O uso de análise de sentimentos sobre mídia social digital para extração de reações adversas a medicamentos devido à interação medicamentosa durante um intervalo de tempo

Luiz Ribeiro[1],Ana Cristina Garcia[1]

[1]Departamento de Informática – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) RJ 22290-250– Rio de Janeiro – RJ – Brazil

{luiz.ribeiro,Cristina.bicharra}@uniriotec.br

Abstract. *The use of digital social media (MSD) for adverse drug reaction (ADR) extraction has been making progress in recent years. This work will conduct a longitudinal study, collecting tweets and other data from the MSD for 20 months, and it is expected the formation of a corpus with 200,000 opinions about ADR. The research aims to find ADR in MSD by using sentiment analysis of reactions caused by drug interaction over a period of time. Text mining experiments and classifiers will be developed, possibly grouped in ensemble learning involving studies with neural networks in semi-supervised deep learning. Expected results are the discovery of this type of underreported ADR that is not recorded in the official FAERS FDA Adverse Event Reporting System.*

Resumo. *A utilização de mídia social digital (MSD) para a extração de reações adversas a medicamentos (RAM) vem alcançando progressos nos últimos anos. Esse trabalho realizará um estudo longitudinal, colhendo tweets e outros dados de MSD durante vinte meses, sendo esperado a formação de um corpus com 200 mil opinões sobre RAM. A pesquisa objetiva descobrir RAM em MSD por meio do uso de análise de sentimento a partir de reações provocadas por interação medicamentosa em um intervalo de tempo. Serão desenvolvidos experimentos de text mining e classificadores, possivelmente agrupados em comitê (ensemble learning) envolvendo estudos com redes neurais em aprendizado profundo semi-supervisionado. Os resultados esperados são a descoberta desse tipo de RAM subnotificada e que não estejam registradas nas bases de dados oficiais da FAERS FDA Adverse Event Reporting System - Sistema de Relatórios de Eventos Adversos da FDA.*

2 Contexto do Trabalho

A farmacovigilância é uma das áreas da vigilância em saúde e agrega processos que permitem rastrear os acontecimentos relacionados à saúde humana (CALIX et al., 2017). Essa área realiza a rastreabilidade do uso seguro de produtos farmacêuticos,

monitorando a ocorrência de RAM. Os ensaios e testes clínicos extensivos são necessários antes de um medicamento ser lançado no mercado e não é tarefa fácil descobrir todos os efeitos colaterais para uma droga aprovada (PENG; MOH; MOH, 2016). A *Food and Drug Administration* (FDA) é o órgão regulador sobre medicamentos e alimentos nos Estados Unidos e monitora ativamente os medicamentos aprovados para identificar eventos adversos por meio de sistemas de notificação.

O estudo de (LIU; ZHAO; ZHANG, 2016) aponta que MSD são fontes de dados sub-exploradas na extração de RAM. Esse fato é positivo, no entanto apresentam alta dimensionalidade, pois é necessário se tratar características lexicais e semânticas para extração de RAM a partir de MSD. O trabalho de (COMFORT et al., 2018) recomenda trabalho supervisionado para extração de RAM a partir de MSD.

3 Problema Investigado

Os pacientes e profissionais de saúde não registram RAM nos canais oficiais. Estima-se que tal registro não chega a 10% dos eventos ocorridos tornando bem relevante o problema da subnotificação. Outro agravante segundo o estudo (HUANG et al., 2017) está no prazo curto e uso de amostra pequena de medicamentos nos testes durante a fase de pré-comercialização. RAM são uma grande preocupação em saúde, estando entre as principais causas de morbidade e mortalidade (DEV et al., 2017). O estudo de (BANDA et al., 2016) afirma que o custo anual de problemas de saúde relacionados a RAM foi estimado em cerca de US $ 170 bilhões e as estimativas relacionadas a RAM passam de 1,9 milhão de atendimentos ao ano nos EUA.

A relevância teórica em sistemas colaborativos é que o uso de análise de sentimentos com ensemble learning vem obtendo bons resultados em outros temas e muito agrega à formação de corpus e classificação na pesquisa de RAM, sendo desafios:

- **Alta dimensionalidade.** Junto à dispersão dos dados, esse aspecto de extração automática de informações relacionadas a RAM, têm como maiores desafios de acordo com os resultados do trabalho de (RAJAPAKSHA; WEERASINGHE, 2015).
- **Grupos de medicamentos** um corpus e classificador treinado sobre drogas do grupo opioides pode não ser bom para RAM cardiológicos. RAMs psicológicos têm semântica mais complexa do que RAMs fisiológicos (ZOLNOORI et al., 2019).
- **Interoperabilidade -** as agências reguladoras são de cada país, o uso de recursos que facilitam a padronização como UMLS(disponível em http://www.nlm.nih.gov/research/umls/new_users/online_learning/LEX_005.html), Metamap e uso das bases oficiais atenuaria os desafios da integração, mas não são muito usados (WONG et al., 2018).
- **Privacidade e Ética -** questões de Legislação de farmacovigilância ao nível mundial, bem como questões ligadas à privacidade de dados dos autores de MSD, pode ser vista em (PAPPA; STERGIOULAS, 2019) e influencia interoperabilidade.

4 Fundamentação – Análise de Sentimentos

A classificação da polaridade de uma sentença é definida como positive ou negative havendo três níveis de granularidade (BING, 2012):

- Documento – todo o documento é classificado em positivo ou negativo

- Sentença - divide o texto em sentenças, classificando a polaridade
- Entidade – classificação mais complexa, envolve contexto

Uma alternativa de sistema coloborativo seria o uso de rotulação de base por meio de crowdsourcing entre especialistas como forma de atenuar o trabalho supervisionado, distribuindo a rotulação da base de treinamento. Cada tweet é considerado um documento, a polaridade é do tweet como um todo. O reconhecimento de entidade ocorrerá a partir de Hashtag e análise de sentimento dos *emotions* anexados aos *Tweets.*

4.1. Pré-processamento de Texto

Tratamento das anotações supervisionada (BING, 2012), serão realizadas tarefas de Remoção, Normalização, Tokenização, Stemming, Lematização e Stop words.

4.2 Análise de Sentimentos e Classificação–Destaque Ensemble Learning

O uso de ensemble usando diversos classficadores será utilizado nessa pesquisa. O aprendizado profundo trabalha com modelo de rede neural recorrente (RNN) e rede neural convolucional (CNN), havendo combinações de ambos modelos, especialmente RNN, com redes LSTM e uso de CRF, cabendo também destacar o uso de REN.

5) Trabalhos Relacionados

O estudo (SARKER et al., 2015) relatou a importância do uso de PLN para a criação de corporas**.** Um experimento criado para mitigar o problema da interoperabilidade é o "*AEOLUS*" (BANDA et al., 2016), perimitiu pesquisadores depurar inconsistências do FAERS, integrando com bases e dicionários das fontes SNOMED-CT , MedDRA e RxNorm.

Um exemplo de ensemble compondo modelos neurais profundos se encontra no trabalho (T. Huynh, Y. He, A. Willis, e S. Rüger, 2016). São propostos dois novos modelos de redes neurais, a Rede Neural Convolucional Recorrente (CRNN) e Rede Neural de Convolutional com Atenção (CNNA). O estudo trabalhou conjunto de dados do Twitter e realizou comparação das RAM encontradas na base MEDLINE (http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/connect.)

Mesclando CNN e LSTM o artigo (S. Han, T. Tran, A. Rios, e R. Kavuluru,2017) descreve três tarefas: a primeira seria identificar tweets contendo menções de RAM; a segunda tarefa se concentra na classificação automática de mensagens de consumo de medicamentos no Twitter e a terceira tarefa busca identificar a RAM na base MedDRA, atingindo F-measure 87,2% no modelo LSTM.

O uso de Reconhecimento de Entidades Nomeadas (REN) foi utilizado no experimento de (Yang, J. Bian, e Y. Wu,2019) mesclou diversas arquiteturas como LSTM-CRF, montando uma implementação de dois modelos RNN, para detectar o nome da medicação e seus atributos - dosagem, frequência, via e menções a RAM.

Com base em vetores de representação de palavras (A. Nikfarjam, 2015), gerou um experimento semi-supervisionado denominado ADRMINE para modelar semelhanças semânticas em posts, usando CRF, obtendo F-measure de 0,82.

Um caso de aprendizado profundo utilizado para distinguir a gravidade das RAM, classificando-as em sérias e não sérias, o modelo RNN com LSTM foi trabalhado no estudo de (DEV et al., 2017) com F-measure de 95%.

Utilizando três camadas em uma arquitetura mesclando RNN, BI-LSTM e CRF usando como SDM e EHR o estudo de (WUNNAVA, et al., 2018) desenvolveu uma arquitetura que utilizou técnicas de tokenização no pré-processamento, reduzindo o ruído do texto clínico. Trabalhou em três camadas, na primeira com um modelo RNN conjugado com AB-LSTM nas primeiras duas camadas para representação de palavra e contexto, usando na terceira camada um modelo CRF para a previsão de saída final.

6) Objetivos da Pesquisa

O objetivo geral dessa pesquisa é atenuar a questão da subnotificação de RAM por meio do uso de opiniões espontâneas extraidas de canais de MSD que permitam a extração automatizada de RAM causadas por interação medicamentosa em um intervalo de tempo. O objetivo específico é, a partir de integração de classificadores com léxicos, dicionários e "***corpus***" disponibilizados para pesquisa desse tema, contribuir para pesquisas futuras pela integração das descobertas com canais de farmacovigilância, como FAERS, em especial para casos inéditos, ou seja, ainda não registrados ou conhecidos, melhorando a interoperabilidade no âmbito de RAM na farmacovigilância.

7) Métodos de Investigação

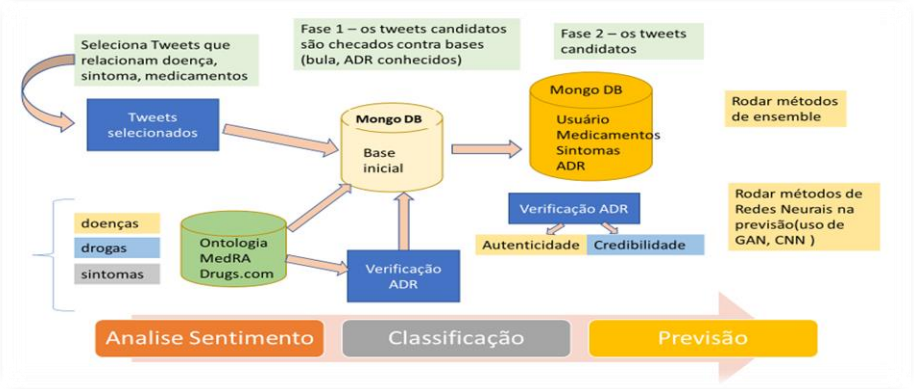

Figura 1 – Arquitetura básica do Experimento

A figura 1 demonstra a captura dos tweets que utilizará API TweePy. Para obter a lista de medicamentos e sintomas, será utilizada a ontologia ADR&CS (Cai, 2014) complementada pelo uso da base MedLine. Será utilizado um Sistema gerenciador de banco de dados que permita formato JSON (MongoDB). As anotações devem permitir a obtenção do sintoma, dos medicamentos, das doenças e do usuário Twitter, viabilizando a identificação do emitente do post, o que é necessário para descobrir RAM por interação na linha do tempo. O classificador agregará modelos de redes neurais convolucionais ou recorrentes, mesclando LSTM para embedding e CRF formando agregados(ensemble).

8) Planejamento dos Estudos

ATIVIDADE	PREVISÃO	% CONCLUSÃO
Levantamento	set/19	**25%**
Experimento Classificador	mar/19	**80%**
Revisão Sistemática Extração RAM em MSD	abri/19	**80%**
Experimento previsão	Mar/20	**10%**
Inicio formação Corpus Projeto (200 mil tweets)	set/19	**10%**
publicação 1 - revisao sistematica	dez/19	**0%**
Estudo deep learning CNN, LSTM,CRF e NER -	dez/19	**10%**
publiacao artigo 2 - experimento Ensemble - CNN+LSTM+CRF+REN	jun/20	**0%**
Qualificação Doutorado	jun/20	**0%**
Defesa Tese	jun/21	**0%**

Essa pesquisa tem a previsão de 24 meses de duração. No atual semestre será concluída e publicada uma revisão sistemática de literature sobre o tema. No próximo semestre será realizada a qualificação para doutorado, cuja defesa final está prevista para jun/2021. No segundo semestre do ano de 2020 será publicado um artigo os resultados preliminaries do experimento de previsão de RAM.

9) Forma de Avaliação dos Resultados

Será utilizado P**RR** (Proportional Reporting Ratios) que consiste em uma medida entre RAM envolvendo um medicamento em relação a outro medicamento de controle

10) Referências Bibliográficas

BING, L. Sentiment analysis and opinion mining. Synthesis lectures on human language technologies, v. 5, n. 1, p. 1-167, 2012.

BANDA, J. M. et al. A curated and standardized adverse drug event resource to accelerate drug safety research. **Scientific data**, v. 3, p. 160026 – 160026, may 2016.

CALIX, R. A. et al. Deep gramulator: Improving precision in the classification of personal health-experience tweets with deep learning. In: **2017 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM** 2017. p. 1154 – 1159.

COMFORT, S. et al. Sorting Through the Safety Data Haystack: Using Machine Learning to Identify Individual Case Safety Reports in Social-Digital Media. **Drug Safety, 2018** .

DEV, S. et al. Automated classification of adverse events in pharmacovigilance. In: **2017 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)**. [S.l.]: IEEE, 2017. p. 905 – 909.

HUANG, J. et al. Comparing Different Adverse Effects Among Multiple Drugs Using FAERS Data. **Studies in health technology and informatics**, v. 245, 2017.

HUYNH, T. et al. Adverse Drug Reaction Classification With Deep Neural Networks. In: **Proceedings of COLING 2016**: Technical papers. COLING, 2016. p. 877 – 887.

LIU, J.; ZHAO, S.; WANG, G. SSEL-ADE: A semi-supervised ensemble learning framework for extracting adverse drug events from social media. **Artificial Intelligence in Medicine**, v. 84, p. 34 – 49, 2018. ISSN 0933-3657

NIKFARJAM, A. et al. Pharmacovigilance from social media: mining adverse drug reaction mentions using sequence labeling with word embedding cluster features. **J Am Med Inform Assoc**, v. 22, 2015.

PAPPA, D.; STERGIOULAS, L. K. Harnessing social media data for pharmacovigilance: a review of current state of the art, challenges and future directions. **International Journal of Data Science and Analytics**, feb 2019. ISSN 2364-4168.

PENG, Y.; MOH, M.; MOH, T. Efficient Adverse Drug Event Extraction Using Twitter Sentiment Analysis. In: **Proceedings of the 2016 IEEE/ACM International Conference on Advances in Social Networks Analysis and Mining**. Piscataway, NJ, USA: IEEE Press, 2016.

RAJAPAKSHA, P.; WEERASINGHE, R. Identifying Adverse Drug Reactions by analyzing Twitter messages. In: **2015 Fifteenth International Conference on Advances in ICT for Emerging Regions (ICTer)**. [S.l.: s.n.], 2015. p. 37 – 42.

SARKER, A. et al. Utilizing social media data for pharmacovigilance: a review. **J Biomed Inform**, v. 54, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.02.004.

SONG, Q.; LI, B.; XU, Y. Research on Adverse Drug Reaction Recognitions Based on Conditional Random Field. In: . [S.l.: s.n.], 2017. p. 97 – 101.

WONG, A. et al. Natural language processing and its implications for the future of medication safety: a narrative review of recent advances and challenges. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 38, n. 8, p. 822 – 841, 2018.

WUNNAVA, S. et al. Bidirectional LSTM-CRF for adverse drug event tagging in electronic health records. In: **International Workshop on Medication and Adverse Drug Event Detection**. [S.l.: s.n.], 2018. p. 48 – 56.

YANG, X.; BIAN, J.; WU, Y. Detecting medications and adverse drug events in clinical notes using recurrent neural networks. In: **International workshop on medication and adverse drug event detection**. [S.l.: s.n.], 2018. p. 1 – 6.

YUWEN, L.; CHEN, S.; ZHANG, H. Detecting Potential Serious Adverse Drug Reactions Using Sequential Pattern Mining Method. In: **2018 IEEE 9th International Conference on Software Engineering and Service Science (ICSESS)**. [S.l.: s.n.], 2018. p. 56 – 59.

ZOLNOORI, M. et al. A systematic approach for developing a corpus of patient reported adverse drug events: A case study for SSRI and SNRI medications. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 90, 2019. ISSN 1532-0464.