos	0 – Ausente 1 – Presente
Quetiapine	Fármaco pertencente à categoria dos antipsicóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Scopolamine	Antiespasmódico	0 – Ausente 1 – Presente
Trihexyphenidyl	Medicamento antiparkinsoniano	0 – Ausente 1 – Presente
Clonidine	Anti-hipertensor pertencente à categoria dos alfa2	0 – Ausente 1 – Presente
Sertralina	Psicofármaco pertencente à classe dos antidepressivos	0 – Ausente 1 – Presente
Tramadol	Medicamento pertencente ao grupo dos analgésicos estupefacientes	0 – Ausente 1 – Presente
Mexazolam	Psicofármaco pertencente à classe dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	0 – Ausente 1 – Presente
Tropium	Medicamento utilizado para disfunções genitourinárias	0 – Ausente 1 – Presente
Obito	Indica se o indivíduo faleceu ou não até ao mês Outubro do ano de 2021	0 – Não 1 – Sim
Alcoolico	Variável indicativa acerca do indivíduo apresentar ou não o vício do álcool	0 – Não 1 – Sim
Delirium	Variável que indica se o indivíduo desenvolveu <i>delirium</i> ou não	0 – Não 1 – Sim

ANEXO I – THE CAM INSTRUMENT

Acute onset

1. Is there evidence of an acute change in mental status from the patient's baseline?

Inattention*

2. A. Did the patient have difficulty focusing attention, for example, being easily distractible, or having difficulty keeping track of what was being said?

Not present at any time during interview.

Present at some time during interview, but in mild form.

Present at some time during interview, in marked form.

Uncertain.

- B. (If present or abnormal) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes.

No.

Uncertain

Not applicable.

- C. (If present or abnormal) Please describe this behavior:

Disorganized thinking

3. Was the patient's thinking disorganized or incoherent, such as rambling or irrelevant conversation, unclear or illogical flow of ideas, or unpredictable switching from subject to subject?

Altered level of consciousness

4. Overall, how would you rate this patient's level of consciousness?

Alert (normal).

Vigilant (hyperalert, overly sensitive to environmental stimuli, startled very easily).

Lethargic (drowsy, easily aroused).

Stupor (difficult to arouse).

Coma (unarousable).

Uncertain.

Disorientation

5. Was the patient disoriented at any time during the interview, such as thinking that he or she was somewhere other than the hospital, using the wrong bed, or misjudging the time of day?

Memory impairment

6. Did the patient demonstrate any memory problems during the interview, such as inability to remember events in the hospital or difficulty remembering instructions?

Perceptual disturbances

7. Did the patient have any evidence of perceptual disturbances, for example, hallucinations, illusions, or misinterpretations (such as thinking something was moving when it was not)?

Psychomotor agitation

8. Part 1. At any time during the interview, did the patient have an unusually increased level of motor activity, such as restlessness, picking at bedclothes, tapping fingers, or making frequent sudden changes of position?

Psychomotor retardation

8. Part 2. At any time during the interview, did the patient have an unusually decreased level of motor activity, such as sluggishness, staring into space, staying in one position for a long time, or moving very slowly?

Altered sleep-wake cycle

9. Did the patient have evidence of disturbance of the sleep-wake cycle, such as excessive daytime sleepiness with insomnia at night?

* The questions listed under this topic were repeated for each topic where applicable.

ANEXO II – THE CAM DIAGNOSTIC ALGORITHM*

Feature 1. Acute Onset and Fluctuating Course

This feature is usually obtained from a family member or nurse and is shown by positive responses to the following questions: Is there evidence of an acute change in mental status from the patient's baseline? Did the (abnormal) behavior fluctuate during the day, that is, tend to come and go, or increase and decrease in severity?

Feature 2. Inattention

This feature is shown by a positive response to the following question: Did the patient have difficulty focusing attention, for example, being easily distractible, or having difficulty keeping track of what was being said?

Feature 3. Disorganized Thinking

This feature is shown by a positive response to the following question: Was the patient's thinking disorganized or incoherent, such as rambling or irrelevant conversation, unclear or illogical flow of ideas, or unpredictable switching from subject to subject?

Feature 4. Altered Level of Consciousness

This feature is shown by any answer other than "alert" to the following question: Overall, how would you rate this patient's level of consciousness? (alert [normal], vigilant [hyperalert], lethargic [drowsy, easily aroused], stupor [difficult to arouse], or coma [unarousable])

* The diagnosis of delirium by CAM requires the presence of features 1 and 2 and either 3 or 4.