

Uso de Aprendizado de Máquina para a Análise de Polaridade Predominante e Transtorno Afetivo Bipolar

Giovanna Aguiar de Castro¹, Rogério Salvini¹, Gabriel Belizario²,
Rodrigo da Silva Dias²

¹ Instituto de Informática – Universidade Federal de Goiás (UFG)
Goiânia – GO – Brasil

² Instituto de Psiquiatria – Universidade de São Paulo (USP)
São Paulo – SP – Brasil

{giovannacastro, rogeriosalvini}@inf.ufg.br

{gabrielokawabelizario, rdgdias}@gmail.com

Abstract. *Bipolar Disorder (BD) is a chronic and disabling disease characterized by recurrent episodes of mania/hypomania and depression. Predominant polarity (PP) has been shown to be an important clinical and therapeutic factor in the course of BD. In this study data from 855 patients with BD were used to perform data analysis using association rules and random forests to determine a patient's PP without making use of the number of past episodes and their respective polarities, as well as explore associations between PP and sociodemographic and clinical characteristics.*

Resumo. *O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é uma doença de caráter crônico e incapacitante caracterizada por episódios recorrentes de mania/hipomania e depressão. A polaridade predominante (PP) tem se mostrado como um importante fator clínico e terapêutico no curso do TAB. Neste estudo dados de 855 pacientes com TAB foram usados para realizar uma análise de dados por meio de regras de associação e florestas aleatórias, a fim de determinar a PP de um paciente sem fazer uso do número de episódios passados e suas respectivas polaridades, além de explorar associações entre PP e características sociodemográficas e clínicas.*

1. Introdução

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é uma desordem psiquiátrica caracterizada por episódios recorrentes de mania/hipomania e depressão. Ela possui um caráter crônico e incapacitante, onde os pacientes podem passar mais da metade de suas vidas sofrendo com sintomas afetivos [Carvalho et al. 2014]. Cerca de metade dos pacientes com TAB possuem um início e curso da doença associado a um predomínio de mania ou depressão [Carvalho et al. 2015].

Episódios de depressão são caracterizados por profunda perda de interesse em atividades, além de sintomas como fadiga, perda ou ganho de peso, distúrbios no sono, atividade psicomotora lenta, sentimentos de inutilidade, culpa excessiva e pensamentos ou ações suicidas. O estado de mania se caracteriza por auto-estima inflada e desinibição. O paciente pode apresentar necessidade de conversar de forma incessante e a fala pode ser pressionada, mais rápida e mais alta que o usual. Em casos mais graves, a pessoa pode

experimentar pensamentos velozes, o que torna difícil expressar ideias de forma coerente. A hipomania se diferencia por apresentar sintomas de mania menos graves. Já o estado misto se caracteriza pela presença de sintomas de mania e depressão em conjunto por pelo menos uma semana [Borges-Júnior 2018].

A literatura sugere que o TAB se difere em relação à subtipagem de Polaridade Predominante (PP) [Azorin et al. 2015]. Os primeiros relatos em relação a Polaridade Predominante foram dados quase que no final da década de 1970. Esta primeira definição descrevia PP como subgrupos de pacientes que sofrem de episódios recorrentes de depressão ou mania [Angst et al. 1978].

No ano de 2006 o grupo de estudos sobre o TAB de Barcelona [Colom et al. 2006] propôs uma classificação para a PP. Os subtipos são definidos da seguinte forma: é preciso que pacientes apresentem ao menos dois terços de seus episódios totais no estado de mania para que sejam classificados com Polaridade Predominante de Mania (PPM). De modo análogo, aqueles que apresentam ao menos dois terços dos seus episódios totais no estado de depressão receberão a especificação de Polaridade Predominante de Depressão (PPD). Os pacientes que não se encaixam nestes quesitos são classificados como Polaridade Predominante Indeterminada (PPI).

No ano de 2010 González-Pinto e seus colegas [González-Pinto et al. 2010], ao estudarem diferentes perfis de abuso de substância em relação a PP, sugeriram uma nova abordagem para classificar a PP. Para ser classificado com PPD é preciso que o paciente apresente a maioria ($\geq 50\%$) dos seus episódios totais no estado de depressão. Para categorizar a PPM é necessário que o paciente apresente a maior parte ($\geq 50\%$) dos seus episódios totais no estado de mania. Esta subdivisão não leva em consideração a PPI.

Carvalho e seus colegas [Carvalho et al. 2014] apontam que as definições encontradas sobre polaridade predominante ainda são vazias, no sentido de que levam apenas em consideração o número de episódios passados dos pacientes em determinada polaridade. Uma vez que o número de episódios passados é dado pelo paciente, isto pode se mostrar subjetivo. Além disso, não há a consideração de episódios mistos.

Com a intenção de estender estas definições Belizario e seus colegas [Belizario et al. 2019] indicam que por meio dos seus resultados que a abordagem de aprendizado de máquina pode se mostrar como uma importante ferramenta na classificação de PP. Seus resultados confirmam alguns estudos anteriores, além de obterem taxas consideráveis de acertos na classificação da subdivisão de PP sem usar o número de episódios passados e as polaridades anteriores.

A PPM vem sendo associada à características psicóticas, ciclagem rápida, estressores no início da doença, polaridade do primeiro episódio no estado de mania/hipomania, histórico de doenças afetivas na família, TAB tipo I, início precoce dos sintomas, dependência de álcool, alto número de hospitalizações e pacientes homens. Já a PPD vem sendo associada ao início depressivo no TAB, desordem de ansiedade, TAB tipo II, sazonalidade dos sintomas de TAB, alto número de episódios, atentados suicidas e pacientes mulheres [Carvalho et al. 2015, Azorin et al. 2015, Colom et al. 2006, González-Pinto et al. 2010, Belizario et al. 2018, Vidal-Rubio et al. 2018, Volkert et al. 2014, Popovic et al. 2014, Nivoli et al. 2011].

Por meio dos estudos relacionados é possível notar a grande relevância do estudo

de PP em pacientes com TAB. Determinar a PP de um paciente pode ajudar a descrever o curso da sua doença, bem como contribuir em questões terapêuticas e prognósticas do TAB [Colom et al. 2006]. Baseado nesta questão o objetivo deste estudo consiste em desenvolver modelos descritivos e de classificação para a PP que não consideram o número de episódios e nem polaridades passadas, além de realizar um estudo comparativo com o trabalho de Belizario e colegas [Belizario et al. 2019]. Este trabalho contou com a participação de um médico psiquiatra experiente em TAB e um psicólogo especialista em PP, que auxiliaram na descrição dos dados, orientação do pré-processamento do conjunto de dados, e análise e interpretação dos resultados deste estudo.

A organização da continuação deste documento tem a seguinte forma: a Seção 2 descreve os processos utilizados para a obtenção dos resultados; a Seção 3 apresenta os resultados; a Seção 4 discute os resultados obtidos; por fim a Seção 5 conclui este estudo.

2. Métodos

2.1. Base de Dados

Os dados utilizados neste trabalho são provenientes do *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) [Sachs et al. 2003]. O STEP-BD é um estudo sobre TAB realizado pelo governo federal dos Estados Unidos da América (EUA) durante os anos 1998 a 2005 e seu intuito está baseado na questão da descoberta de novos tratamentos e/ou combinação de tratamentos existentes que possam lidar com episódios de depressão e mania/hipomania. Ao todo participaram 5.000 pacientes que estavam distribuídos em 22 estados dos EUA.

A coleta de dados do STEP-BD foi feita por meio de diversos formulários, dentre eles o ADE (Affective Disorders Evaluation), o DF (*Demographic Form Study Entry*), o MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) e o MH (*Menstrual History*). A composição dos dados coletados através destes formulários gerou um conjunto de dados único de 3.750 pacientes com 577 atributos. Este conjunto de dados foi utilizado como base do presente estudo.

2.2. Pré-processamento e limpeza dos dados

O primeiro passo do pré-processamento do conjunto de dados, foi classificar os pacientes com relação à polaridade predominante. O critério utilizado foi o do grupo de Barcelona. Para esta classificação foram utilizadas duas variáveis que descrevem o número de episódios de mania e depressão (“depphase” e “manphase”, respectivamente). A partir disto, uma nova variável foi criada (“totalEpisodios”) para armazenar o número de episódios totais de cada paciente. Houve a criação de uma nova variável (“polaridadePredominate”) no qual seu preenchimento foi dado da seguinte forma:

1. Caso, pelo menos dois terços dos episódios totais fossem do tipo depressão, o campo recebia o valor “Depressive”;
2. Caso, pelo menos dois terços dos episódios totais fossem do tipo mania, o campo recebia o valor “Manic”;
3. Se nenhuma das condições acima fosse atendida, o campo recebia o valor “Undetermined”.

Após feita esta classificação, o conjunto de dados ficou com 407 pacientes com PPD, 448 pacientes com PPM, e 2.895 pacientes com PPI. Dado o objetivo deste estudo, apenas os pacientes com PPD e PPM foram mantidos no conjunto de dados, ficando agora 855 instâncias.

Os passos seguintes do pré-processamento foram agregação e eliminação de atributos. Por orientação dos especialistas, as variáveis relacionadas ao uso de medicamentos (45 variáveis) foram agregadas segundo a categoria da medicação (“Benzodiazepine”, “Antidepressant”, “Antipsychotic”, “Antipsychotic”) da seguinte forma:

1. Caso, o paciente fizesse uso de algum dos seguintes medicamentos: Lorazepam, Clonazepam, Flurazepam, Diazepam, Alprazolam ou Clorazepato o campo “Benzodiazepine” foi preenchido com “yes”. Caso contrário, com o valor “no”;
2. Caso, o paciente fizesse uso de algum dos seguintes medicamentos: Bupropriom, Citalopram, Venlafaxina, Fluoxetina, Mirtazapina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram ou Bupiriona o campo “Antidepressant” foi preenchido com “yes”. Caso contrário, com o valor “no”;
3. Caso, o paciente fizesse uso de algum dos seguintes medicamentos: Carbamazepina, Trazodona, Gabapentina, Tiagabina, Lamotrigina, Nortriptilina ou Topiramato o campo “Anticonvulsant” foi preenchido com “yes”. Caso contrário, com o valor “no”;
4. Caso, o paciente fizesse uso de algum dos seguintes medicamentos: Haloperidol, Tioridazina, Olanzapina, Perfenazina, Quetiapina, Risperidona, Trifluoperazina, Ziprasidona ou Aripiprazol o campo “Antipsychotic” foi preenchido com “yes”. Caso contrário, com o valor “no”.

Com o objetivo de realizar uma limpeza nos dados, atributos que continham mais de cinquenta por cento (50%) de seus valores como faltante (181 variáveis) foram desprezados do estudo. Os atributos que possuíam um mesmo valor em pelo menos noventa por cento (90%) dos casos também foram desconsiderados (18 variáveis). Atributos usados como identificadores foram ignorados (15 variáveis). Atributos que tinham seus valores discretizados em outros atributos (8 variáveis) também foram descartados.

A pedido do especialista, outras 255 variáveis foram consideradas não relevantes para este estudo e também foram eliminadas. Como o objetivo deste estudo é caracterizar a PP a despeito do número de episódios, os atributos relacionados ao número de episódios passados (seja de mania ou depressão) e número de episódios totais (4 variáveis) também foram desprezados. Ao fim restaram 855 instâncias e 56 atributos. A distribuição da variável de classe (“polaridadePredominante”) ficou 407 valores do tipo “Depressive” e 448 “Manic”.

Para realizar o pré-processamento e limpeza dos dados foi utilizado a Linguagem de programação R em sua versão 3.6 com os seguintes pacotes: *dplyr*, *Hmisc*, *hash*, *scales*, *plyr*, *RColorBrewer*, *xfun*, *tidyverse*, *pracma* e *stringr*.

2.3. Regras de Associação e o algoritmo Apriori

A descoberta de regras de associação é uma das principais técnicas de mineração de dados, e talvez seja a forma mais comum de descoberta de padrões locais em sistemas de aprendizado não supervisionado. Essa metodologia recupera todos os possíveis padrões interessantes no banco de dados [Kantardzic 2011].

Formalmente, seja $T = \{t_1, t_2, \dots, t_n\}$, um conjunto de n transações, onde cada transação t_i é um conjunto de itens na qual $t_i \subseteq T$. O conjunto T é chamado de banco de dados de transações. Uma Regra de Associação é uma implicação do tipo $A \Rightarrow B$, onde A e B são conjuntos disjuntos ($A \cap B = \emptyset, A \neq \emptyset, B \neq \emptyset, A \subset T$ e $B \subset T$). Ela é interpretada como “Se A então B ”. Onde A é chamado de antecedente da regra e B é o consequente [Agrawal et al. 1993].

A regra $A \Rightarrow B$ tem confiança c se $c\%$ das transações no banco de dados T contém A também contém B . A regra $A \Rightarrow B$ possui suporte s no conjunto de transações T se $s\%$ das transações em T contém $A \cup B$. O lift da regra $A \Rightarrow B$ é a razão entre sua confiança e o suporte do item B [Agrawal et al. 1993].

O suporte da regra $A \Rightarrow B$ é dado pela Equação 1:

$$\text{Suporte}(A \Rightarrow B) = \frac{\text{Ocorrências de A e B}}{\text{Total de Transações em T}} \quad (1)$$

A confiança da regra $A \Rightarrow B$ é dada pela Equação 2:

$$\text{Confiança}(A \Rightarrow B) = \frac{\text{Ocorrências de A e B}}{\text{Ocorrências de A}} \quad (2)$$

O lift da regra $A \Rightarrow B$ é dado pela Equação 3:

$$\text{Lift}(A \Rightarrow B) = \frac{P(A \cap B)}{P(A) \times P(B)} = \frac{\text{Confiança}(A \Rightarrow B)}{\text{Suporte}(B)} \quad (3)$$

A confiança denota a força da regra e o suporte indica a frequência dos padrões que ocorrem nas regras. Já o *lift* denota o grau de independência entre o antecedente e o consequente. Se o valor do *lift* for 1, isso implica que não há relação entre antecedente e consequente. Se o mesmo for maior que 1, significa que se o antecedente ocorrer, é muito provável que o consequente ocorra, e de forma análoga, se for menor que 1, caso o antecedente ocorra, é pouco provável que o consequente ocorra.

Regras que contenham um suporte s acima de um mínimo determinado e confiança c acima de um mínimo determinado são ditas como regras fortes [Kantardzic 2011]. A tarefa de mineração de regras de associação está baseada essencialmente na descoberta de regras fortes em grandes bases de dados.

O Apriori [Agrawal et al. 1993] é o primeiro algoritmo de descoberta de regras de associação, pioneiro no uso de poda baseada em suporte para controlar sistematicamente o crescimento exponencial de conjuntos de itens candidatos. O Apriori trabalha em cima da premissa de que se um conjunto de itens for frequente, todos os seus subconjuntos também devem ser frequentes. Um conjunto de item é frequente se seus itens possuem suporte igual ou superior a um mínimo estabelecido [Tan et al. 2006].

O algoritmo se divide fundamentalmente em duas partes principais [Agrawal et al. 1993]:

1. Criação do conjunto de itens frequentes;
2. Obtenção de regras de associação fortes.

Neste trabalho, os parâmetros utilizados no Apriori foram os seguintes: confiança $\geq 70\%$ e suporte $\geq 10\%$. Esta escolha de suporte foi baseada no intuito de analisar

eventos menos frequentes (mais raros) que podem descrever informações relevantes. Já com o critério da confiança é possível ter regras que são realmente confiáveis, uma vez que este índice de 70% permite mostrar uma maior confiabilidade desses eventos.

Todas as variáveis da base final foram utilizadas para a descoberta de regras de associação. Foi utilizado o algoritmo Apriori implementado na linguagem de programação R, por meio dos pacotes *arules* e *arulesViz*. A versão do R utilizada foi a 3.6.

2.4. Florestas Aleatórias

Florestas Aleatórias (no inglês *Random Forest*, RF) [Breiman 2001] é um método de aprendizado de máquina conhecido como *ensemble*, que combina os resultados de vários classificadores fracos para fornecer um modelo geral forte. Dois métodos comuns neste contexto são o *boosting* e o *bagging*. No *boosting*, a construção dos classificadores é feita de forma sequencial e há a atribuição de peso extra para exemplos mal classificados de forma que o classificador seguinte consiga ter maior probabilidade de acerto destes exemplos. Já no método *bagging* há a criação de classificadores a partir da escolha de exemplos aleatórios dentro do conjunto de dados [Liaw and Wiener 2002].

A RF é um extensão do método de bagging que cria uma combinação de árvores de decisão (no inglês *Decision Trees*, DT) [Quinlan 1986], tal que cada árvore é gerada a partir de uma amostra aleatória de dados do conjunto de treinamento. A construção de cada DT é feita por meio do particionamento dos dados de forma recursiva. A cada iteração, um atributo é escolhido para ser selecionado como nó da árvore por meio de uma função que define o ganho de informação obtido com a escolha do atributo. Na geração da RF existe um nível adicional de aleatoriedade onde, além de fazer o uso de um subconjunto aleatório de instâncias na construção das árvores, a divisão de cada nó na geração de uma única árvore também é feita utilizando um subconjunto aleatório de atributos [Breiman 2001]. Para realizar a classificação de um exemplo novo, a RF faz uma votação entre as decisões das DTs que a compõem e gera como resultado final a decisão mais votada. Para cada DT a decisão é tomada através de uma sequência de testes. Cada nó interno corresponde a um teste de valor de uma das propriedades de um determinado atributo e os ramos de cada nó são fixados como os possíveis valores do nó em questão. Cada folha na árvore especifica uma certa decisão [Russel and Norvig 2002].

A fim de realizar um estudo comparativo com o trabalho realizado por Belizario e colegas [Belizario et al. 2019], foram considerados apenas pacientes no estado eutímico (quando o paciente não apresenta sintomas de mania ou depressão), reduzindo o tamanho da base de dados para 256 instâncias. Além disso, as variáveis relacionadas ao estado de humor atual também foram desconsideradas (10 variáveis), restando 44 atributos. A Tabela 1 descreve os atributos utilizados para a geração do modelo. Os dados faltantes foram preenchidos com o valor da moda dos atributos. A variável de classe (“polaridade-Predominante”) passou então a ter 115 valores do tipo PPD e 141 do tipo PPM.

Foram criados modelos de florestas aleatórias com 500 árvores e o número máximo de características de cada árvore foi definido como a raiz quadrada do número de atributos, chegando a um valor aproximado de oito atributos. Estes parâmetros foram os mesmos utilizados em [Belizario et al. 2019] para fins de comparação. Para a geração do modelo foi utilizado a linguagem de programação R (versão 3.6) com os pacotes *caret* e

randomForest.

Para avaliar o desempenho da RF, foram utilizadas as seguintes métricas:

Acurácia que é a proporção de exemplos classificados corretamente pelo modelo. A sua fórmula é dada pela Equação 4:

$$\text{Acurácia} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (4)$$

Sensibilidade que é a taxa de acertos do modelo na classe positiva. A sua fórmula é dada pela Equação 5:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + VN} \quad (5)$$

Especificidade que é a taxa de acertos do modelo na classe negativa. A sua fórmula é dada pela Equação 6:

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FN} \quad (6)$$

Onde VP é a quantidade de exemplos positivos classificados corretamente, FP é a quantidade de exemplos que foram classificados como positivos mas são negativos, VN é a quantidade de exemplos negativos classificados corretamente e FN é a quantidade de exemplos que foram classificados como negativos mas são positivos.

Também foi avaliado o gráfico da curva ROC e a área abaixo da curva ROC (AUC ROC). O gráfico da curva ROC (no inglês *Receiving Operating Characteristics*) é um gráfico bidimensional plotado em um espaço denominado ROC, com os eixos X e Y representando a taxa de falso positivos (especificidade) e a taxa de verdadeiro positivos (revocação), respectivamente [Faceli et al. 2011]. A partir deste espaço é possível gerar a curva ROC e analisar a métrica área abaixo da curva ROC (no inglês *Area Under Curve ROC*). A curva ROC é uma medida de desempenho para classificadores binários, ela diz respeito ao poder de distinção do modelo entre as duas classes [Spackman 1989]. A área abaixo da curva ROC é a área entre a curva ROC e o eixo X. A AUC produz valores entre 0 e 1, quanto maior o valor da AUC melhor é o modelo.

A escolha dessas métricas foi dada por meio de critérios comparativos com outro estudo [Belizario et al. 2019]. Foi denominado como a classe positiva da variável alvo o valor *Depressive* e como a classe negativa o valor *Manic*.

O cálculo do desempenho final da RF foi realizado por meio de validação cruzada. A validação cruzada é um método utilizado para avaliar o poder de generalização de modelos de classificação [Kohavi 1995]. O método *k-fold cross validation* divide os dados em *k* partes mutuamente excludentes de mesmo tamanho. A cada iteração uma parte é escolhida para teste enquanto as outras (*k* - 1) são usadas no treino. Este processo é repetido *k* vezes, cada partição é usada para teste apenas uma vez. O valor das métricas são obtidos por meio da média dos resultados de cada iteração. A abordagem utilizada neste estudo foi a de 10x10-fold cross validation, que é o uso repetido (10 vezes) do método *10-fold cross validation*. A escolha deste método foi dada a critério comparativo com outro estudo [Belizario et al. 2019].

Tabela 1. Variáveis utilizadas para a geração do modelo de florestas aleatórias

Variável	Descrição
benzoadizepine	Uso de algum medicamento benzodiazepínico
anticonvulsivant	Uso de algum medicamento anticonvulsivante
antidepressant	Uso de algum medicamento antidepressivo
antipsychotic	Uso de algum medicamento antipsicótico
lifedx1	Tipo do TAB
age	Idade do paciente
gender	Sexo do paciente
educate	Número de anos de educação completos
marstat	Estado civil
race	Etnia
employ	Condição de emprego
dage1st	Idade do primeiro episódio de depressão
mage1st	Idade do primeiro episódio de mania
btime	Tempo de TAB
depsleep	Desregulação do sono no estado de depressão
depsi	Ideações suicidas no estado de depressão
anxcur	Transtorno de ansiedade corrente
anxspast	Transtorno de ansiedade passada
alcohcur	Dependência ou uso de álcool corrente
alcohpast	Dependência ou uso de álcool passado
drugcur	Dependência ou uso de drogas corrente
drugpast	Dependência ou uso de drogas passado
ptsdcur	Transtorno de estresse pós-traumático corrente
ptsdpast	Transtorno de estresse pós-traumático passado
addcur	Transtorno do déficit de atenção corrente
addpast	Transtorno do déficit de atenção passado
ocdcur	Transtorno obsessivo-compulsivo corrente
ocdpast	Transtorno obsessivo-compulsivo passado
menarch	Idade da menarca
concept	Número de concepções
contrac	Uso de contraceptivo
hand	Destreza/lateralidade do paciente
bpichar	Características do episódio
bpiageon	Idade de início do TAB
bpill	Curso da doença
bpitxres	Resposta ao tratamento de TAB
bpifamhx	Histórico familiar de TAB
bpitotal	Índice de bipolaridade
axisi2	Transtorno de personalidade (DSM-IV - Eixo II)
lifetph	Número total de fases do paciente
everyrph	Número de fases do paciente por ano
pattern	Padrão de depressão passada
psychos2	Psicose
polaridadePredominate	Polaridade predominante do paciente (classe)

Tabela 2. Dez regras de associação mais relevantes que possuem PPD.

ID	Antecedente	Consequente	Lift.	Sup. [%]	Conf. [%]
1	ansiedade corrente e PPD	ansiedade passada	2,85	12,00	100,00
2	índice de polaridade entre 81 e 100 e PPD	características convincentes de TAB durante o curso do transtorno	2,15	12,00	82,00
3	exacerbação perimenstrual e PPD	menarca entre 10 e 14 anos	2,10	10,50	85,00
4	sexo feminino e PPD	menarca entre 10 e 14 anos	2,00	20,50	77,50
5	menarca entre 10 e 14 anos e PPD	sexo feminino	1,90	20,50	97,00
6	nenhuma concepção e PPD	sexo feminino	1,90	12,00	97,00
7	exacerbação perimenstrual e PPD	sexo feminino	1,85	12,50	96,00
8	não há exacerbação perimenstrual e PPD	sexo feminino	1,80	11,50	92,00
9	ataques de raiva e PPD	irritabilidade	1,75	16,00	88,50
10	índice de polaridade entre 81 e 100 e PPD	características convincentes durante o período de ocorrência do episódios	1,60	13,00	95,00

3. Resultados

Os resultados obtidos neste trabalho foram divididos em duas subseções: regras de associação e florestas aleatórias.

3.1. Regras de Associação

Ao fim do processamento do algoritmo Apriori, foram geradas 66.024 regras. Foram então selecionadas somente as regras que possuísem a variável “polaridadePredominante” (3.133 regras), que é o escopo deste trabalho. Após isso, foram separadas as regras referentes a PPD (1.397 regras) e PPM (1.691 regras). Por fim, as regras de cada grupo foram ordenadas para serem analisadas, usando como critério de relevância o *lift*.

A Tabela 2 apresenta as dez regras que possuem PPD com os maiores valores de *lift*. A Tabela 3 apresenta os mesmos critérios da Tabela 2, só que agora para regras PPM. Os valores das Tabelas 2 e 3 estão ordenados de acordo com o *lift* das regras.

3.2. Florestas Aleatórias

A Figura 1 apresenta a medida de importância de 13 variáveis de acordo com o melhor classificador da RF. Tais valores aparentam estar intimamente relacionados ao especificador de PP. As características são as seguintes: (1) idade do primeiro episódio de depressão entre 10 e 14 anos; (2) superior incompleto, cursado ao menos um ano de faculdade ; (3) tempo de TAB entre 10 e 14 anos; (4) tempo de TAB entre 15 e 19 anos; (5) tempo de TAB entre 5 e 9 anos; (6) não há histórico familiar de doenças psiquiátricas; (7) histórico de abuso de substâncias ou presença de TAB em parentes de primeiro grau; (8) idade

Tabela 3. Dez regras de associação mais relevantes que possuem PPM.

ID	Antecedente	Consequente	Lift.	Sup. [%]	Conf. [%]
1	Características associadas a sintomas do TAB durante o período dos episódios e PPM	TAB tipo II	3,35	12,00	93,00
2	TAB tipo II e PPM	Características associadas a sintomas do TAB durante o período dos episódios	3,35	12,00	79,00
3	índice de polaridade entre 81 e 100	características convincentes de TAB durante o curso do transtorno	2,00	11,00	86,00
4	menarca entre 10 e 14 anos e PPM	gênero feminino	1,85	17,00	96,00
5	características convincentes de melhora em relação a resposta do tratamento de TAB e PPM	características convincentes de TAB durante o curso do transtorno	1,85	13,00	70,00
6	ataques de raiva e PPM	irritabilidade	1,80	10,50	92,00
7	características convincentes de TAB durante o curso do transtorno e PPM	características convincentes durante o período de ocorrência do episódios	1,55	18,00	93,00
8	índice de polaridade entre 81 e 100 e PPM	características convincentes durante o período de ocorrência do episódios	1,50	12,5	94,00
9	características convincentes de TAB durante o curso do transtorno e PPM	TAB tipo I	1,50	19,50	99,00
10	Psicose e PPM	características convincentes durante o período de ocorrência do episódios	1,50	15,00	82,00

do primeiro episódio de depressão entre 15 e 19 anos; (9) idade do primeiro episódio de mania/hipomania entre 15 e 19 anos; (10) idade do primeiro episódio de depressão entre 5 e 9 anos; (11) idade do primeiro episódio de mania/hipomania entre 20 e 24 anos; (12) nível de escolaridade graduado ou grau profissional; (13) paciente faz uso de algum medicamento benzodiazepínico.

A acurácia média do modelo RF gerado foi de 64,8%. A taxa de precisão foi de 64,3% e a de sensibilidade foi de 48,0%. Já a taxa de especificidade foi de 78,0%. A Figura 2 apresenta o gráfico ROC obtido pelo modelo. A AUC desta curva foi 69,0%.

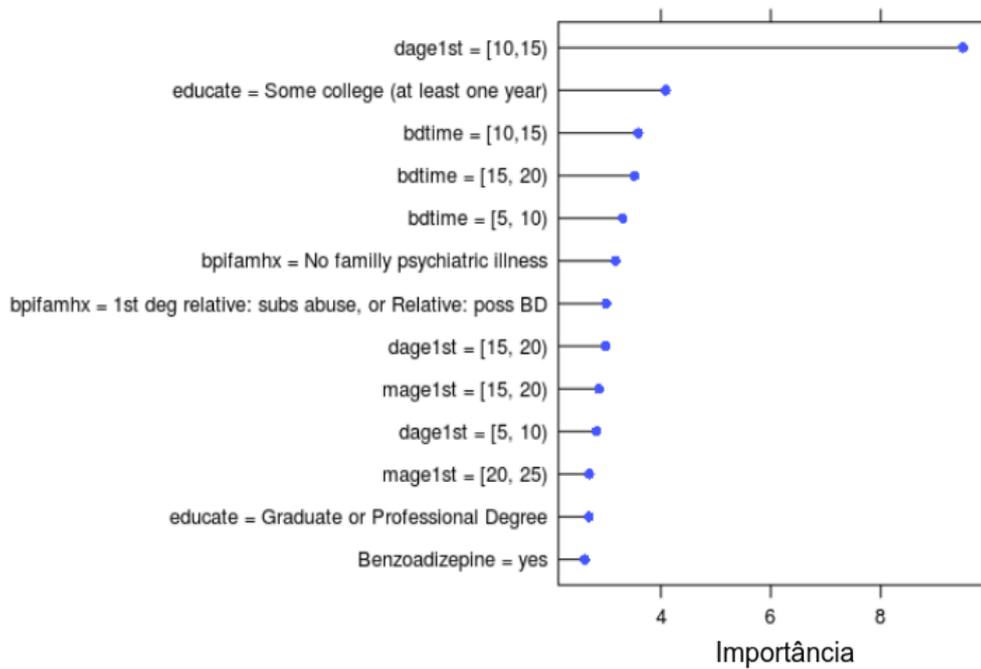


Figura 1. Grau de importância das variáveis medido pelo melhor modelo de florestas aleatórias para discriminar entre pacientes com PPM e PPD.

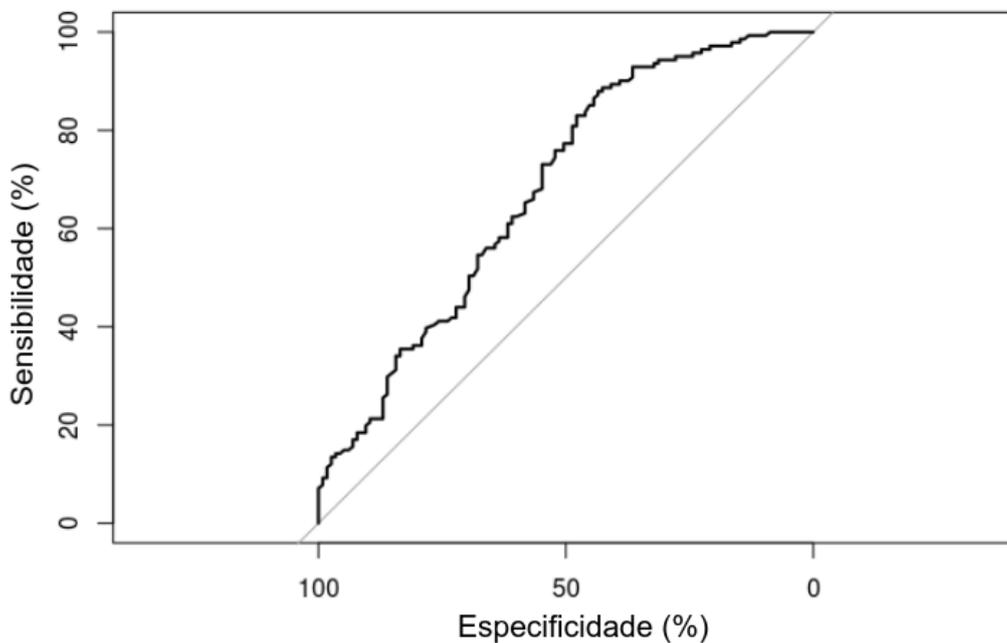


Figura 2. Curva ROC do modelo obtido por florestas aleatórias.

4. Discussão

4.1. Regras de Associação

A utilização de Regras de Associação para investigar a presença de associações entre PP e características sociodemográficas e clínicas de pacientes diagnosticados com TAB nunca foi feita em estudos publicados, até então, na literatura.

Tabela 4. Comparativo dos resultados obtidos entre o estudo feito por Belizario [Belizario et al. 2019] e o presente estudo.

	Belizario e colegas	Presente Estudo
Acurácia	64,8%	64,8%
Sensibilidade (taxa de acertos na classe PPD)	62,1%	48,0%
Especificidade (taxa de acertos na classe PPM)	67,1%	78,0%
AUC ROC	74,7%	69,0%

Os resultados revelaram algumas associações que já foram reportadas anteriormente, como a associação entre PPD e ansiedade, reportado por diversos estudos, e entre PPD e sexo feminino e alguns eventos reprodutivos. Esses resultados reforçam a autenticidade do algoritmo gerado e também dos resultados de estudos anteriores que utilizaram métodos estatísticos tradicionais.

O algoritmo também encontrou algumas associações que não foram reportadas anteriormente, como as associações entre PPM e raiva e entre PPM e menarca precoce. Esses resultados merecem investigações futuras, utilizando outros bancos de dados maiores, além de incluir métodos tradicionais de estatística.

4.2. Florestas Aleatórias

A Tabela 4 mostra um comparativo entre o desempenho do modelo RF entre o presente estudo e o que foi reportado no estudo realizado por Belizario e colegas [Belizario et al. 2019].

Os valores de acurácia foram os mesmos em ambos estudos. O modelo produzido neste documento classificou corretamente um maior número de pacientes com PPM. Houve uma diferença considerável entre o poder de acerto na classe PPD entre os dois classificadores, sendo o segundo menos sensível para detectar quais pacientes pertenciam ao grupo PPD. Na perspectiva da AUC também houveram grandes desigualdades, indicando que o modelo do Belizario e colegas [Belizario et al. 2019] possui um maior poder de distinção entre as classes do problema. No entanto, as diferenças nessas métricas podem ter se dado devido a questão da quantidade de dados utilizada nos estudos. Isto é, a base de dados usada no trabalho comparado continha apenas 148 pacientes enquanto que neste havia 256 e um número de atributos consideravelmente maior.

Referente a medida de importância das variáveis, houve algumas variáveis em comum nos dois estudos no melhor modelo produzido pela RF. A idade do primeiro episódio depressivo aparece em primeiro lugar nas duas medidas, corroborando com os achados anteriores encontrados na literatura [Carvalho et al. 2015]. Os resultados do melhor modelo deste documento se concentraram em uma menor quantidade de variáveis em relação ao que foi reportado por Belizario e colegas. Isto é, as treze mais importantes variáveis neste estudo se concentram em torno do tempo em que o paciente possui o TAB, idade do primeiro episódio (seja de depressão ou mania), histórico familiar de doenças e nível de escolaridade. Enquanto que no trabalho comparado não há valores em comum.

Em geral, este estudo reforça os achados reportados por Belizario e colegas [Belizario et al. 2019], pois, apesar de exibir algumas medidas diferentes, houveram im-

portantes similaridades, principalmente referente às variáveis mais importantes no melhor modelo produzido pelas RFs dos dois estudos.

5. Conclusão

Os resultados sugerem que os métodos de aprendizado de máquina aplicados para análise de possíveis associações entre o especificador de PP e dados demográficos e clínicos de pacientes com TAB produzem resultados relevantes, confirmando achados encontrados através de métodos tradicionais de estatística. Além disso, sugerem novas associações que merecem investigações posteriores, contribuindo não somente para pesquisas, mas também para a conduta clínica. Por fim, novos estudos, utilizando métodos de aprendizado de máquina, em bancos de dados maiores, adicionando outros tipos de dados, como variáveis biológicas e/ou de neurocognição, podem revelar novas associações e aumentar, ainda mais, a acurácia e sensibilidades das florestas aleatórias.

Referências

- Agrawal, R., Imielinski, T., and Swami, A. (1993). Mining association rules between sets of items in large databases. volume 22, pages 207–216. ACM SIGMOD International conference of Management of data, Washington, D.C.
- Angst, J., Felder, W., Frey, R., and Stassen, H. (1978). The course of affective disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 226:57–64.
- Azorin, J. M., Adida, M., and Belzeaux, R. (2015). Predominant polarity in bipolar disorders: Further evidence for the role of affective temperaments. *Journal of Affective Disorders*, 182:57–63.
- Belizario, G. O., Borges-Júnior, R. G., Salvini, R., Lafer, B., and Dias, R. S. (2019). Predominant polarity classification and associated clinical variables in bipolar disorder: A machine learning approach. *Journal of Affective Disorders*, 245:279–282.
- Belizario, G. O., Silva, M., and Lafer, B. (2018). Impact of predominant polarity on long-term outcome in bipolar disorder: A 7-year longitudinal cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 241:37–40.
- Borges-Júnior, R. G. (2018). Aprendizado de Máquina para Análise de Recaída para Depressão em Pacientes com Transtorno Bipolar. Master's thesis, Instituto de Informática - Universidade Federal de Goiás.
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1):5–32.
- Carvalho, A. F., McIntyre, R. S., Dimelis, D., Gonda, X., Berk, M., Nunes-Neto, P. R., Cha, D., Hyphantis, T. N., Angst, J., and Fountoulakis, K. N. (2014). Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 163:56–64.
- Carvalho, A. F., Quevedo, J., McIntyre, R. S., Soeiro-de Souza, M. G., Fountoulakis, K. N., Berk, M., Hyphantis, T. N., and Vieta, E. (2015). Treatment Implications of Predominant Polarity Index: A Comprehensive Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, pages 1–11.
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., and Sánchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93:13–17.

- Faceli, K., Lorena, A. C., Gama, J., and Carvalho, A. C. P. L. F. (2011). *Inteligência Artificial uma abordagem de aprendizado de máquina*. LTC.
- González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Alonso, M., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Saenz, M., and López, P. (2010). Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 124:250–255.
- Kantardzic, M. (2011). *Data Mining: Concepts, Models, Methods, and Algorithms*. 2. ed. *Institute of Electrical and Electronics Engineers*. Wiley.
- Kohavi, R. (1995). A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. In *International joint Conference on artificial intelligence*, volume 14, pages 1137–1145.
- Liaw, A. and Wiener, M. (2002). Classification and Regression by randomForest. *R News*, 2(3):18–22.
- Nivoli, A. M. A., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C. M., Grande, I., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., and Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*, 133:443–449.
- Popovic, D., Torrent, C., Goikolea, J. M., Cruz, N., Sánchez-Moreno, J., González-Pinto, A., and Vieta, E. (2014). Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129:366–374.
- Quinlan, J. R. (1986). Induction of Decision Trees. *Machine Learning*, (1):81–106.
- Russel, S. and Norvig, P. (2002). *Artificial Intelligence: A Modern Approach*. Prentice Hall Series, 2 edition.
- Sachs, G. S., Thase, M. E., Otto, M. W., Bauer, M., Miklowitz, D., Wisniewski, S. R., Lavori, P., Lebowitz, B., Rudorfer, M., Frank, E., Nierenberg, A. A., Fava, M., Bowden, C., Ketter, T., Marangell, L., Calabrese, J., Kupfer, D., and Rosenbaum, J. F. (2003). Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry*, 53(11):1028–1042.
- Spackman, K. A. (1989). Signal detection theory: valuable tools for evaluation inductive learning. In *6th International Workshop on Machine Learning*, pages 160–163.
- Tan, P. N., Steinbach, M., and Kumar, V. (2006). *Introduction to DATA MINING*. Pearson Education, 1 edition.
- Vidal-Rubio, S. L., Balanzá-Martínez, V., Cuenca, M., and Vila-Francés, J. (2018). Duration of euthymia and predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 241:356–359.
- Volkert, J., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., Wenzel, M., Kopf, J., Kittel-Schneider, S., and Reif, A. (2014). Predominant polarity in bipolar disorder and validation of the polarity index in a German sample. *BMC Psychiatry*, 14:14–21.