

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL**

Francisco Barbosa Junior

**Transformação digital na saúde materna: o uso de um dispositivo vestível e da inteligência artificial para a predição de desfechos da gravidez e parto**

**Ribeirão Preto  
2024**

**Transformação digital na saúde materna: o uso de um dispositivo vestível e da inteligência artificial para a predição de desfechos da gravidez e parto**

Versão corrigida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Linha de pesquisa  
Promoção de saúde e prevenção de agravos

Orientador  
Prof. Dr. João Paulo Dias de Souza

**Ribeirão Preto  
2024**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica  
Universidade de São Paulo

Barbosa-Junior, Francisco

**Transformação digital na saúde materna: o uso de um dispositivo vestível e da inteligência artificial para a predição de desfechos da gravidez e parto**

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.  
Ribeirão Preto, São Paulo, 2024.

74 f.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Área de concentração: Promoção de saúde e prevenção de agravos.

Orientador: Souza, João Paulo Dias de

1. Actigrafia, 2. Aprendizado de Máquina, 3. Saúde Materna, 4. Inteligência Artificial

Nome: Francisco Barbosa Junior

Título: Transformação digital na saúde materna: o uso de um dispositivo vestível e da inteligência artificial para a predição de desfechos da gravidez e parto

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Banca examinadora

**Prof. Dr. João Paulo Dias de Souza**

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Saes Sartorelli**

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

**Prof. Dr. Alan Luiz Eckeli**

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

**Dr<sup>a</sup>. Juliana Tarossi Pollettini**

Health Innovation Techcenter (HIT), Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil

*À Dona Ana Maria, minha eterna professora e meu exemplo de dedicação,  
ao Seu Barbosa, meu exemplo de caráter e disciplina  
e à Lívia, que diariamente me mostra o mundo.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que me dá saúde e me acalma nas tempestades.

Ao meu Anjo da Guarda, que segura umas (nem tão) poucas e (nem tão) boas.

Aos meus pais, que me dão todo o apoio, amor, carinho e compreensão.

À Lih, que me apoiou psicológica e tecnicamente nessa jornada de descobertas da vida desde a graduação.

Ao Senna, que me provou que o amor ultrapassa tudo, inclusive a espécie.

Aos meus avós, José e Maria, que, lá do céu estão olhando por mim e vendo que o Francisco vingou.

Ao meu avô Calixto (*in memorian*), que quando eu era bem pequeno me deu uma calculadora científica e uma balança de boi. Acho que sabemos qual dos presentes eu levei para o dia a dia e qual ficou apenas como enfeite.

À minha avó Abigail (*in memorian*), com toda a sua força e perfeccionismo que me inspiram a continuar e muitas vezes remar contra a correnteza.

Aos meus queridos tios: Lourdes, Joaquina (*in memorian*), Inez, Linésia, Leonel (*in memorian*), Clarice, Leonardo (*in memorian*) e Chaves.

À Cupulla (Victor, Juh, Ari e Lih) que são parte do meu ser. Aos meus grandes amigos: Kelly, Gabriel, Lika, Alexandre, Fernando, Pedro e Fran.

À Valentine, Anna, João, Maria Clara, Julia e Miguel, que fazem com que eu queira fazer do mundo um lugar melhor hoje e sempre.

Ao Vinícius, meu amigo e parceiro inesperado, nos projetos, nas piadas e na vida.

À Ana Cyntia, que chegou de supetão e ocupou um lugar gigante e elegante no meu coração.

À Mariana, que aceitou entrar nessa loucura chamada ~~minha mente~~ actigrafia.

À Yasmin, que faz uma semana de compromissos parecer muito mais leve e engraçada.

Ao professor João Paulo, uma bússola que me inspira e cria oportunidades para que seus alunos possam melhorar a cada dia.

Ao professor Fernando, que sempre me ajuda e confia em meu trabalho muito mais do que eu mesmo.

À professora Carol, que me aconselha, me faz dar boas risadas, puxa minha orelha e luta bravamente pelos direitos das mulheres.

À Rose, que assim como a minha mãe, é um exemplo de servidora pública e que ama o que faz.

Ao professor Afonso, um exemplo de disciplina e dedicação a academia.

Ao professor Domingos, que me abriu portas e apostou em mim quando eu estava patinando na graduação.

Também Gustavo, Lívis, Prof. Rui, Gio, Mari, Sofia, Victor e Pe.Carlino, que podem não estar comigo a todo tempo fisicamente, mas em pensamentos sempre estão no meu coração.

Ao professor Guilherme e ao Renato, pela confiança e paciência com MAES.

Ao time do Guidance. Sem vocês o projeto não teria saído do plano imaginário.

Ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação Bill & Melinda Gates.

À Universidade de São Paulo, que me fez crescer como pessoa e me proporcionou criar coisas incríveis nesses anos todos.

*"Ser o homem mais rico do cemitério não me interessa...  
Ir para a cama à noite sabendo que fizemos algo maravilhoso...  
Isso é o que me interessa."*

*Steven Jobs*

Barbosa-Junior, F. **Transformação digital na saúde materna: o uso de um dispositivo vestível e da inteligência artificial para a predição de desfechos da gravidez e parto.** 74F. Tese de Doutorado - Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2024.

## RESUMO

Aproximadamente 830 mulheres morrem diariamente de causas relacionadas a gravidez e ao trabalho de parto. A pré-eclâmpsia é uma condição de saúde que lidera as causas mundiais de morbimortalidade materna e neonatal e está associada a um estado pró-inflamatório do organismo. Por sua vez, estados pró-inflamatórios podem ser associados a distúrbios do ciclo sono-vigília. A polissonografia (PSG) é considerada o padrão ouro para determinação objetiva das características de sono-vigília de indivíduos. Devido a sua complexidade de configuração, uso de pessoal especializado e alto custo de operação, seu uso se torna restrito. Existem alternativas à PSG, sendo elas medidas subjetivas: entrevistas clínicas, questionários validados e diários de sono. Devido aos pontos fracos das medidas subjetivas, há apenas uma correlação moderada entre elas e a PSG. Assim, outra medida objetiva cada vez mais utilizada para obter informações do ciclo sono-vigília é a actigrafia. Consideramos a hipótese de que estados inflamatórios da gestação podem estar associados a alterações no padrão de sono de mulheres gestantes. O presente estudo objetiva treinar algoritmos de Aprendizado de Máquina (AM) para prever a ocorrência de pré-eclâmpsia em gestantes. Foram analisados os dados do projeto Maternal Actigraphy Exploratory Study I (MAES-I), uma coorte prospectiva multicêntrica na qual as participantes poderiam ser incluídas entre a 19<sup>o</sup> e 21<sup>o</sup> semana de gestação e deveriam utilizar um dispositivo de actigrafia desde a inclusão até o parto. O estudo inicialmente contou com 400 mulheres, mas após a aplicação de critérios de exclusão o número foi reduzido para 302 participantes, resultando em 29.630 noites de dados de actigrafia. Os dados brutos de actigrafia foram processados com o pacote GGIR do R, abrangendo aspectos do sono e atividade diurna, como horários de dormir e acordar, tempo total na cama, e períodos de inatividade. Os dados clínicos incluíram variáveis como etnia, idade, estado civil, escolaridade e histórico de gravidez. Como comparação para o treinamento, foram utilizadas duas versões de bases de dados: uma combinando informações clínicas e de actigrafia e outra exclusivamente com dados de actigrafia. Para a análise, empregou-se o software WEKA, que fornece uma ampla gama de ferramentas e algoritmos de aprendizado de máquina. O treinamento dos classificadores utilizou a técnica de *K-Fold Cross Validation*, com  $k=10$ , uma abordagem que permite uma avaliação mais robusta e menos enviesada do desempenho do modelo. Destaca-se a necessidade de cautela na interpretação dos dados de actigrafia, dada a complexidade e as limitações inerentes ao método, como a interpretação de padrões de movimentação de gestantes. Salienta-se a relevância do equilíbrio de classes em problemas de classificação no AM e a necessidade de validação específica para dispositivos de actigrafia e populações específicas. Conclui-se que apenas os dados de actigrafia não são suficientes para um treinamento satisfatório dos algoritmos utilizados, sendo necessário abordagens mais aprofundadas e a utilização de dados brutos para futuras análises de AM, bem como a necessidade de estudos adicionais envolvendo o uso simultâneo de actigrafia e polissonografia. Por outro lado, associando os dados clínicos aos dados de actigrafia, obtém-se boas medidas de desempenho dos classificadores, especialmente com os *Random Forest*, IBk com KNN = 1 e IBk com KNN = 3. Este trabalho representa um passo significativo na compreensão da actigrafia em gestantes, ressaltando o potencial do aumento do poder computacional na pesquisa e na prática clínica.

**Palavras-chave:** Actigrafia, Aprendizado de Máquina, Saúde Materna, Inteligência Artificial



Barbosa-Junior, F. **Digital transformation in Maternal Health: The use of a wearable device and artificial intelligence for the prediction of pregnancy and childbirth outcomes.** 74p. Doctoral Thesis - Graduate Program in Public Health, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, 2024.

## **ABSTRACT**

Approximately 830 women die daily from causes related to pregnancy and childbirth. Pre-eclampsia is a health condition that leads global causes of maternal and neonatal morbidity and mortality and is associated with a pro-inflammatory state of the body. In turn, pro-inflammatory states can be associated with disturbances in the sleep-wake cycle. Polysomnography (PSG) is considered the gold standard for objective determination of sleep-wake characteristics in individuals. Due to its complexity of setup, use of specialized personnel, and high operational cost, its use is restricted. There are alternatives to PSG, which are subjective measures: clinical interviews, validated questionnaires, and sleep diaries. Due to the weaknesses of subjective measures, there is only a moderate correlation between them and PSG. Thus, another increasingly used objective measure to obtain sleep-wake cycle information is actigraphy. We hypothesize that inflammatory states of pregnancy may be associated with alterations in the sleep pattern of pregnant women. The present study aims to train Machine Learning (ML) algorithms to predict the occurrence of pre-eclampsia in pregnant women. Data from the Maternal Actigraphy Exploratory Study I (MAES-I), a prospective multicentric cohort in which participants could be included between the 19th and 21st week of pregnancy and were to use an actigraphy device from inclusion until childbirth, were analyzed. The study initially had 400 women, but after the application of exclusion criteria, the number was reduced to 302 participants, resulting in 29,630 nights of actigraphy data. The raw actigraphy data were processed with the R package GGIR, covering aspects of sleep and daytime activity, such as sleeping and waking times, total time in bed, and periods of inactivity. Clinical data included variables such as ethnicity, age, marital status, education, and pregnancy history. For comparison in training, two versions of databases were used: one combining clinical and actigraphy information and another exclusively with actigraphy data. For analysis, the WEKA software was used, which provides a wide range of tools and ML algorithms. The training of the classifiers used the K-Fold Cross Validation technique with  $k=10$ , an approach that allows a more robust and less biased evaluation of model performance. The need for caution in the interpretation of actigraphy data is highlighted, given the complexity and inherent limitations of the method, such as the interpretation of pregnant women's movement patterns. The relevance of class balance in ML classification problems and the need for specific validation for actigraphy devices and specific populations are emphasized. It is concluded that actigraphy data alone are not sufficient for satisfactory training of the algorithms used, requiring more in-depth approaches and the use of raw data for future ML analyses, as well as the need for additional studies involving the simultaneous use of actigraphy and polysomnography. On the other hand, by associating clinical data with actigraphy data, good performance measures of the classifiers are obtained, especially with the *Random Forest*, IBk classifier with  $KNN = 1$  and with  $KNN = 3$ . This work represents a significant step in understanding actigraphy in pregnant women, highlighting the potential of increasing computational power in research and clinical practice.

**Keywords:** Actigraphy, Machine Learning, Maternal Health, Artificial Intelligence.

## Sumário

<b><i>Apresentação.....</i></b>	<b><i>11</i></b>
<b><i>Introdução.....</i></b>	<b><i>12</i></b>
<b>Maternal Actigraphy Exploratory Study – I (MAES-I) .....</b>	<b>14</b>
<b>Aprendizado de máquina .....</b>	<b>16</b>
<b>Acurácia diagnóstica.....</b>	<b>18</b>
<b><i>Objetivos .....</i></b>	<b><i>20</i></b>
<b>Objetivo primário .....</b>	<b>20</b>
Objetivo primário geral.....	20
Objetivos primários específicos .....	20
<b>Objetivo secundário .....</b>	<b>20</b>
<b><i>Objetivo primário .....</i></b>	<b><i>21</i></b>
<b>Artigo 1 - Avaliação e comparação do uso de variáveis clínicas e do sono para a detecção precoce da pré-eclâmpsia .....</b>	<b>21</b>
Introdução .....	21
Métodos .....	22
Resultados .....	30
Discussão .....	47
Conclusão .....	48
Referências do artigo .....	49
Material Suplementar do artigo .....	51
<b><i>Objetivo secundário .....</i></b>	<b><i>55</i></b>
<b>Desenvolver expertise na aplicação de ferramentas computacionais em projetos de pesquisa na Saúde Pública.....</b>	<b>55</b>
Projeto 2 - Guidance for Frontline Healthcare Workers.....	56
Projeto 1 - Portal APS em Evidência.....	59
<b><i>Referências da introdução da tese.....</i></b>	<b><i>73</i></b>

## **Apresentação**

---

Eu sou o Junior. Apesar das discussões sobre “Junior não é nome, é título”, para mim Junior por si só é um nome, como todos os outros. E, falando em títulos, o que significa o “doutor” para mim? Um título, como todos os outros. O que faz a diferença? As histórias, únicas de cada um. Essas sim dão a essência ao “Junior” e ao “doutor”. Aqui sim, “Junior” não é apenas um nome, mas a lembrança de que, além de me chamar Francisco, sou o filho do Francisco e da Ana. Nas próximas páginas teremos algumas histórias, contadas muitas vezes de forma bastante sucinta, em frases com no máximo 30 palavras, ou muitas vezes nem contadas, pois o festival da vida tem altos e baixos que não cabem em Introdução, métodos, resultados e discussão. O júnior, aqui com letra minúscula, substantivo que pelo dicionário é alguém jovem, um estagiário, estudante primário, se apresenta aqui querendo ser um doutor, que está a um dos maiores níveis de conhecimento sobre um determinado assunto. Eu me coloco hoje e sempre com um aprendiz, um curioso, um cientista, que, de alguma forma tenta, de forma egoísta superar seus limites, porém ao mesmo tempo tenta algo que possa fazer a diferença nesse mundo. E, nos meus rompantes de lógica, da curiosidade de “saber o porquê”, a pesquisa – e seus métodos bem delineados – me fascina por trazer respostas. E respostas que muitas vezes duvidamos; e com isso, evoluímos.

Minha vontade de abraçar o mundo conta algumas histórias nesta tese. Encerrar é difícil, pois muitas das histórias que aqui serão contadas são apenas um recorte. Critérios de exclusão, métodos bem delineados para testar hipóteses e chegar nas tão sonhadas respostas. Actígrafos funcionam bem para o que precisamos? O ChatGPT é tão bom quanto dizem? E tudo isso na saúde? Não podemos errar. E erramos. Esse é o ser humano. Estamos aqui entre erros e acertos, como o Aprendizado por reforço, comentado logo mais. Aliás, refletindo sobre o meu trajeto acadêmico, marcado pelos – mais uma vez – títulos, de bacharel e mestre, vejo que o que permanece é a computação. Minha companheira, desde os tempos de “Seu computador já pode ser desligado com segurança”, na missão de descobrir respostas para problemas que, assim como a COVID-19, não existiam quando alguns dos projetos aqui apresentados foram delineados. E é isso que me move: ser um cientista que, independentemente do título, sempre encontrará algum problema no qual, pelo menos por um tempo será, júnior.

## Introdução

---

A mortalidade materna por causas evitáveis ainda é uma realidade em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 830 mulheres morrem diariamente de causas relacionadas a gravidez e ao trabalho de parto. Em que pese a queda de 44% da Razão de Mortalidade Materna (RMM) entre 1990 e 2015, os valores continuam expressivos, com 303 mil mortes em 2015. O Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) número três possui como uma de suas metas, a ser cumprida até 2030, a redução da RMM no mundo para valores menores do que 70 mortes para cada 100 mil nascidos vivos. O diagnóstico tardio de processos inflamatórios durante a gravidez tem sido associado a desfechos desfavoráveis da gestação. Algumas das principais complicações associadas à gravidez estão relacionadas a processos inflamatórios sistêmicos, por exemplo, a pré-eclâmpsia, a sepse, e mesmo o trabalho de parto pré-termo (1,2).

O ciclo circadiano é regulado por mecanismos fisiológicos e estímulos do ambiente (3,4). Mudanças no padrão de sono durante a gravidez são comuns e bem documentadas há anos (5,6). A pouca duração e baixa qualidade do sono tem sido associada a complicações, como diabetes gestacional e prematuridade (7,8). Há plausibilidade biológica entre a ocorrência de um processo inflamatório sistêmico e alterações do sono, algo que será detalhado ao longo deste trabalho. Assim, acredita-se que reduzir o tempo entre a identificação de processos inflamatórios e a intervenção apropriada poderia levar à redução da morbimortalidade materna (9,10,11).

A polissonografia (PSG) é considerada o padrão ouro para determinação objetiva das características de sono de indivíduos (12). Porém, devido a sua complexidade de configuração, necessidade de monitoramento, uso de pessoal especializado e consequentemente alto custo de operação, seu uso é restrito a ambientes hospitalares.

Assim, o uso da PSG é praticamente inviável em estudos com uma grande quantidade de indivíduos ou em coletas de longa duração (13). Na impossibilidade de se utilizar a PSG para determinação objetiva das características de sono de uma população, existem medidas subjetivas que podem ser utilizadas, sendo elas: entrevistas clínicas, questionários validados e diários de sono (14). As principais vantagens destas em relação à PSG são: Os dados podem ser obtidos no ambiente doméstico, sem dispositivos anexados ao corpo do indivíduo, anotados pelo próprio participante ou por outras pessoas, bem como a possibilidade de obtenção de forma retroativa. Também geram dados de administração simplificada, entregando diretamente as informações necessárias. Por outro lado, essas informações podem conter viés do observador, falha na interpretação e entendimento e possível perda de informação em longas coletas. Isso leva a uma correlação apenas moderada dessas medidas com a PSG (15).

Objetiva e alternativa à PSG, a actigrafia (ou acelerometria) é uma abordagem para obtenção de dados de movimentação corporal. Esses dados podem ser utilizados para inferência de padrões de exercício físico e sono por meio de algoritmos computacionais. Descritos no final da década de 70 (16) os dispositivos de actigrafia – os actígrafos – possuem como elemento chave um acelerômetro que registra a intensidade de aceleração a qual o dispositivo está submetido. O acelerômetro é composto por um sensor piezoelétrico tri-axial que registra seus valores após intervalos de tempo previamente determinados (taxa de amostragem). Como a frequência de registro dos dados normalmente é bastante alta, a melhor unidade de medida utilizada para esse fim é o [Hertz](#) (Hz). Os actígrafos atuais possuem bateria e memória suficientes para vários dias de captação de movimentos de forma ininterrupta, a depender da taxa de amostragem utilizada para a coleta (4,17,18).

É possível encontrar uma associação entre padrões de sono e a ocorrência de desfechos desfavoráveis da gravidez apenas utilizando a actigrafia? Ou seja, será que as alterações de sono são preditores promissores para essas complicações de maneira a permitir uma atuação mais precoce? Nós consideramos a hipótese de que, ainda em seu estado subclínico, os processos inflamatórios possam causar alterações no padrão de sono de mulheres gestantes.

A presente tese é dividida em dois objetivos principais: o primeiro deles é uma análise de dados gerados por dispositivos vestíveis, sendo utilizado aqui o banco de dados do projeto *Maternal Actigraphy Exploratory Study – I* (MAES-I) (19), que será apresentado a seguir. Também serão apresentados conceitos de Aprendizado de Máquina e de Acurácia Diagnóstica, ferramentas que foram utilizadas para atingir o objetivo proposto. O segundo objetivo visa desenvolver *expertise* na aplicação de ferramentas computacionais em projetos de pesquisa em Saúde Pública, onde são apresentados projetos e artigos dos quais participei durante a vigência do doutorado.

## Maternal Actigraphy Exploratory Study – I (MAES-I)

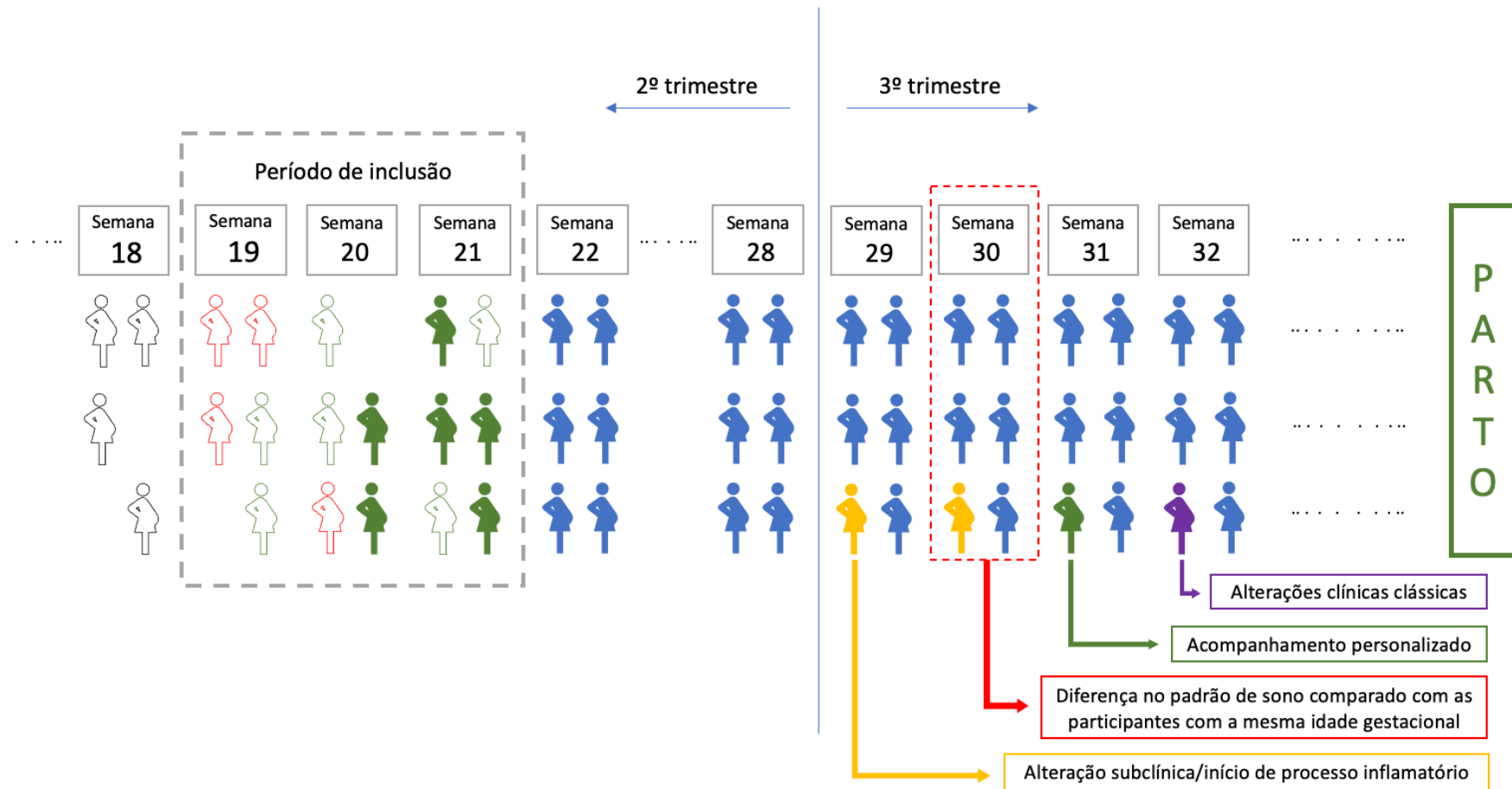
O projeto *Maternal Actigraphy Exploratory Study I* (MAES-I) tem como principal objetivo identificar preditores precoces de complicações durante a gravidez utilizando tecnologias vestíveis. Financiado pela Fundação Bill & Melinda Gates, conduzido em um contexto multicêntrico no Brasil, o estudo envolveu a participação de 400 mulheres grávidas de baixo risco e nulíparas, que foram monitoradas por meio de um actígrafo de pulso. Este projeto, realizado em quatro diferentes centros (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM, Campinas, SP; Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí – FMJ, Jundiaí, SP; a Maternidade do Hospital de Clínicas – UFPE, Recife, PE; e a Maternidade Escola Assis Chateaubriand – MEAC, Fortaleza, CE) da Rede Brasileira de Estudos em Saúde Reprodutiva e Perinatal, foi desenhado para correlacionar as alterações nos padrões de atividade física e sono com a ocorrência de complicações na gravidez e no parto, como pré-eclâmpsia, parto pré-termo e diabetes gestacional. As mulheres elegíveis foram identificadas e incluídas entre a 19<sup>a</sup> até a 21<sup>a</sup> semana de gestação e monitoradas continuamente até o parto.

O actígrafo, resistente à água e similar a um relógio de pulso comum (Figura 1), possui um sensor que registra informações brutas de aceleração em três eixos (x,y,z) em intervalos de tempo (taxa de amostragem) determinados previamente. Neste projeto os dados de actigrafia foram coletados em diferentes taxas de amostragem de acordo com a idade gestacional da participante. Posteriormente esses dados foram recuperados de cada actígrafo e armazenados para análise. Um dos aspectos inovadores do MAES-I foi sua abordagem não invasiva, contínua e de longa duração do monitoramento, proporcionando uma importante oportunidade para estudar as variações nos padrões de atividade física e sono ao longo da gravidez. Maiores detalhes podem ser obtidos no protocolo do estudo (19) e a aprovação do CEP se encontra no Anexo 1.



**Figura 1.** Actígrafo Activinsights GENEActiv utilizado no projeto MAES – I

A Figura 2. apresenta a hipótese de alteração no padrão de sono dentro do fluxo do projeto *Maternal Actigraphy Exploratory Study – I* (MAES-I).



**Figura 2.** Fluxo do projeto MAES-I com a hipótese da detecção de alterações subclínicas por meio da actigrafia.

## Aprendizado de máquina

O aprendizado de máquina (AM), subcampo da inteligência artificial (IA), tem emergido como uma ferramenta revolucionária em diversas áreas, constituindo um vasto domínio envolvendo inovações no ensino, pesquisa e desenvolvimento. Este subcampo se concentra no desenvolvimento de algoritmos que possibilitam aos computadores a capacidade de melhorar seu desempenho em tarefas específicas e previamente definidas. Isso se dá por meio da exposição a bancos de dados sobre um determinado tema, treinamento com os dados apresentados, testes e avaliações dos resultados obtidos.

O conceito de AM, datado de 1959, apresenta que as máquinas podem aprender e adaptar-se através da experiência (20). Especificamente no contexto da saúde, as técnicas de AM emergiram como instrumentos eficazes para processamento e análise de dados, facilitando sua aplicação tanto no diagnóstico de doenças quanto na previsão de desfechos adversos (21, 22). No entanto, até o presente momento da história, não há um algoritmo universal que seja o mais eficiente em todas as situações. Sendo assim, é crucial entender e comparar as capacidades e restrições entre os algoritmos de AM, empregando métodos de avaliação que possibilitem a verificação da sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para cada tarefa apresentada (23, 24). Os principais tipos de aprendizado de máquina são brevemente apresentados à seguir:

*Aprendizado supervisionado.* O método envolve treinar a máquina com conjuntos de dados previamente rotulados, nos quais estes estão corretamente identificados de acordo com a classe a que pertencem. A máquina analisa os dados fornecidos e prediz rótulos sobre novas instâncias com base nas informações aprendidas dos dados anteriores (25).

*Aprendizado não supervisionado.* Aqui a máquina aprende por si só, sem a necessidade de dados previamente rotulados. Nesse caso, a máquina é alimentada com amostras de treinamento e deve determinar os padrões ocultos no conjunto de dados (26).

*Aprendizado por reforço.* A máquina busca descobrir as ações mais adequadas por meio de tentativa e erro. Sempre que uma ação é realizada com sucesso, o seu estado é aumentado; caso contrário, é penalizada com sua redução. Esse processo é repetido várias vezes até que uma tarefa específica seja realizada corretamente. Exemplos de uso estão no treinamento de robôs para realizar tarefas semelhantes às humanas e em jogos de tabuleiro (27).

Abaixo, os classificadores de aprendizado de máquina utilizados neste trabalho:



- **ZeroR:** Este é um classificador básico que ignora todos os atributos de entrada e prevê a classe majoritária no conjunto de dados. Utilizado como um ponto de referência para avaliar a performance de outros modelos mais complexos.
- **PART:** Combina regras e árvores de decisão para gerar um conjunto de regras de classificação. É eficaz para encontrar padrões específicos nos dados.
- **J48:** Uma implementação do algoritmo C4.5, que é uma árvore de decisão. Este classificador é amplamente utilizado devido à sua capacidade de lidar com dados não lineares e sua facilidade de interpretação.
- **Random Forest:** Um método que constrói múltiplas árvores de decisão (*ensemble*) e as agrega para melhorar a precisão e controlar o sobreajuste (*overfitting*).
- **Random Tree:** Gera uma árvore de decisão que considera valores aleatórios dos atributos em cada divisão, o que ajuda a adicionar diversidade ao modelo.
- **Naïve Bayes:** Baseado no Teorema de Bayes, é eficiente para previsões probabilísticas, sendo particularmente útil quando as variáveis de entrada são independentes entre si.
- **Logistic:** Uma regressão logística que modela a probabilidade de uma variável dependente binária, útil para casos onde a saída é dicotômica.
- **Multilayer Perceptron:** Uma rede neural artificial que pode modelar relacionamentos complexos entre entradas e saídas, sendo eficaz em tarefas de classificação e regressão.
- **Voted Perceptron:** Baseia-se no conceito de perceptron, mas combina múltiplos perceptrons com votação, o que melhora a precisão do modelo.
- **IBk:** Um algoritmo *k-nearest neighbors* (KNN) que classifica uma instância com base na classe mais comum entre os seus 'k' vizinhos mais próximos. Aqui utilizado nas variações de 1, 3 e 5 vizinhos.
- **Ada Boost M1:** Um método de boosting que combina vários modelos fracos para criar um modelo forte, aumentando a precisão das previsões. Aqui utilizado com o *Decision Stump* e J48.

## Acurácia diagnóstica

Com o crescente aumento do poder computacional, a esfera das ciências da saúde tem testemunhado avanços significativos que redefiniram os paradigmas do diagnóstico e do tratamento de patologias. Estes progressos, embora tenham contribuído substancialmente para a melhoria da qualidade de vida global, carregam consigo um conjunto de complexidades e desafios: Altos custos, difícil acesso, profissionais cada vez mais especializados. A quantidade de exames clínicos pode trazer mais confusão do que ajuda de fato. Estatísticas sugerem que efeitos colaterais de tratamentos mal orientados são responsáveis por um número significativo de mortes anualmente, destacando a urgência de abordagens diagnósticas mais precisas e confiáveis. Um desses desafios, talvez um dos mais prementes, diz respeito à acurácia diagnóstica - um pilar fundamental na união da informática com a saúde. A precisão no diagnóstico é crucial, não apenas para o tratamento adequado, mas também para a prevenção de tratamentos desnecessários e seus efeitos colaterais potencialmente adversos. O Quadro 1 apresenta os parâmetros comumente utilizados para avaliação de desempenho de testes diagnósticos e seu modo de cálculo.

Neste contexto, o Índice de Máxima Acurácia (IMA) (28) se propõe a aprimorar a avaliação da capacidade preditiva de testes diagnósticos. Seu valor numérico se baseia na porcentagem da área máxima possível de um hexágono com lados iguais a 100. Cada aresta possui valores transformados de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, *Odds Ratio* Diagnóstico e a Estatística J de Youden. Sua representação gráfica apresenta o gráfico-radar. O IMA, embora possa representar um avanço, requer uma aplicação crítica, visto que apenas a visualização gráfica pode não ser suficiente para conclusões de acurácia diagnósticas. Esta tese explora a aplicabilidade do IMA para melhor interpretação conjunta de vários preditores na prática clínica, com o objetivo de facilitar a tomada de decisões em saúde.

**Quadro 1.** Principais parâmetros indicadores de desempenho de testes diagnósticos e valores de referência para interpretação

Tabela de contingência	Resultado do teste <b>Positivo</b> <b>Negativo</b>	Condição Alvo		Valores de Referência*
		<b>Presente</b> VP FN	<b>Ausente</b> FP VN	
Sensibilidade <sup>1</sup>	Detecta a probabilidade um teste classificar positivamente um indivíduo que está doente.  $\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN}$			> 0,80
Especificidade <sup>1</sup>	Detecta a probabilidade de um teste classificar negativamente um indivíduo que está sadio.  $\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FP}$			> 0,80
Razão de verossimilhança positiva <sup>2</sup>	Indica a proporção entre a probabilidade de um paciente doente e um paciente sadio terem um teste positivo.  $LH+ = \frac{\text{Sensibilidade}}{1 - \text{Especificidade}}$			Associado com a presença da doença: > 1 Forte evidência de associação com a doença: > 10
Razão de verossimilhança negativa <sup>2</sup>	Indica a proporção entre a probabilidade de um paciente doente e um paciente sadio terem um teste negativo.  $LH- = \frac{1 - \text{Sensibilidade}}{\text{Especificidade}}$			Associado com a ausência da doença: < 0,2
Odds Ratio Diagnóstico <sup>3</sup>	Indicador abrangente e integrador de acurácia diagnóstica do teste. Combina os valores de sensibilidade e especificidade. Tem como limitação principal que um mesmo resultado pode significar alta sensibilidade e baixa especificidade como também baixa sensibilidade e alta especificidade.  $ORD = \frac{LH+}{LH-}$			Boa associação: >10 Ótima associação: >100
Estatística J <sup>4</sup>	Indicador abrangente e integrador de acurácia diagnóstica do teste, combinando os dados de sensibilidade e especificidade.  $J = \text{Sensibilidade} + \text{Especificidade} - 1$			> 0,7

\* Os valores de referência dependem do uso de cada teste.

VP (Verdadeiro Positivo): Onde a condição alvo é presente e o teste é positivo.

FP (Falso Positivo): Onde a condição alvo não está presente, mas o teste é positivo.

FN (Falso Negativo): Onde a condição alvo é presente, porém o teste é negativo.

VN (Verdadeiro Negativo): Onde a condição alvo não é presente e o teste é negativo.

1. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. BMJ. 11 de junho de 1994;308(6943):1552.

2. Deeks JJ, Altman DG. Statistics Notes: Diagnostic tests 4: likelihood ratios. BMJ. 17 de julho de 2004;329(7458):168–9.

3. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. J Clin Epidemiol. novembro de 2003;56(11):1129–35.

4. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950;3(1):32-35. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3

## Objetivos

---

### Objetivo primário

#### *Objetivo primário geral*

Identificar, por meio da análise de dados gerados por dispositivos vestíveis, preditores precoces de complicações gestacionais que possuam relação com o sono, dando ênfase para a pré-eclâmpsia.

#### *Objetivos primários específicos*

- Identificar padrões de sono durante a gravidez;
- Identificar mudanças no padrão de sono de forma comparativa entre as semanas gestacionais;
- Identificar se existe associação entre padrões de sono e desfechos maternos e perinatais (ênfase para a pré-eclâmpsia);
- Estabelecer a sequência temporal entre o surgimento de possíveis alterações do ciclo sono-vigília e a ocorrência de manifestações clássicas de complicações da gestação (ênfase para a pré-eclâmpsia).

### Objetivo secundário

Desenvolver *expertise* na aplicação de ferramentas computacionais em projetos de pesquisa na Saúde Pública.

## Objetivo primário

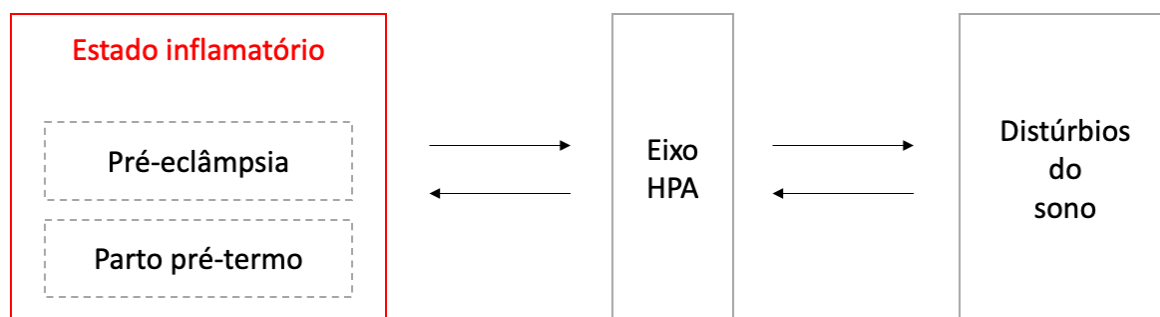
---

### **Artigo 1 - Avaliação e comparação do uso de variáveis clínicas e do sono para a detecção precoce da pré-eclâmpsia**

#### ***Introdução***

A pré-eclâmpsia (1,2) e o trabalho de parto pré-termo (3) são condições multifatoriais que lideram as causas mundiais de morbimortalidade materna e neonatal (4). Apesar dos avanços científicos para a detecção pré-clínica das duas condições, os resultados ainda são incipientes (5). Tanto a ocorrência da pré-eclâmpsia como o de trabalho de parto pré-termo estão frequentemente associados a um estado pró-inflamatório no organismo materno (6,7).

Os processos inflamatórios em seres humanos passam por diversas modulações, inclusive a atuação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (8). Mais do que isso, existe uma relação mútua entre a ativação do eixo HPA e a ocorrência de processos inflamatórios no organismo (9,10,11). Da mesma forma, o eixo HPA desempenha um importante papel no ciclo sono-vigília (8). Assim, alterações do ciclo sono-vigília foram associadas a ocorrência de processos inflamatórios e de condições deletérias crônicas do organismo (9,12). A Figura 1. ilustra de forma sucinta esse processo bidirecional.



**Figura 1.** A relação entre o sono e os processos inflamatórios

Nesse projeto nós consideramos a hipótese de que estados inflamatórios da gestação – como a pré-eclâmpsia – podem estar associados a alterações no padrão de sono de mulheres gestantes. Além disso, as alterações no sono poderiam preceder os marcadores clínicos clássicos da pré-eclâmpsia, como hipertensão, proteinúria, edema e dores de cabeça. Isso se dá, pois, as alterações do eixo neuroendócrino se mostram mais sutis quando comparadas às alterações anatomopatológicas que geram os marcadores clássicos dessas condições.

Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a existência de possíveis relações entre padrões de sono em gestantes de risco misto e a ocorrência da pré-eclâmpsia por meio de um dispositivo vestível (*wearable device*) de actigrafia.

## **Métodos**

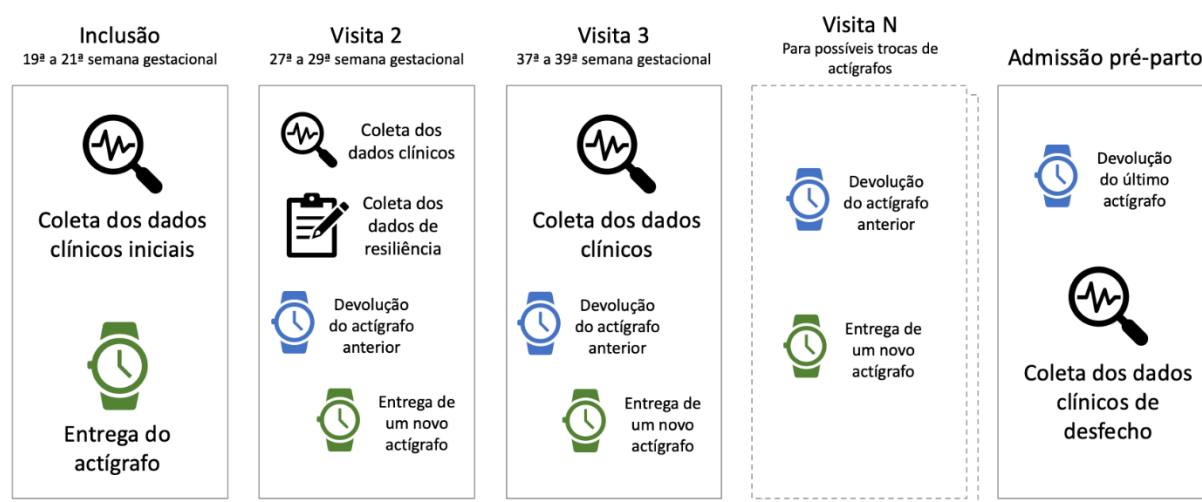
### **Participantes, desenho do estudo e aprovação ética**

O projeto *Maternal Actigraphy Exploratory Study I* (MAES-I) é uma coorte prospectiva multicêntrica que foi realizada em quatro diferentes localidades no Brasil. Resumidamente, o período de inclusão no estudo foi entre março de 2018 e junho de 2020. As participantes incluídas possuíam idade gestacional entre 19 e 21 semanas e foram acompanhadas até o parto. Idealmente as coletas dos dados clínicos de cada participante deveriam acontecer em três momentos durante a sua jornada (inclusão, entre 27 e 29 semanas de gestação e entre 37 e 39 semanas de gestação) somado uma última coleta no momento da alta pós-parto. Como ponto chave, as participantes deveriam utilizar um dispositivo vestível não invasivo para coleta de dados de movimentação – actigrafia – durante toda a permanência no estudo. Os critérios de inclusão e exclusão do estudo, bem como outras informações detalhadas estão publicadas no protocolo do estudo (13).

Para este recorte específico, foram analisadas apenas as participantes que possuíam, completos ou não, os dados de actigrafia até um dia antes da admissão pré-parto. Mesmo que presentes, não foram analisados os dados de actigrafia após a admissão pré-parto. Por fim, foram excluídas as participantes que alegaram trabalho noturno ou que possuíam idade menor do que 18 ou maior do que 50 anos no momento da inclusão no estudo. O projeto MAES-I foi aprovado pelo CONEP, pelo Comitê de Ética de cada um dos centros participantes e está em acordo com a Declaração de Helsinki. Todas as participantes assinaram o TCLE antes do início da participação.

### Dispositivo para coleta de dados de actigrafia

Para obtenção dos dados de actigrafia, cada participante utilizou um actígrafo GENEActiv Original (GENEActiv, Activinsights, Huntingdon, Reino Unido) no pulso não-dominante a partir da inclusão no estudo até o desfecho de sua gravidez ou descontinuidade. A dinâmica das trocas de actígrafos é apresentada na Figura 2. Os dados eram coletados utilizando diferentes taxas de amostragem de acordo com a evolução da semana gestacional da participante, apresentadas na Tabela 1.



**Figura 2.** Dinâmica das trocas de actígrafos durante o período do estudo

Não foram coletados dados auxiliares, como diários de sono ou a utilização do botão marcador de eventos do actígrafo. Sendo assim, a única ação necessária à participante era a utilização do actígrafo. Para a configuração inicial e posterior extração dos dados brutos foi utilizado o software proprietário – que possui código-fonte fechado – da fabricante do aparelho. O GENEActiv Original não possui sensor de uso; Após entrar em funcionamento

(que ocorre na retirada da base ou em outro momento, a depender da configuração) o dispositivo permanece ativo até o retorno à base ou esgotamento da bateria.

**Tabela 1.** Taxa de amostragem da coleta de dados e período máximo de retorno do actígrafo de acordo com a idade gestacional

<b>Semana Gestacional</b>	<b>Taxa de amostragem (Hertz)</b>	<b>Após a entrega, retorno máximo em:</b>
19 a 32 semanas	20	4 semanas
33 a 36 semanas	30	2 semanas
37 a 42 semanas	50	1 semana

### Bancos de dados

A plataforma proprietária MedSciNet foi utilizada para a coleta e gerenciamento dos dados clínicos e para o controle de entrada e saída dos actígrafos. Ao longo do projeto constituíram-se dois bancos de dados distintos, sendo:

- **Banco de dados clínicos:** Na inclusão foram coletados os dados sociodemográficos, doenças e condições prévias à gravidez, histórico familiar, exames e outros. A cada visita subsequente eram coletados os dados de evolução da gravidez e realizados exames de acompanhamento. Na visita entre 27 e 29 semanas foram coletados dados de resiliência das participantes (14). A última coleta possível era composta pelos dados dos desfechos da mãe e do bebê no pós-parto. Essa etapa se encerrou em novembro de 2020.
- **Banco de dados de actigrafia:** Nesse banco foram compilados todos os dados de movimentação das participantes. A cada troca de dispositivo, os dados eram extraídos e armazenados em sua forma bruta; conferidos e organizados em diretórios eletrônicos por uma equipe de assistentes de pesquisa em cada um dos centros. A extração era realizada no formato “.bin”, sendo obtido um arquivo para cada actígrafo utilizado por cada gestante. Após a conferência, cada centro inicialmente armazenava os dados em unidades externas de disco fornecidas pelo projeto. Posteriormente, esses dados eram enviados e centralizados no Google Drive. Após a centralização em nuvem, uma equipe do centro coordenador conferia novamente cada arquivo de actigrafia de acordo com a sua disponibilidade, tamanho e identificação. As inconsistências nesse estágio – quantidade e/ou ausência de arquivos, datas de retirada e devolução dos actígrafos – eram discutidas entre o centro coordenador e os outros centros participantes. Essa etapa se encerrou em agosto de 2021.



### Processamento inicial dos dados

Para o processamento inicial dos dados foi utilizado o pacote *open-source GENEActiv and GENE In R* (GGIR) na sua versão 2.2 (15), por meio da linguagem R (16) e com o auxílio da interface gráfica RStudio (2020). Resumidamente, o pacote GGIR reúne um conjunto de funções destinadas desde a leitura dos arquivos .bin do actígrafo até a criação de resultados gráficos no formato Portable Document Format (PDF). Seu processo é dividido em duas partes principais:

- A tradução dos valores brutos coletados para *epochs* é realizada utilizando a linguagem C. Esse processo ocorre de maneira transparente ao usuário. A partir da transformação dos dados brutos em *epochs*, são criados bancos de dados intermediários do tipo .RData.

- Esses bancos intermediários são manipulados em outras quatro etapas subsequentes, tendo como produto os arquivos de análise individual em formato PDF e em formato *Comma Separated Values* (CSV).

Os parâmetros para a definição dos produtos e relatórios que serão gerados pelo pacote GGIR podem ser escolhidos no momento da sua execução. As análises subsequentes desse artigo possuem como ponto de partida os arquivos em formato CSV previamente processados.

### Qualidade dos dados

Foi criado um *script* para a leitura e verificação das datas de cada um dos registros de actigrafia. Se houvesse, em actígrafos diferentes, porém subsequentes, de uma mesma participante, uma (ou mais) datas duplicadas, esses registros do actígrafo anterior deveriam ser excluídos. A verificação ocorria apenas no campo da data, pois as informações de movimentação nunca seriam as mesmas e não deveriam ser utilizadas para esse fim. Esse fenômeno de datas duplicadas foi observado inicialmente de forma exploratória, e ocorria quando um novo actígrafo era entregue à participante e o actígrafo anterior continuava em funcionamento.

O GGIR processa os arquivos brutos de actigrafia (.bin) de acordo com a ordem alfabética de leitura da pasta apontada em seu parâmetro de caminho de leitura. Como os arquivos do nosso estudo estão organizados por uma hierarquia de pastas, foi necessária a criação de um *script* para que os arquivos pudessem ser lidos corretamente. Um ponto essencial nesse momento foi a conferência da estrutura de criação dos nomes de cada

arquivo bruto. Um espaço a mais ou um erro de grafia poderia levar à troca de ordem alfabética do arquivo, o que prejudicaria o processo de retirada de datas duplicadas.

### Análise de parâmetros do sono utilizando actigrafia

A actigrafia oferece uma maneira não invasiva de monitorar padrões de vigília e repouso ao longo do tempo, permitindo a inferência e análise de aspectos que podem se relacionar a atividade física e ao sono. Considerando apenas a cinética e a gravidade, o período de sono é caracterizado pelo maior conjunto contínuo de pouca ou nenhuma movimentação corporal dentro de um intervalo de 24 horas. Para a detecção do período de sono foi utilizado o algoritmo HDCZA (17,18) presente no pacote GGIR. Esse algoritmo é utilizado quando não são encontradas informações do marcador de eventos do actígrafo ou o carregamento de informações de diários de sono. Foi utilizada a configuração padrão do algoritmo, onde a inatividade é caracterizada como limite máximo de cinco graus de movimentação do braço em um intervalo de cinco minutos. A fórmula utilizada é apresentada abaixo:

$$\text{ângulo do braço} = \left( \tan^{-1} \frac{a_z}{\sqrt{a_x^2 + a_y^2}} \right) * \frac{180}{\pi}$$

Onde  $a_x$ ,  $a_y$  e  $a_z$  são as medianas dos valores brutos de aceleração em um intervalo de 5s.

Os parâmetros a seguir foram definidos e analisados a partir dos dados coletados pelo dispositivo de actigrafia (Activinsights GENEActiv), utilizando-se o software GGIR para processamento e extração dos dados:

- a. **Número de períodos de sono durante a noite:** Este parâmetro quantifica as interrupções do sono durante a noite, refletindo a fragmentação do sono.
- b. **Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min):** Mede a frequência de períodos de repouso diurnos superiores a 15 minutos ininterruptos em um intervalo de 24 horas.
- c. **Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas):** Representa a soma total de tempo dos períodos em que a participante sustentou o repouso diurno por períodos maiores do que 15 minutos.

- d. **Quantidade de sono efetivo (em horas):** Indica a soma da duração dos períodos de inatividade noturna caracterizados como sono pelo algoritmo HDCZA.
- e. **Tempo total na cama (em horas):** Definido aqui pela variação na angulação do braço, corresponde ao intervalo entre o momento de deitar e o momento de levantar.
- f. **WASO – Tempo acordada após ter adormecido (em horas):** WASO é soma de todos os períodos de vigília detectados após o início do sono até o momento final de despertar pela manhã. Ou seja, quanto tempo a participante ficou acordada durante a noite após o início do sono.

### Análises

Para a análise descritiva do banco clínico foram calculadas as frequências simples e proporções nas variáveis discretas, bem como as médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas. O presente estudo tem como objetivo treinar algoritmos de AM para dar origem a um classificador capaz de prever a presença de pré-eclâmpsia em gestantes. Para o treinamento foram montadas duas versões das bases de dados, organizados da seguinte forma:

- **Utilizando o banco clínico em conjunto com o banco de actigrafia:** Separamos algumas variáveis do banco clínico (Etnia, idade categorizada, estado civil, anos de escolaridade, número de gestações, histórico de aborto, diabetes gestacional e IMC pré-gestacional categorizado) e fizemos o pareamento com cada dia de informação com algumas variáveis de interesse do banco de actigrafia (Hora de deitar, hora de acordar, tempo total na cama, número de períodos de sono durante a noite, tempo total de sono, número de períodos de inatividade durante o dia, tempo total de períodos de inatividade durante o dia). Por fim, cada participante possuía o rótulo de pré-eclâmpsia positiva ou negativa.
- **Utilizando apenas o banco de actigrafia:** Nesta versão separamos apenas as variáveis de interesse do banco de actigrafia (Hora de deitar, hora de acordar, tempo total na cama, número de períodos de sono durante a noite, tempo total de sono, número de períodos de inatividade durante o dia, tempo total de períodos de inatividade durante o dia) e rotulamos a presença ou ausência da pré-eclâmpsia.

Considerando que os dois bancos estavam orientados aos dados de actigrafia – sendo uma linha por dia de dados de actigrafia de cada participante e não apenas uma linha por participante – os dados de actigrafia após a ocorrência da pré-eclâmpsia foram retirados. Para o treinamento dos algoritmos, utilizamos a *Waikato Environment for Knowledge Analysis* (WEKA), versão 3.8.6., um software de código aberto desenvolvido pela Universidade de Waikato, Nova Zelândia. A WEKA consiste em um conjunto de algoritmos de aprendizado de máquina, além de fornecer uma ampla gama de ferramentas para pré-processamento, regressão, classificação, agrupamento e visualização de dados.

Para a análise, utilizamos os algoritmos de aprendizado supervisionado: *ZeroR*, *PART*, *J48*, *Random Forest*, *Random Tree*, *Naïve Bayes*, *Regressão Logística*, *Perceptron Multicamadas*, *IBk* e *Ada Boost*. No Quadro 1 são mostrados os classificadores, parâmetros utilizados e uma breve explicação sobre cada um. Para o treinamento dos classificadores foi utilizada a técnica de *K-Fold Cross Validation*, com  $k=10$ . Este método envolve a divisão do conjunto de dados em 'K' subconjuntos (ou '*folds*'). A cada iteração, um subconjunto é utilizado como conjunto de teste e os restantes como conjunto de treinamento. O processo é repetido 'K' vezes, com cada subconjunto servindo exatamente uma vez como conjunto de teste.

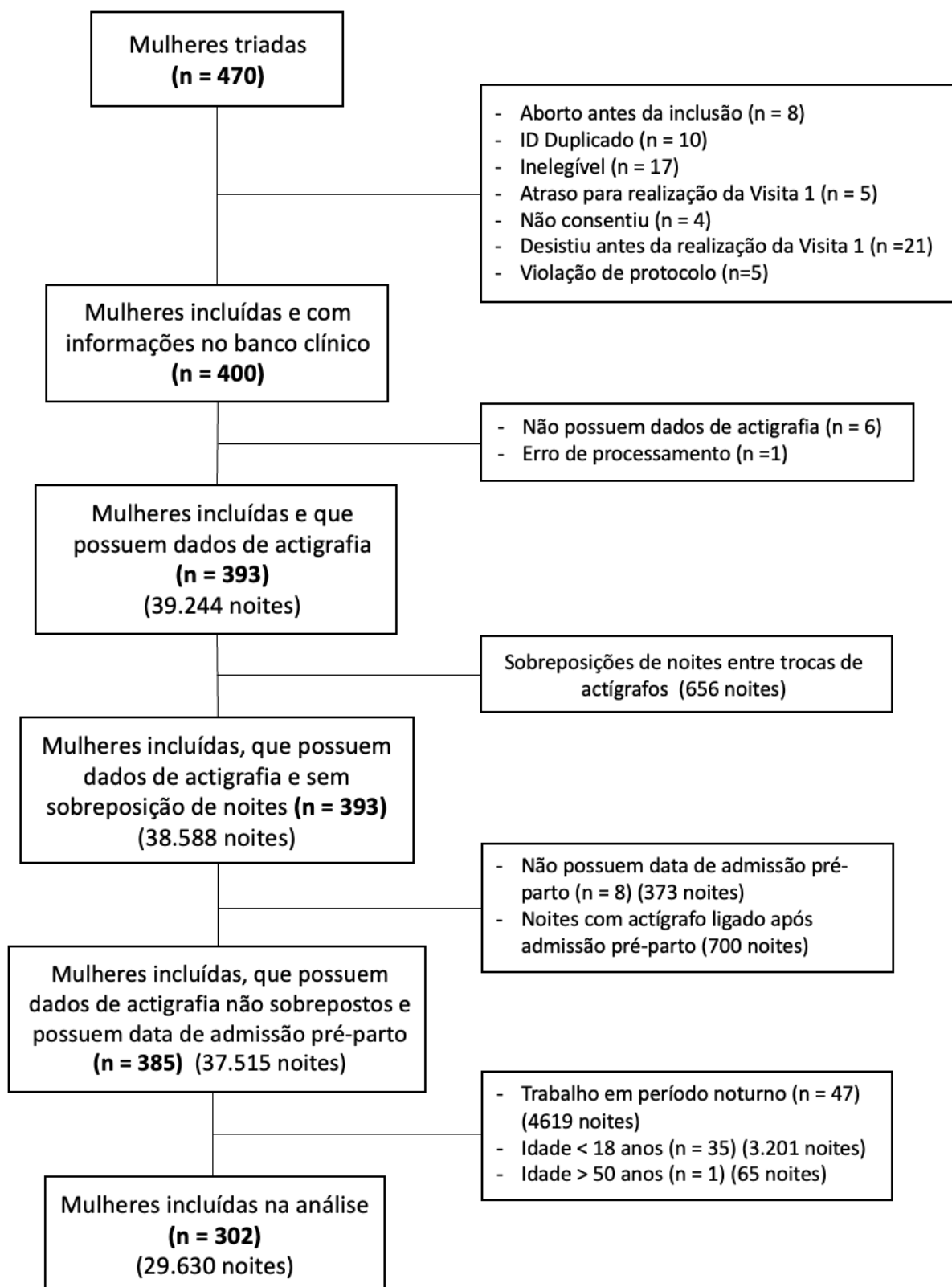
Cada um dos parâmetros foi colocado em duplicidade, sendo um deles representando a média da variável em questão para o 2º trimestre e o outro representando a média da variável em questão para o 3º trimestre da gestação. Não foi realizado nenhum tipo de ajuste nas variáveis além da limpeza inicial dos dados. Além da WEKA, foi utilizado o R para a criação de um *script* para o cálculo das proporções das variáveis discretas na análise descritiva. Foi utilizado o Índice de Máxima Acurácia (IMA) para a visualização das performances dos modelos.

**Quadro 1.** Classificadores utilizados, seus parâmetros no formato de código da Weka e explicação em linguagem natural

Família	Classificador	Parâmetros da Weka	Explicação
Rules	ZeroR	-	<b>Algoritmo que prevê a classe majoritária no conjunto de dados.</b> Nenhum parâmetro específico é necessário.
	PART	-C 0.25 -M 2	<b>Classificador baseado em regras.</b> -C 0.25: Limiar de confiança para poda. Regras com confiança inferior são podadas. -M 2: Número mínimo de instâncias para uma divisão.
Trees	J48	-C 0.25 -M 2	<b>J48 é uma implementação do algoritmo C4.5, um algoritmo de árvore de decisão.</b> -C 0.25: Limiar de confiança para poda. Ramos com menor confiança são podados. -M 2: Número mínimo de instâncias para uma divisão.
	RandomForest	-P 100 -I 100 -num-slots 1 -K 0 -M 1.0 -V 0.001 -S 1	<b>RandomForest é um método de conjunto usando várias árvores de decisão.</b> -P 100: Número de recursos a serem considerados em cada divisão (percentual). -I 100: Número de árvores na floresta. -num-slots 1: Número de slots de execução (processamento paralelo). -K 0: Número de atributos a serem investigados aleatoriamente. -M 1.0: Tamanho das árvores (1.0 significa ilimitado). -V 0.001: Variação mínima para divisão. -S 1: Semente para geração de números aleatórios.
	RandomTree	-K 0 -M 1.0 -V 0.001 -S 1	<b>RandomTree é uma versão mais simples do algoritmo RandomForest.</b> -K 0: Número de atributos a serem investigados aleatoriamente. -M 1.0: Tamanho da árvore (1.0 significa ilimitado). -V 0.001: Variação mínima para divisão. -S 1: Semente para geração de números aleatórios.
Bayes	NaiveBayes	-	<b>NaiveBayes é um algoritmo probabilístico baseado no teorema de Bayes.</b> Nenhum parâmetro específico é necessário.
Functions	Logistic	-R 1.0E-8 -M -1 -num-decimal-places 4	<b>Regressão logística é um modelo linear para classificação.</b> -R 1.0E-8: Parâmetro Ridge (regularização L2) para evitar overfitting. -M -1: Número máximo de iterações. -num-decimal-places 4: Número de casas decimais para a saída.
	Multilayer Perceptron	-L 0.3 -M 0.2 -N 500 -V 0 -S 0 -E 20 -H a	<b>MultilayerPerceptron é um algoritmo baseado em redes neurais.</b> -L 0.3: Taxa de aprendizado. -M 0.2: Momento. -N 500: Número de épocas (ciclos de treinamento). -V 0: Tamanho do conjunto de validação (0 significa sem validação). -S 0: Semente para geração de números aleatórios. -E 20: Número de épocas de treinamento sem melhoria antes de parar. -H a: Especificações da camada oculta (a significa automático).
	Voted Perceptron	-I 1 -E 1.0 -S 1 -M 10000	<b>VotedPerceptron é um algoritmo baseado em perceptrons.</b> -I 1: Número de passagens sobre os dados de treinamento. -E 1.0: Taxa de aprendizado. -S 1: Semente para geração de números aleatórios. -M 10000: Número máximo de iterações.
Lazy	IBk	-K 1 -W 0 -A "weka.core.neighboursearch.LinearNNSearch -A "weka.core.EuclideanDistance -R first-last" -K 3 -W 0 -A "weka.core.neighboursearch.LinearNNSearch -A "weka.core.EuclideanDistance -R first-last" -K 5 -W 0 -A "weka.core.neighboursearch.LinearNNSearch -A "weka.core.EuclideanDistance -R first-last"	<b>IBk é um algoritmo baseado em instâncias (k-vizinhos mais próximos).</b> -K 1 (ou 3 ou 5): Número de vizinhos. -W 0: Ponderação de instâncias (0 para nenhuma ponderação). -A "weka.core.neighboursearch.LinearNNSearch -A "weka.core.EuclideanDistance -R first-last"
Meta	AdaBoostM1 - Decision Stump	-P 100 -S 1 -I 10 -W weka.classifiers.trees.DecisionStump	<b>AdaBoostM1 é um meta-algoritmo que melhora o desempenho de outros algoritmos.</b> -P 100: Número de iterações. -S 1: Semente para geração de números aleatórios.
	AdaBoostM1 - J48	-P 100 -S 1 -I 10 -W weka.classifiers.trees.J48 -- -C 0.25 -M 2	-I 10: Número de iterações de boosting. -W weka.classifiers.trees.DecisionStump: O classificador base (DecisionStump ou J48).

## **Resultados**

Foram triadas 470 mulheres no estudo. Após as exclusões iniciais, foram incluídas 400 mulheres. Das 400 que possuíam dados clínicos, seis foram excluídas por não possuírem dados de actigrafia e uma foi excluída por erro de processamento. Oito foram excluídas por não possuírem data de admissão pré-parto. Por conta das possíveis alterações no ciclo circadiano, foram excluídas 47 mulheres que alegaram trabalho noturno. Menores de 18 e maiores de 50 anos também foram excluídas pelas possíveis diferenças nos padrões de sono relacionadas a idade. Foram excluídas 656 noites (apenas noites, não mulheres) classificadas como sobrepostas por meio do *script* de verificação de datas. Por fim, a presente análise contou com 302 mulheres e 29.630 noites. O fluxo do estudo é mostrado na Figura 3.



**Figura 3.** Fluxo do estudo

Das 302 participantes, 175 (57,95%) eram pardas, com idade média de 25,1 anos (D.P.:  $\pm 5,4$  anos), na maioria (230, 76,16%) casadas ou em união estável. A média de estudo foi de 12,4 anos (D.P.:  $\pm 3$  anos), com a quase totalidade das participantes (274, 90.73%) dependentes exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS) para a assistência pré-natal. A Tabela 2. mostra as características sociodemográficas do estudo.

**Tabela 2. Características Sociodemográficas**

	n (%)
<b>Centro</b>	
FMJ	43 (14,24%)
MEAC	92 (30,46%)
UFPE	68 (22,52%)
UNICAMP	99 (32,78%)
Total	302 (100%)
<b>Cor da pele</b>	
Branca	95 (31,46%)
Parda	175 (57,95%)
Preta	29 (9,6%)
Amarela	3 (0,99%)
Total	302 (100%)
<b>Idade</b>	
Média (DP)	25,1 anos ( $\pm 5,4$ anos)
<b>Estado civil</b>	
Solteira	70 (23,18%)
Casada/União Estável	230 (76,16%)
Separada/Divorciada	2 (0,66%)
Total	302 (100%)
<b>Coabitante</b>	
Parceiro	179 (59,27%)
Pais	29 (9,6%)
Familiares	25 (8,28%)
Amigos	1 (0,33%)
Sozinha	6 (1,99%)
Parceiro e pais	16 (5,3%)
Parceiro e familiares	44 (14,57%)
Parceiro e amigos	1 (0,33%)
Outro	1 (0,33%)
Total	302 (100%)



---

**Tabela 2. Características Sociodemográficas**

---

		n (%)
<b>Anos de Estudo</b>		
	Média (DP)	12,4 anos ( $\pm 3$ anos)
<b>Nível de escolaridade</b>		
Ensino Fundamental Incompleto		10 (3,31%)
Ensino Fundamental Completo		6 (1,99%)
Ensino Médio Incompleto		40 (13,25%)
Ensino Médio Completo		133 (44,04%)
Ensino Superior Incompleto		50 (16,56%)
Ensino Superior Completo		42 (13,91%)
Pós-Graduação		21 (6,95%)
Total		302 (100%)
<b>Situação profissional</b>		
Trabalho em período integral		110 (36,42%)
Trabalho em meio período		36 (11,92%)
Só estuda, não trabalha		23 (7,62%)
Dona de casa		57 (18,87%)
Desempregada		69 (22,85%)
Outro		7 (2,32%)
Total		302 (100%)
<b>Renda dos moradores da casa (per capita)</b>		
Até R\$ 500/mês		64 (21,19%)
R\$ 501 - R\$ 1.000/mês		36 (11,92%)
R\$ 1.001 - R\$ 2.000/mês		84 (27,81%)
>R\$ 2.000/mês		118 (39,07%)
Total		302 (100%)
<b>Número de pessoas sustentadas com a renda</b>		
	1	11 (3,64%)
	2	194 (64,24%)
	3	48 (15,89%)
	4	33 (10,93%)
	5	11 (3,64%)
	6	1 (0,33%)
	7	4 (1,32%)
	Total	302 (100%)

---

**Tabela 2. Características Sociodemográficas**

---

	n (%)
<b>Tipo de assistência pré-natal</b>	
Público	274 (90,73%)
Convênio	6 (1,99%)
Particular	2 (0,66%)
Público e Convênio	19 (6,29%)
Público e Particular	1 (0,33%)
Total	302 (100%)
<b>Consumo de álcool antes da gravidez</b>	
Não	243 (80,46%)
Sim	56 (18,55%)
NA	3 (0,99%)
Total	302 (100%)
<b>Uso de cigarro antes da gravidez</b>	
Não	279 (92,39%)
Sim	20 (6,62%)
NA	3 (0,99%)
Total	302 (100%)

---

No histórico médico e reprodutivo (Tabela 3), 264 participantes (87,42%) estavam na primeira gestação e não possuíam histórico de aborto. Deste total, 118 participantes (39,06%) estavam com sobrepeso e apenas uma vinha de um tratamento de infertilidade.

---

**Tabela 3. Histórico Médico e Reprodutivo**

---

**Número de gestações**

1	264 (87,42%)
2	31 (10,26%)
3	7 (2,32%)
Total	302 (100%)

**História de aborto**

Não	264 (87,42%)
Sim	38 (12,58%)
Total	302 (100%)

---

**Tabela 3. Histórico Médico e Reprodutivo**

---

**História de infertilidade**

Não	291 (96,36%)
Sim	11 (3,64%)
Total	302 (100%)

**Tratamento de infertilidade  
para essa gravidez**

Não	301 (99,67%)
Sim	1 (0,33%)
Total	302 (100%)

**IMC Pré-gestacional**

Baixo peso ( $\leq 18,5$ )	7 (2,32%)
Peso normal (18,6 – 24,9)	112 (37,09%)
Sobrepeso (25 – 29,9)	118 (39,06%)
Obesidade G1 (30 – 34,9)	42 (13,91%)
Obesidade G2 (35 – 39,9)	17 (5,63%)
Obesidade G3 ( $\geq 40$ )	6 (1,99%)
Total	302 (100%)

---

Entre as doenças e condições mais frequentes estão a síndrome do ovário policístico (SOP) (30, 9,93%) e a infecção do trato urinário (39, 12,91%). Todas as doenças e condições médicas coletadas estão sumarizadas na Tabela 4.

---

**Tabela 4. Doenças e condições mais frequentes**

---

**Histórico de depressão**

Não	286 (94,7%)
Sim	16 (5,3%)
Total	302 (100%)

**Asma**

Não	274 (90,73%)
Sim	28 (9,27%)
Total	302 (100%)

**Epilepsia**

Não	301 (99,67%)
Sim	1 (0,33%)
Total	302 (100%)

---

**Tabela 4. Doenças e condições mais frequentes**

---

**Doença da Tireoide**

Não	299 (99,01%)
Sim	3 (0,99%)
Total	302 (100%)

**Artrite reumatoide**

Não	301 (99,67%)
Sim	1 (0,33%)
Total	302 (100%)

**Infecção do trato urinário**

Não	263 (87,09%)
Sim	39 (12,91%)
Total	302 (100%)

**Síndrome do ovário policístico (SOP)**

Não	272 (90,07%)
Sim	30 (9,93%)
Total	302 (100%)

**Síndrome do intestino irritável**

Não	300 (99,34%)
Sim	2 (0,66%)
Total	302 (100%)

**Doença inflamatória intestinal**

Não	302 (100%)
Sim	0
Total	302 (100%)

**Gastroenterite**

Não	297 (98,34%)
Sim	5 (1,66%)
Total	302 (100%)

**Pielonefrite**

Não	300 (99,34%)
Sim	2 (0,66%)
Total	302 (100%)

**Candidíase**

---

**Tabela 4. Doenças e condições mais frequentes**

---

Não	285 (94,37%)
Sim	17 (5,63%)
Total	302 (100%)

**Vaginose bacteriana**

Não	280 (92,72%)
Sim	22 (7,28%)
Total	302 (100%)

---

Com relação aos desfechos (Tabela 5), a pré-eclâmpsia esteve presente em 21 participantes (6,95%) e o parto pré-termo em 36 (11,92%). Já a diabetes gestacional esteve presente em 37 participantes (12,25%) e 27 (8,94%) deram a luz a um bebê com o peso ao nascer menor do que 2.500g.

---

**Tabela 5. Desfechos**

---

**Pré-eclâmpsia**

Não	281 (93,05%)
Sim	21 (6,95%)
Total	302 (100%)

**Sepse**

Não	301 (99,67%)
Sim	1 (0,33%)
Total	302 (100%)

**Diabetes gestacional**

Não	265 (87,75%)
Sim	37 (12,25%)
Total	302 (100%)

**Hemorragia pós-parto**

Não	300 (99,34%)
Sim	2 (0,66%)
Total	302 (100%)

**Desfecho materno**

Viva	302 (100%)
------	------------

---

**Tabela 5. Desfechos**

---

**Pré-termo**

Não	266 (88,08%)
Sim	36 (11,92%)
Total	302 (100%)

**Via de parto**

Cesárea	144 (47,68%)
Parto vaginal	158 (52,32%)
Total	302 (100%)

**Sexo do recém-nascido**

Feminino	143 (47,35%)
Masculino	159 (52,65%)
Total	302 (100%)

**Peso ao nascer < 2500g**

Não	275 (91,06%)
Sim	27 (8,94%)
Total	302 (100%)

**Anomalia congênita**

Não	301 (99,67%)
Sim	1 (0,33%)
Total	302 (100%)

**Apgar escore < 7 em 1 min**

Não	277 (91,72%)
Sim	25 (8,28%)
Total	302 (100%)

**Apgar escore < 7 em 5 min**

Não	298 (98,68%)
Sim	4 (1,32%)
Total	302 (100%)

**Óbito fetal**

Não	301 (99,67%)
Sim	1 (0,33%)
Total	302 (100%)

**Óbito neonatal**

**Tabela 5. Desfechos**

Não	301 (99,67%)
Sim	1 (0,33%)
Total	302 (100%)

**Near miss neonatal**

Não	288 (95,36%)
Sim	14 (4,64%)
Total	302 (100%)

Na Tabela 6 apresentamos as médias, desvios-padrão, erro e o intervalo de confiança de 95% dos parâmetros de sono estratificadas pelo trimestre da gestação.

**Tabela 6. Parâmetros de sono vs. Trimestres da gestação**

<b>2º trimestre (noites = 15.263)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,278	6,271	0,051	18,179	18,378
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,453	5,149	0,042	6,371	6,535
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,692	0,994	0,008	0,676	0,708
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,462	1,743	0,014	6,434	6,490
Tempo total na cama (em horas)	7,860	2,100	0,017	7,827	7,894
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,398	0,932	0,008	1,383	1,413
<b>3º trimestre (noites = 14.367)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	17,391	6,428	0,053	17,287	17,494
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,972	5,549	0,046	6,883	7,061
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,767	1,034	0,009	0,750	0,783
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,193	1,900	0,016	6,163	6,224
Tempo total na cama (em horas)	7,652	2,285	0,019	7,615	7,689
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,459	0,958	0,008	1,444	1,474

Na Tabela 7, a partir do banco completo de actigrafia, apresentamos as médias, desvios-padrão, erro e o intervalo de confiança de 95% dos parâmetros de sono estratificadas pelas categorias: Todas as semanas, apenas os valores da semana 22, apenas o da 28 e apenas o da 38. Nas tabelas suplementares S1, S2, S3 e S4 temos os recortes com 4 dias aleatórios da semana e 1 dia do final de semana (S1), apenas 4 dias da semana (S2), apenas 1 dia no final de semana (S3), e, por fim, 1 dia da semana (S4).

**Tabela 7.** Parâmetros de sono vs. Semanas Gestacionais - Banco Completo

<b>Todas as semanas (noites = 29.630)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	17,840	6,365	0,037	17,768	17,912
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,709	5,356	0,031	6,649	6,770
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,729	1,015	0,006	0,717	0,740
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,329	1,827	0,011	6,309	6,350
Tempo total na cama (em horas)	7,758	2,196	0,013	7,733	7,782
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,428	0,945	0,005	1,418	1,439
<b>Semana 22 (noites = 1.697)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,295	6,376	0,155	17,991	18,598
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,489	5,172	0,126	6,242	6,735
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,711	1,031	0,025	0,662	0,760
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,455	1,747	0,042	6,372	6,538
Tempo total na cama (em horas)	7,843	2,097	0,051	7,743	7,943
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,388	0,827	0,020	1,349	1,428
<b>Semana 28 (noites = 1.485)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,066	6,337	0,164	17,744	18,389
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,226	5,009	0,130	5,971	6,481
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,681	0,968	0,025	0,632	0,731
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,421	1,744	0,045	6,332	6,509
Tempo total na cama (em horas)	7,846	2,168	0,056	7,735	7,956
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,425	0,883	0,023	1,380	1,470
<b>Semana 38 (noites = 909)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	16,531	6,719	0,223	16,094	16,969
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	8,558	6,213	0,206	8,153	8,962
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,934	1,156	0,038	0,859	1,010
Quantidade de sono efetivo (em horas)	5,888	2,034	0,068	5,756	6,021
Tempo total na cama (em horas)	7,325	2,438	0,081	7,167	7,484
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,437	1,032	0,034	1,370	1,504

Na Tabela 8, temos os classificadores utilizados nesse projeto, bem como suas medidas de desempenho. Foram utilizados 14 classificadores, aplicados separadamente nos bancos clínico e de actigrafia. Por fim, os dois bancos foram unidos, dando origem a uma terceira versão, com a união das variáveis clínicas e de actigrafia. Nota-se que o classificador *Random Forest* obtém a maior área abaixo da curva (AUCROC) no banco que possui as variáveis clínicas e de actigrafia. Nas Figuras 4, 5 e 6 temos a representação gráfica do Índice de Máxima Acurácia (IMA). Cada um dos hexágonos traz cada um dos classificadores



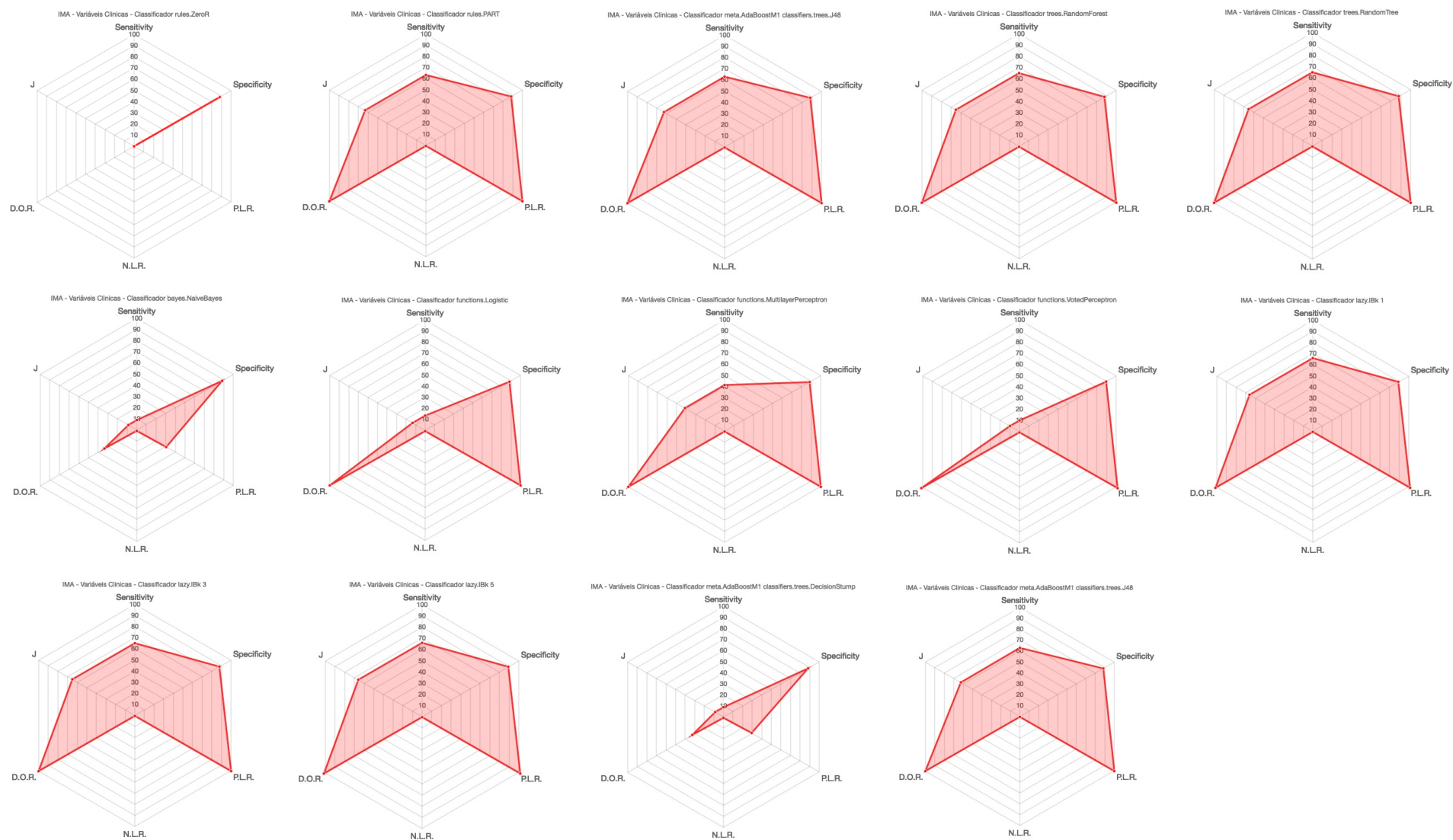
utilizados, sendo cada vértice uma das medidas de desempenho mostradas nas tabelas 8 e 9, excluindo-se a área abaixo da curva (AUCROC) mostrada apenas nas tabelas. Na Figura 4 utilizamos o conjunto de variáveis clínicas e na Figura 5 temos o conjunto de variáveis de actigrafia. Por fim, na Figura 6 temos os resultados dos classificadores quando utilizados em conjunto as variáveis de interesse do banco clínico e de actigrafia.

**Tabela 8.** Classificadores e suas medidas de desempenho na predição de pré-eclâmpsia (Bancos clínico e de actigrafia separados)

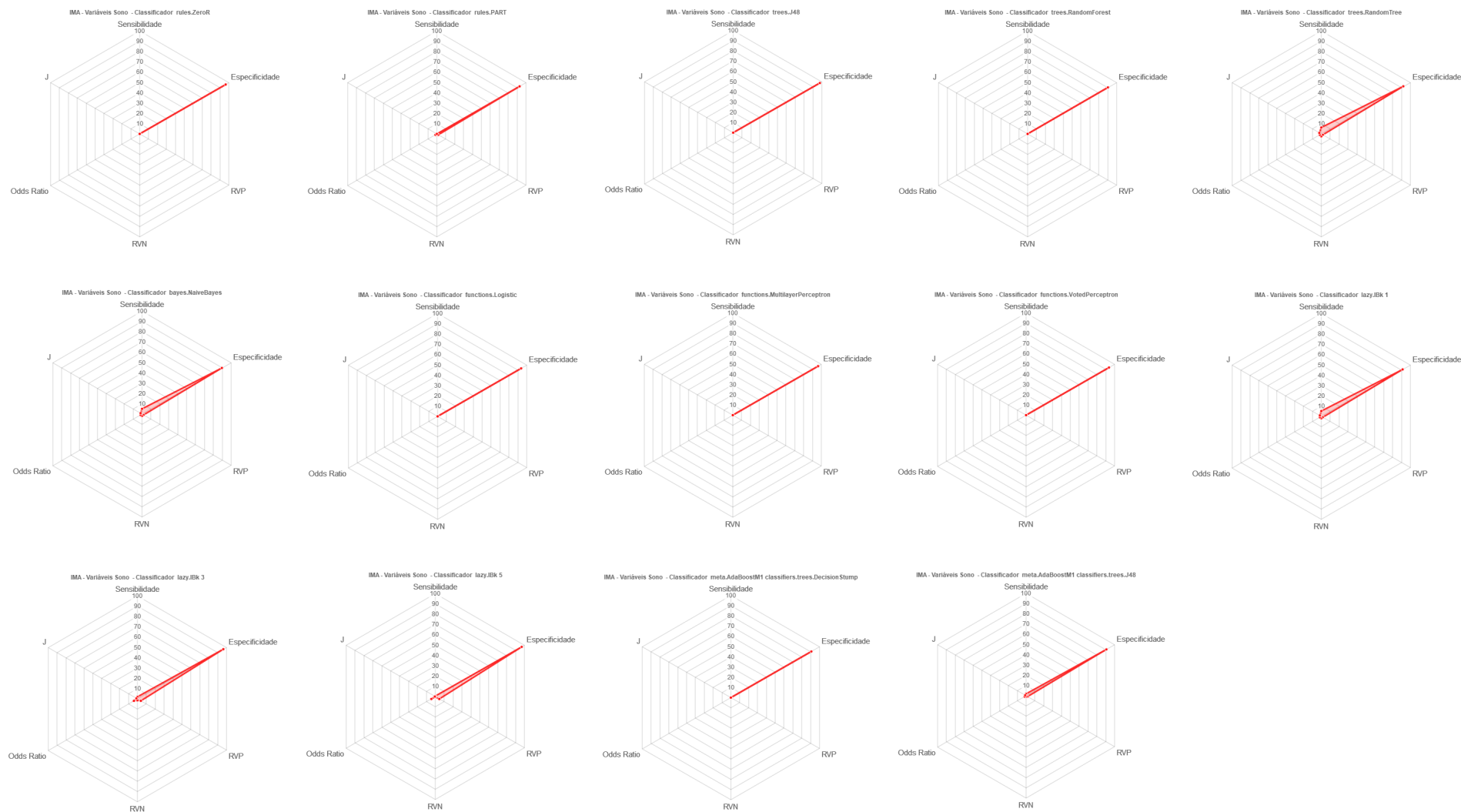
	Classificador	Sensibilidade	Especificidade	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa	Odds Ratio	Área abaixo da curva (AUCROC)	J	IMA
Variáveis clínicas	rules.ZeroR	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	25.29 (10.55-60.64)	0.99 (0.99-1)	25.5 (10.59-61.4)	0.04	0.00	0.04
	rules.PART	0.71 (0.69-0.74)	1 (1-1)	263.6 (210.59-329.96)	0.29 (0.26-0.31)	920.26 (711.8-1189.78)	0.73	0.71	0.73
	trees.J48	0.7 (0.68-0.73)	1 (1-1)	302.51 (237.45-385.4)	0.3 (0.27-0.33)	1017.13 (775.23-1334.52)	0.72	0.70	0.72
	trees.RandomForest	0.74 (0.71-0.76)	1 (1-1)	218.98 (179-267.89)	0.26 (0.24-0.29)	832.31 (655.17-1057.35)	0.75	0.73	0.75
	trees.RandomTree	0.74 (0.71-0.76)	1 (1-1)	219.44 (179.3-268.56)	0.26 (0.24-0.29)	829.31 (652.67-1053.74)	0.75	0.73	0.75
	bayes.NaiveBayes	0.1 (0.08-0.12)	1 (1-1)	34.5 (26.13-45.54)	0.9 (0.89-0.92)	38.18 (28.55-51.07)	0.09	0.10	0.09
	functions.Logistic	0.15 (0.13-0.17)	1 (1-1)	426.84 (226.13-805.67)	0.85 (0.83-0.87)	500.84 (263.75-951.04)	0.27	0.15	0.27
	functions.MultilayerPerceptron	0.47 (0.44-0.5)	1 (1-1)	2636.46 (1104.5-6293.28)	0.53 (0.51-0.56)	4941.39 (2058.24-11863.22)	0.51	0.47	0.51
	functions.VotedPerceptron	0.11 (0.09-0.13)	1 (1-1)	318.92 (167.93-605.64)	0.89 (0.87-0.91)	358.46 (187.66-684.7)	0.24	0.11	0.24
	lazy.IBk (KNN = 1)	0.74 (0.71-0.76)	1 (1-1)	219.44 (179.3-268.56)	0.26 (0.24-0.29)	829.31 (652.67-1053.74)	0.75	0.73	0.75
	lazy.IBk (KNN = 3)	0.74 (0.71-0.76)	1 (1-1)	219.44 (179.3-268.56)	0.26 (0.24-0.29)	829.31 (652.67-1053.74)	0.75	0.73	0.75
	lazy.IBk (KNN = 5)	0.74 (0.71-0.76)	1 (1-1)	219.44 (179.3-268.56)	0.26 (0.24-0.29)	829.31 (652.67-1053.74)	0.75	0.73	0.75
	meta.AdaBoostM1 (trees.DecisionStump)	0.1 (0.08-0.12)	1 (1-1)	33.22 (25.24-43.71)	0.9 (0.89-0.92)	36.76 (27.56-49.02)	0.09	0.10	0.09
	meta.AdaBoostM1 (trees.J48)	0.71 (0.68-0.74)	1 (1-1)	311.17 (243.75-397.24)	0.29 (0.26-0.32)	1072.18 (815.27-1410.06)	0.72	0.71	0.72
Variáveis de actigrafia	rules.ZeroR	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	25.29 (10.55-60.64)	0.99 (0.99-1)	25.5 (10.59-61.4)	0.50	0.00	0.04
	rules.PART	0 (0-0)	1 (1-1)	1.82 (0-1113.21)	1 (1-1)	1.82 (0-1113.87)	0.55	0.00	0
	trees.J48	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	25.29 (10.55-60.64)	0.99 (0.99-1)	25.5 (10.59-61.4)	0.50	0.00	0.04
	trees.RandomForest	0 (0-0)	1 (0.99-1)	0.16 (0.02-1.4)	1 (1-1.01)	0.16 (0.02-1.4)	0.60	0.00	0
	trees.RandomTree	0.06 (0.05-0.08)	0.96 (0.96-0.96)	1.64 (1.3-2.07)	0.97 (0.96-0.99)	1.68 (1.31-2.16)	0.51	0.02	0.01
	bayes.NaiveBayes	0.05 (0.04-0.07)	0.97 (0.96-0.97)	1.59 (1.23-2.04)	0.98 (0.97-0.99)	1.62 (1.24-2.12)	0.59	0.02	0.01
	functions.Logistic	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	25.29 (10.55-60.64)	0.99 (0.99-1)	25.5 (10.59-61.4)	0.58	0.00	0.04
	functions.MultilayerPerceptron	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	25.29 (10.55-60.64)	0.99 (0.99-1)	25.5 (10.59-61.4)	0.60	0.00	0.04
	functions.VotedPerceptron	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	1264.04 (15.12-105650.36)	0.99 (0.99-1)	1275.21 (15.24-106669.33)	0.50	0.00	0.17
	lazy.IBk (KNN = 1)	0.06 (0.04-0.07)	0.96 (0.96-0.97)	1.54 (1.2-1.97)	0.98 (0.97-0.99)	1.57 (1.21-2.04)	0.51	0.02	0.01
	lazy.IBk (KNN = 3)	0.02 (0.01-0.03)	1 (0.99-1)	3.88 (2.48-6.09)	0.99 (0.98-0.99)	3.94 (2.49-6.23)	0.52	0.01	0.01
	lazy.IBk (KNN = 5)	0.01 (0-0.01)	1 (1-1)	4.85 (2.1-11.19)	1 (0.99-1)	4.87 (2.1-11.29)	0.54	0.00	0.01
	meta.AdaBoostM1 (trees.DecisionStump)	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	25.29 (10.55-60.64)	0.99 (0.99-1)	25.5 (10.59-61.4)	0.59	0.00	0.04
	meta.AdaBoostM1 (trees.J48)	0.02 (0.01-0.03)	0.99 (0.99-0.99)	1.9 (1.25-2.89)	0.99 (0.98-1)	1.92 (1.25-2.94)	0.57	0.01	0.01

**Tabela 9.** Classificadores e suas medidas de desempenho na predição de pré-eclâmpsia (Bancos clínico e de actigrafia unidos)

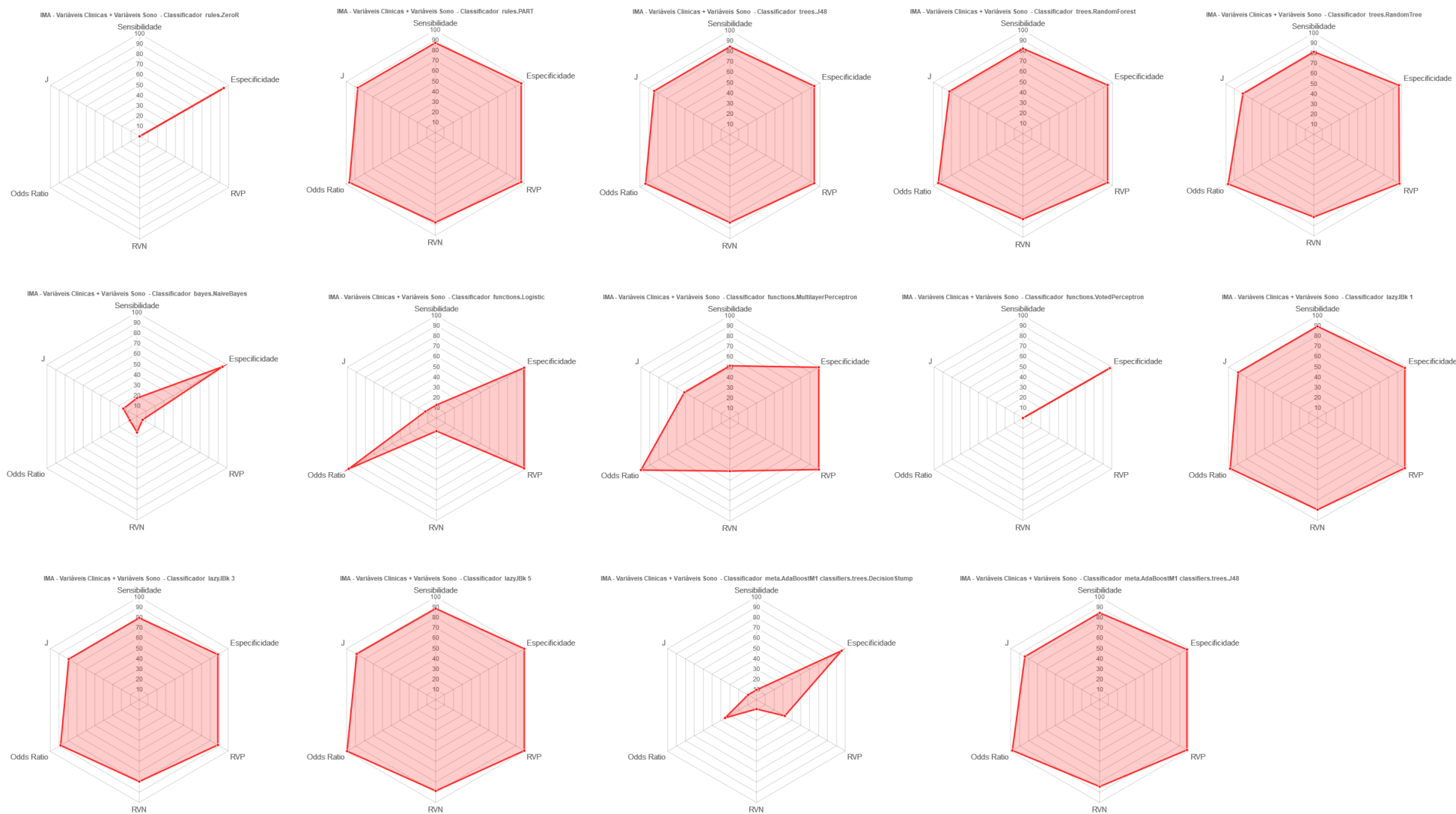
	Classificador	Sensibilidade	Especificidade	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa	Odds Ratio	Área abaixo da curva (AUCROC)	J	IMA
Variáveis clínicas + Variáveis de actigrafia	rules.ZeroR	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	25.29 (10.55-60.64)	0.99 (0.99-1)	25.5 (10.59-61.4)	0.50	0.00	0.04
	rules.PART	0.9 (0.89-0.92)	1 (1-1)	297.98 (241.52-367.63)	0.1 (0.08-0.11)	3116.94 (2334.86-4160.97)	0.99	0.90	0.9
	trees.J48	0.9 (0.88-0.92)	1 (1-1)	348.86 (277.76-438.16)	0.1 (0.08-0.12)	3458.16 (2564.43-4663.37)	0.99	0.90	0.9
	trees.RandomForest	0.87 (0.85-0.89)	1 (1-1)	709.79 (510.05-987.74)	0.13 (0.11-0.15)	5427.36 (3738.82-7878.5)	1.00	0.87	0.87
	trees.RandomTree	0.83 (0.81-0.86)	0.99 (0.99-1)	150.87 (128.96-176.5)	0.17 (0.15-0.19)	909.05 (728.72-1133.99)	0.91	0.83	0.84
	bayes.NaiveBayes	0.18 (0.16-0.21)	0.97 (0.97-0.97)	6.59 (5.72-7.59)	0.84 (0.82-0.87)	7.83 (6.62-9.25)	0.76	0.15	0.05
	functions.Logistic	0.13 (0.11-0.15)	1 (1-1)	1545.14 (432.12-5524.99)	0.87 (0.85-0.89)	1773.17 (494.42-6359.19)	0.79	0.13	0.26
	functions.MultilayerPerceptron	0.51 (0.48-0.54)	1 (1-1)	702.1 (456.12-1080.74)	0.49 (0.46-0.52)	1436.48 (921.94-2238.19)	0.68	0.51	0.55
	functions.VotedPerceptron	0.01 (0-0.02)	1 (1-1)	2528.07 (4.99-1281822.31)	0.99 (0.99-1)	2550.43 (5.03-1293891.93)	0.50	0.00	0.17
	lazy.IBk (KNN = 1)	0.91 (0.89-0.93)	1 (1-1)	328.43 (263.64-409.14)	0.09 (0.07-0.11)	3660.69 (2712.17-4940.94)	0.95	0.91	0.91
	lazy.IBk (KNN = 3)	0.9 (0.88-0.92)	1 (1-1)	438.67 (339.78-566.33)	0.1 (0.08-0.12)	4358.39 (3163.08-6005.42)	0.98	0.90	0.9
	lazy.IBk (KNN = 5)	0.89 (0.87-0.91)	1 (1-1)	509.28 (386.33-671.36)	0.11 (0.09-0.13)	4724.33 (3382.64-6598.19)	0.99	0.89	0.89
	meta.AdaBoostM1 (trees.DecisionStump)	0.1 (0.08-0.12)	1 (1-1)	33.22 (25.24-43.71)	0.9 (0.89-0.92)	36.76 (27.56-49.02)	0.70	0.10	0.09
	meta.AdaBoostM1 (trees.J48)	0.86 (0.84-0.88)	1 (1-1)	589.46 (435.31-798.18)	0.14 (0.12-0.16)	4175.23 (2954.23-5900.88)	0.99	0.86	0.86



**Figura 4.** Representação gráfica do Índice de Máxima Acurácia (IMA) do desempenho dos classificadores de Aprendizado de Máquina para a pré-eclâmpsia utilizando apenas o conjunto de variáveis clínicas.



**Figura 5.** Representação gráfica do Índice de Máxima Acurácia (IMA) do desempenho dos classificadores de Aprendizagem de Máquina para a pré-eclâmpsia utilizando apenas o conjunto de variáveis de actigrafia.



**Figura 6.** Representação gráfica do Índice de Máxima Acurácia (IMA) do desempenho dos classificadores de Aprendizagem de Máquina para a pré-eclâmpsia utilizando o conjunto de variáveis clínicas e de actigrafia.

## **Discussão**

Comparado com a PSG, a actigrafia possui entre as suas vantagens a facilidade de implementação, a possibilidade de utilização por vários dias e não possui o efeito "primeira noite" que pode ser causado pela PSG (20). Também oferece uma maneira não invasiva de monitorar padrões de vigília e repouso ao longo do tempo, permitindo a inferência e análise de aspectos que podem se relacionar a atividade física e ao sono. A actigrafia de sono foi validada para o uso com pessoas que dormem normalmente e foi encontrada uma concordância de 90% com a PSG (21,22). Apesar de não obter os mesmos dados que a PSG, a actigrafia é um bom método a ser utilizado quando se deseja saber o tempo total na cama, o tempo de sono e a eficiência de sono (23).

A interpretação e análise de dados de actigrafia exige cautela (24). O que muito se confunde – ou se apresenta de forma equivocada – é que nenhum actígrafo obtém de forma direta suas variáveis. Os dados brutos obtidos são de aceleração. Somente a partir da leitura e processamento desses dados que se torna possível a inferência de suas variáveis, sejam elas de movimentação ou sono. Além disso, cada vez mais o Aprendizado de Máquina vem sendo utilizado para trabalhar com esse tipo de dado. Os resultados obtidos por meio de actígrafos comerciais possuem boa correlação com actígrafos de pesquisa. Mas isso não é tudo, pois os dispositivos comerciais normalmente utilizam algoritmos proprietários, o que pode dificultar a avaliação e comparação com outros dados já coletados (25,26).

Os estados de sono ou vigília e sua relação com a quantidade de movimentação dependem da condição individual de cada um. Como algumas limitações, temos: nesse estudo não foram trabalhadas informações relativas à ocorrência da Síndrome das Pernas Inquietas antes ou durante a gravidez. Padrões de movimentação característicos de algumas condições de saúde podem levar a interpretações incorretas dos padrões de sono (27,28). Diferentes tipos de populações (homens/mulheres, jovens/idosos) podem ter diferentes padrões de sono (23,30,31). Uma das formas de reduzir possíveis erros de interpretação dos dados de actigrafia – ou para utilizar como conjunto de treinamento para novos modelos – é realizar a anotação de diários de sono e/ou utilizar os marcadores de eventos (botão) no dispositivo de actigrafia. Aqui não coletamos esses dados, pois existem divergências com relação a acurácia dos questionários que necessitam de anotação (27,29).

Neste trabalho foi utilizada a análise clássica de dados de actigrafia, utilizando um pacote bem estabelecido e open-source, o GGIR. Com ele foi possível acompanhar de perto a extração e o processamento dos dados brutos coletados. Com nessa etapa realizada, onde extraímos a partir dos brutos, informação sobre 29.630 noites das 302 gestantes deste recorte, partimos para a análise com os classificadores de Aprendizado Máquina (AM). Os dados clínicos incluíram etnia, idade categorizada, estado civil, anos de escolaridade, número

de gestações, histórico de aborto, diabetes gestacional e IMC pré-gestacional categorizado. Já os dados de actigrafia incluíram o número de períodos de sono durante a noite, número de períodos de inatividade durante o dia, tempo total de períodos de inatividade durante o dia, quantidade de sono efetivo, tempo total na cama e o tempo acordada após ter adormecido.

O treinamento dos classificadores com o software WEKA utilizou a técnica de K-Fold Cross Validation, com  $k=10$ , uma abordagem que permite uma avaliação mais robusta e menos enviesada do desempenho do modelo. Associando os dados clínicos aos dados de actigrafia, obtém-se boas medidas de desempenho dos classificadores, especialmente com os *Random Forest*, IBk com KNN = 1 e IBk com KNN = 3, os dois últimos, modelos de k-vizinhos mais próximos. Já o IBk com KNN = 5 também mostrou alta eficácia com uma AUCROC de 0.985 e uma sensibilidade e especificidade elevadas, refletidas por um índice de Youden de 0.89. Esses resultados sugerem que ambos os classificadores e mesmo com a variação dos vizinhos mais próximos (1, 3 e 5), podem ser úteis para a detecção precoce de pré-eclâmpsia. De forma comparativa, o Random Forest oferece vantagens em termos de capacidade de generalização e robustez, enquanto o IBk destaca-se pela sua simplicidade operacional. Salienta-se a relevância do equilíbrio de classes em problemas de classificação no AM e a necessidade de validação específica para dispositivos de actigrafia e populações específicas. O desequilíbrio de classes é um desafio comum em problemas de classificação no aprendizado de máquina, onde algumas classes são significativamente mais frequentes do que outras. Este ocorre quando as proporções das classes em um conjunto de dados são desproporcionais, podendo levar a um viés nos modelos preditivos em favor da classe majoritária. Técnicas para identificar desequilíbrio incluem a análise da distribuição de classe e o uso de métricas como a taxa de erro balanceada, que considera a performance do modelo em todas as classes.

## **Conclusão**

Até o presente momento não há um algoritmo validado com gestantes na mesma dimensão deste estudo, assim, a interpretação dos resultados de actigrafia merece cautela. Os algoritmos interpretativos de sono e vigília/atividade física devem ser validados para dispositivos específicos, utilizados em locais do corpo específicos e para uma população específica. Serão realizadas novas análises a partir dos arquivos brutos desse projeto, utilizando outros algoritmos e abordagens. Para a evolução dos algoritmos, também devemos destacar a necessidade de maiores estudos – ou a disponibilização de bases existentes – com sujeitos que utilizem actigrafia e polissonografia de forma simultânea. Por fim, há muito a ser descoberto na actigrafia em gestantes, onde o aumento do poder computacional pode ser um grande aliado na pesquisa e na prática.



## **Referências do artigo**

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. fevereiro de 2005;365(9461):785–99.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. agosto de 2010;376(9741):631–44.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. janeiro de 2008;371(9606):75–84.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. junho de 2012;379(9832):2162–72.
5. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1º de janeiro de 2020;318(1):H1–10.
6. Wei S-Q, Fraser W, Luo Z-C. Inflammatory Cytokines and Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*. agosto de 2010;116(2):393–401.
7. Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, Brien M-È, Duval C, Chemtob S, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction*. dezembro de 2016;152(6):R277–92.
8. Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic- pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. *Rev Bras Psiquiatr*. :6.
9. Dzierzewski JM, Donovan EK, Kay DB, Sannes TS, Bradbrook KE. Sleep Inconsistency and Markers of Inflammation. *Front Neurol*. 16 de setembro de 2020;11:1042.
10. Green TRF, Ortiz JB, Wonnacott S, Williams RJ, Rowe RK. The Bidirectional Relationship Between Sleep and Inflammation Links Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 25 de agosto de 2020;14:894.
11. Swanson GR, Kochman N, Amin J, Chouhan V, Yim W, Engen PA, et al. Disrupted Circadian Rest-Activity Cycles in Inflammatory Bowel Disease Are Associated With Aggressive Disease Phenotype, Subclinical Inflammation, and Dysbiosis. *Front Med*. 4 de fevereiro de 2022;8:770491.
12. Baril A-A, Beiser AS, Redline S, McGrath ER, Aparicio HJ, Gottlieb DJ, et al. Systemic inflammation as a moderator between sleep and incident dementia. *Sleep*. 12 de fevereiro de 2021;44(2):zsaa164.
13. Souza RT, Cecatti JG, Mayrink J, Galvão RB, Costa ML, Feitosa F, et al. Identification of earlier predictors of pregnancy complications through wearable technologies in a Brazilian multicentre cohort: Maternal Actigraphy Exploratory Study I (MAES-I) study protocol. *BMJ Open*. abril de 2019;9(4):e023101.
14. Alves AC, Cecatti JG, Mayrink J, Galvao RB, Costa ML, Feitosa FE, et al. Agreement between the short and long versions of the Resilience Scale: A validation among the obstetric population according to vulnerability status. *Intl J Gynecology & Obste*. 28 de dezembro de 2021;ijgo.14072.
15. Migueles JH, Rowlands AV, Huber F, Sabia S, van Hees VT. GGIR: A Research Community–Driven Open Source R Package for Generating Physical Activity and Sleep Outcomes From Multi-Day Raw

Accelerometer Data. *Journal for the Measurement of Physical Behaviour*. 1º de setembro de 2019;2(3):188–96.

16. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018. <https://www.R-project.org>.

17. van Hees VT, Sabia S, Anderson KN, Denton SJ, Oliver J, Catt M, et al. A Novel, Open Access Method to Assess Sleep Duration Using a Wrist-Worn Accelerometer. Courvoisier DS, organizador. *PLoS ONE*. 16 de novembro de 2015;10(11):e0142533.

18. van Hees VT, Sabia S, Jones SE, Wood AR, Anderson KN, Kivimäki M, et al. Estimating sleep parameters using an accelerometer without sleep diary. *Sci Rep*. dezembro de 2018;8(1):12975.

19. Lee K, Zaffke ME, Mcenany G. Parity and sleep patterns during and after pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. janeiro de 2000;95(1):14–8.

20. Newell J, Mairesse O, Verbanck P, Neu D. Is a one-night stay in the lab really enough to conclude? First-night effect and night-to-night variability in polysomnographic recordings among different clinical population samples. *Psychiatry Research*. dezembro de 2012;200(2–3):795–801.

21. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The Role of Actigraphy in the Evaluation of Sleep Disorders. *Sleep*. junho de 1995;18(4):288–302.

22. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms. *Sleep*. 1º de maio de 2003;26(3):342–92.

23. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: An update. *Sleep Medicine Reviews*. agosto de 2011;15(4):259–67.

24. Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, Fischer P, Farr L, Lee KA. Methodological Challenges When Using Actigraphy in Research. *Journal of Pain and Symptom Management*. agosto de 2008;36(2):191–9.

25. Evenson KR, Goto MM, Furberg RD. Systematic review of the validity and reliability of consumer-wearable activity trackers. *Int J Behav Nutr Phys Act*. dezembro de 2015;12(1):159.

26. Roberts DM, Schade MM, Mathew GM, Gartenberg D, Buxton OM. Detecting sleep using heart rate and motion data from multisensor consumer-grade wearables, relative to wrist actigraphy and polysomnography. *Sleep*. 13 de julho de 2020;43(7):zsaa045.

27. Ustinov Y, Lichstein KL. Actigraphy Reliability with Normal Sleepers. *Behavioral Sleep Medicine*. novembro de 2013;11(5):313–20.

28. Natale V, Plazzi G, Martoni M. Actigraphy in the Assessment of Insomnia: A Quantitative Approach. *Sleep*. junho de 2009;32(6):767–71.

29. Helmerhorst HHJ, Brage S, Warren J, Besson H, Ekelund U. A systematic review of reliability and objective criterion-related validity of physical activity questionnaires. *Int J Behav Nutr Phys Act*. dezembro de 2012;9(1):103.

30. Meltzer LJ, Montgomery-Downs HE, Insana SP, Walsh CM. Use of actigraphy for assessment in pediatric sleep research. *Sleep Medicine Reviews*. outubro de 2012;16(5):463–75.

31. Zinkhan M, Berger K, Hense S, Nagel M, Obst A, Koch B, et al. Agreement of different methods for assessing sleep characteristics: a comparison of two actigraphs, wrist and hip placement, and self-report with polysomnography. *Sleep Medicine*. setembro de 2014;15(9):1107–14

**Material Suplementar do artigo**

**Tabela S1.** Parâmetros de sono vs. Semanas Gestacionais - 4 dias da semana e 1 dia do final de semana

<b>Todas as semanas (noites = 18.395)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	17,950	6,198	0,046	17,861	18,040
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,737	5,316	0,039	6,661	6,814
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,712	0,984	0,007	0,698	0,726
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,336	1,748	0,013	6,310	6,361
Tempo total na cama (em horas)	7,760	2,097	0,016	7,730	7,790
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,425	0,934	0,007	1,411	1,438
<b>Semana 22 (noites = 1.074)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,511	6,100	0,186	18,146	18,876
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,454	5,075	0,155	6,151	6,758
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,685	1,023	0,031	0,624	0,746
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,480	1,627	0,050	6,383	6,578
Tempo total na cama (em horas)	7,875	1,969	0,060	7,757	7,993
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,395	0,811	0,025	1,346	1,443
<b>Semana 28 (noites = 921)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,296	6,122	0,202	17,901	18,692
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,180	4,937	0,163	5,861	6,500
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,625	0,897	0,030	0,567	0,683
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,436	1,667	0,055	6,328	6,544
Tempo total na cama (em horas)	7,866	2,061	0,068	7,732	7,999
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,430	0,883	0,029	1,373	1,487
<b>Semana 38 (noites = 473)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	16,873	6,509	0,299	16,285	17,461
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	8,759	6,225	0,286	8,197	9,321
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,983	1,181	0,054	0,876	1,089
Quantidade de sono efetivo (em horas)	5,928	1,914	0,088	5,755	6,101
Tempo total na cama (em horas)	7,383	2,345	0,108	7,171	7,595
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,455	1,046	0,048	1,360	1,549

**Tabela S2.** Parâmetros de sono vs. Semanas Gestacionais - 4 dias da semana

<b>Todas as semanas (noites = 15.678)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	17,936	6,163	0,049	17,840	18,033
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,918	5,377	0,043	6,834	7,002
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,735	1,010	0,008	0,719	0,751
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,305	1,717	0,014	6,278	6,332
Tempo total na cama (em horas)	7,736	2,093	0,017	7,703	7,769
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,431	0,885	0,007	1,417	1,445
<b>Semana 22 (noites = 918)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,163	6,161	0,203	17,764	18,562
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,778	5,272	0,174	6,436	7,119
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,734	1,059	0,035	0,665	0,803
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,410	1,686	0,056	6,301	6,520
Tempo total na cama (em horas)	7,769	2,025	0,067	7,637	7,900
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,358	0,800	0,026	1,306	1,410
<b>Semana 28 (noites = 761)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,250	6,241	0,226	17,806	18,694
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,430	4,869	0,177	6,083	6,776
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,660	0,915	0,033	0,595	0,726
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,425	1,681	0,061	6,306	6,545
Tempo total na cama (em horas)	7,848	2,086	0,076	7,700	7,997
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,423	0,885	0,032	1,360	1,486
<b>Semana 38 (noites = 465)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	16,839	6,611	0,307	16,236	17,441
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	8,794	6,355	0,295	8,214	9,373
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,909	1,116	0,052	0,807	1,010
Quantidade de sono efetivo (em horas)	5,886	1,937	0,090	5,709	6,062
Tempo total na cama (em horas)	7,353	2,362	0,110	7,138	7,569
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,468	1,036	0,048	1,373	1,562

**Tabela S3.** Parâmetros de sono vs. Semanas Gestacionais - 1 dia do final de semana

<b>Todas as semanas (noites = 4.617)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	17,777	6,567	0,097	17,588	17,967
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,337	5,266	0,078	6,185	6,489
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,695	0,991	0,015	0,667	0,724
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,413	2,003	0,030	6,355	6,471
Tempo total na cama (em horas)	7,853	2,288	0,034	7,787	7,919
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,441	1,165	0,017	1,407	1,474
<b>Semana 22 (noites = 251)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,482	6,591	0,416	17,663	19,301
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	5,881	4,909	0,310	5,270	6,491
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,639	1,000	0,063	0,514	0,763
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,621	1,743	0,110	6,404	6,837
Tempo total na cama (em horas)	8,015	2,075	0,131	7,757	8,273
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,394	0,777	0,049	1,298	1,491
<b>Semana 28 (noites = 234)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,094	6,609	0,432	17,243	18,945
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,081	5,089	0,333	5,426	6,737
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,667	1,067	0,070	0,530	0,804
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,562	1,768	0,116	6,334	6,789
Tempo total na cama (em horas)	8,001	2,195	0,144	7,719	8,284
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,440	0,851	0,056	1,330	1,549
<b>Semana 38 (noites = 135)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	16,230	7,014	0,604	15,036	17,424
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	8,000	5,836	0,502	7,007	8,993
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,904	1,003	0,086	0,733	1,075
Quantidade de sono efetivo (em horas)	5,992	2,602	0,224	5,549	6,435
Tempo total na cama (em horas)	7,415	2,882	0,248	6,925	7,906
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,424	1,023	0,088	1,249	1,598

**Tabela S4.** Parâmetros de sono vs. Semanas Gestacionais - 1 dia da semana

<b>Todas as semanas (noites = 4.943)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	17,636	6,573	0,094	17,453	17,820
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,805	5,448	0,078	6,653	6,957
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,772	1,090	0,016	0,742	0,803
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,281	1,938	0,028	6,227	6,335
Tempo total na cama (em horas)	7,711	2,364	0,034	7,645	7,777
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,430	0,957	0,014	1,403	1,456
<b>Semana 22 (noites = 260)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	17,815	6,887	0,427	16,974	18,657
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,850	5,090	0,316	6,228	7,472
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,803	1,103	0,068	0,669	0,938
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,310	1,972	0,122	6,069	6,551
Tempo total na cama (em horas)	7,689	2,393	0,148	7,396	7,981
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,378	0,865	0,054	1,273	1,484
<b>Semana 28 (noites = 226)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	18,279	6,328	0,421	17,449	19,108
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	6,243	5,275	0,351	5,552	6,935
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,710	0,981	0,065	0,581	0,838
Quantidade de sono efetivo (em horas)	6,440	1,833	0,122	6,200	6,680
Tempo total na cama (em horas)	7,941	2,325	0,155	7,636	8,246
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,501	0,914	0,061	1,381	1,621
<b>Semana 38 (noites = 161)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro</b>	<b>95% IC</b>	
Número de períodos de sono durante a noite	16,112	7,196	0,567	14,992	17,232
Número de períodos de inatividade durante o dia (>15min)	8,130	5,967	0,470	7,202	9,059
Tempo total de períodos de inatividade durante o dia (em horas)	0,906	1,150	0,091	0,727	1,085
Quantidade de sono efetivo (em horas)	5,700	1,899	0,150	5,405	5,996
Tempo total na cama (em horas)	7,229	2,386	0,188	6,858	7,601
WASO - Tempo acordada após ter adormecido (em horas)	1,529	1,204	0,095	1,342	1,716

## Objetivo secundário

---

### **Desenvolver expertise na aplicação de ferramentas computacionais em projetos de pesquisa na Saúde Pública**

Durante o doutorado fiz parte de outros nove projetos que contribuíram para meu desenvolvimento pessoal e de competências essenciais para o entendimento da grandiosidade e diversidade da Saúde Pública. Com a base fornecida pelas disciplinas formativas e instrumentais oferecidas pelo Programa, aprofundei meus conhecimentos em epidemiologia, métodos de pesquisa, políticas de saúde, estatística e ferramentas computacionais. A seguir, apresento as minhas contribuições em cada um dos outros projetos em que estive envolvido e que resultaram na minha participação em treze publicações até o momento. Estão organizados do mais recente para o mais antigo, em ordem decrescente.

## **Projeto 2 - Guidance for Frontline Healthcare Workers**

*Considero este o projeto mais importante e mais marcante da minha carreira até o momento. Concorremos com mais de 1.500 outras propostas neste Grand Challenges da Fundação Bill & Melinda Gates para a criação de um projeto que fizesse uso e avaliação de Large Language Models (LLMs). Ao final do processo, 52 projetos foram aceitos, sendo apenas seis do Brasil. Um projeto com uma janela de execução bastante curta (7 meses). Em outubro de 2023 fui à Dakar, Senegal, para a apresentação do trabalho no Grand Challenges Annual Meeting. Além do pôster, nosso projeto também foi escolhido para fazer uma apresentação oral. Em suma, tive grande envolvimento em todos os processos do projeto, desde a escrita, submissão, montagem da equipe, liderando todas as etapas operacionais, com a supervisão do Prof. Dr. João Paulo Souza. Mais detalhes sobre o projeto podem ser encontrados em: <https://www.guidance.fmrp.usp.br>*

### **Guidance for frontline healthcare workers: A comparative study**

*Francisco Barbosa-Junior, Ana Cyntia Paulin Baraldi, Vinícius Costa Lima, Fernando Bellissimo-Rodrigues, João Paulo Souza*

#### **ABSTRACT**

Accelerated digital transformation has led to an unprecedented surge in the circulation of information worldwide. Humankind traverses a global infodemic with misinformation and uncontextualized and fabricated information. In this context, frontline healthcare workers struggle to make real-life care decisions while distinguishing relevant from irrelevant or inaccurate information to their realities.

The Formative Second Opinion (FSO) is a program initiated in 2007 by the Brazilian Ministry of Health and operated by BIREME/PAHO. Based on a repository of 1,600 real-life clinical queries posed by primary healthcare workers, curated evidence summaries have been produced and made available to the frontline professionals in Brazil. The program is particularly useful in remote areas, where access to healthcare specialists may be limited. Communities in the Amazon region benefit from this technology.

BIREME/PAHO is developing a new version of the FSO information program. Large Language Models (LLMs) will play a transformative role in the program, generating, consolidating, and synthesizing information for frontline healthcare workers and, eventually, the general public. Moreover, they hold promise in targeting other vulnerable populations in lower-middle-income countries (LMIC). Nonetheless, it remains unclear if LLMs can be effectively utilized as an information source to guide the decision-making of healthcare providers.



This proposal aims to investigate the capabilities of OpenAI GPT-4 in generating evidence summaries compared to those prepared by human experts, shedding light on the potential of LLMs in supporting critical decision-making processes. Determining the reliability of the machine-generated evidence summary is crucial, especially in using chatbots, as incorrect guidance may cause harm to people's health and well-being.

We will directly compare evidence summaries generated by OpenAI GPT-4 and those created by human experts, focusing on their similarity in conclusion and recommendation direction. From the FSO database, we will use a sample of 450 reviewed summaries from 2018 to 2021. We will extract the original queries and present them to OpenAI GPT-4 in two fashions: One for the "out-of-box" version and another for the fine-tuned version. For the first version, ChatGPT Plus will be used directly in the web browser (<https://chat.openai.com>), as a regular user, with a new session initiated for each question presented. For the fine-tuned version, a data entry interface will be created and connected to the OpenAI API.

The newly OpenAI GPT-4 generated answers will be collected and matched with the original gold standard human-generated answers. The study database will have 450 queries with three classes of answers: a gold standard from the FSO evidence summaries, one produced by OpenAI GPT-4 "out-of-box", and another by the fine-tuned version. The bind of these classes will compose an Evaluation FSO pack. It will be individually evaluated in 2 ways: a comparison between the gold standard and GPT-4 "out-of-box" answer and another comparison between the gold standard and the fine-tuned answer.

A clinical panel will blindly assess these evaluation packs through a web system. Two different experts will review each Evaluation FSO pack. A Likert scale will be employed to classify the reviewer's assessments. In conclusion, the insights from this project will be promptly transferred to the new version of the FSO information program. Additionally, due to its high scalability potential, the proposed solution presents opportunities for LMICs to implement similar advancements.

**Keywords:** Artificial Intelligence, ChatGPT, Health Personnel, Computer-Assisted Decision Making, LMICs

# GUIDANCE FOR FRONTLINE HEALTHCARE WORKERS

INV-062543  
Dakar - October, 2023

Francisco Barbosa-Junior  
Ana Cyntia Paulin Baraldi  
Vinicius Costa Lima  
Fernando Bellissimo-Rodrigues  
João Paulo Souza



## Background

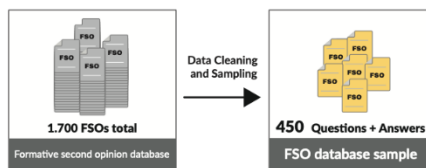
The Formative Second Opinion (FSO) is a telehealth program provided by BIREME/PAHO/WHO in collaboration with the Brazilian Ministry of Health. It is designed to answer questions and provide guidance for frontline healthcare workers (HCW) operating in all settings. It is based on dyads of real-life telehealth clinical questions and evidence-based summaries which also consider the local context. **FSO summaries are the gold standard of this project.**

## Research Question

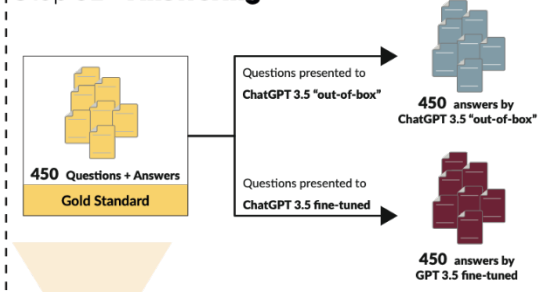
Can Large Language Models (LLMs), such as ChatGPT, be used as a safe and reliable information source to guide frontline healthcare workers' decision-making?

## Study Steps

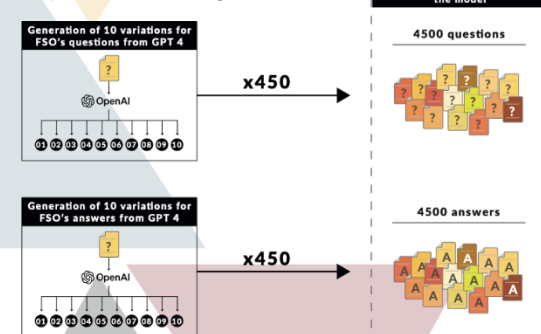
### Step 01 - Sampling



### Step 02 - Answering



### Step 2.1 - Fine-tuning

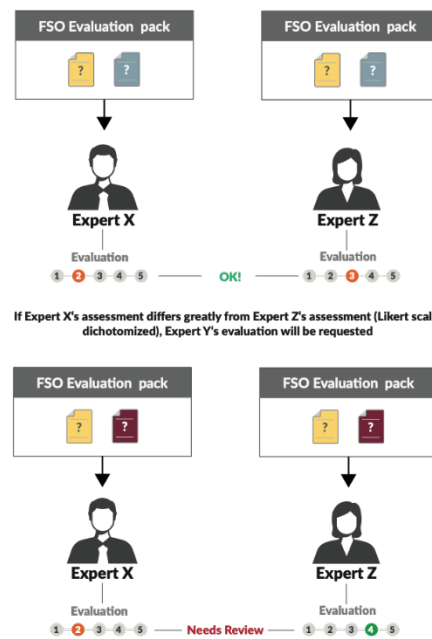


### Step 03 - Creating evaluation pack

The new datasets obtained from two versions of ChatGPT, namely 'out-of-box' (OOB) and fine-tuned (FT), are organized into evaluation packages. Each of these packages contains the gold standard (GS) question and its two corresponding answers: the GS answer and the ChatGPT answer. We have a total of 900 packs, 450 packs made up of GS + ChatGPT OOB and 450 packs made up of GS + ChatGPT FT.

### Step 04 - Experts review

The experts' review will be done by comparing - blindly - the 'out-of-box' and the fine-tuned ChatGPT 3.5 answers with the FSO gold standard.



## Expected results

**Scenario 1:**  
ChatGPT can be used as a safe, accurate and human equivalent source of guidance for frontline healthcare workers.

**Scenario 2:**  
ChatGPT cannot be used as a safe, accurate and human equivalent source of guidance for frontline healthcare workers.

## Scalability plans

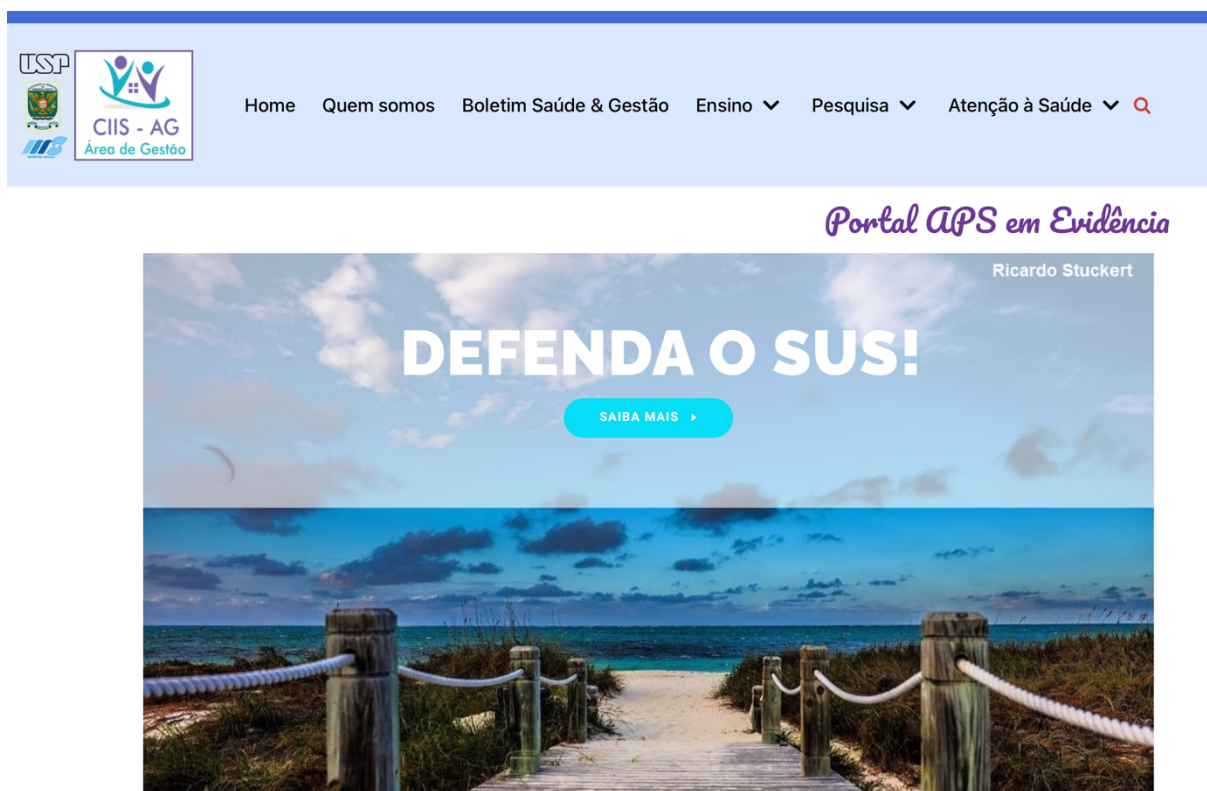
**In 2024-25:**

- Massive expansion of the FSO's database.
- Use LLMs to generate knowledge derivatives for the FSO program in Brazil.
- Monitor over time the capacity of LLMs to provide guidance to the HCW.
- Program Internationalization and implementation in priority countries.

**In addition, if ChatGPT is a safe and reliable source of Primary Health Care (PHC) guidance:** Incorporate ChatGPT in the generation of answers to clinical questions with human supervision.

## Projeto 1 - Portal APS em Evidência

A iniciativa "Portal APS em Evidência", criada pela Área de Gestão em Saúde (AGS) do Centro de Informação e Informática em Saúde (CIIS), coordenada pela Profa. Janise Braga Barros Ferreira, juntamente com a colaboração de Nádia Pires Emer Coquely e Rosane Aparecida Monteiro, tem como objetivo principal reforçar a colaboração entre educação, serviço e comunidade. Ela busca promover a propagação consciente de informações de saúde relacionadas à Atenção Primária à Saúde (APS) e às particularidades de sua estrutura, com foco especial na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e no Departamento de Medicina Social (DMS-FMRP-USP). Minha atuação aqui é como responsável técnico e editor do Portal (<http://apsgestao.fmrp.usp.br>).



### **Artigo 13**

#### **Feasibility of a pregnancy intervention mimicking viral transmission mitigation measures on the incidence of preterm birth in high-risk pregnant women enrolled in antenatal clinics in Melbourne, Australia: protocol for a pilot, randomised trial**

Sridhar S, Mol BW, Hodges R, Palmer KR, Sundram S, De Carvalho Pacagnella R, Souza RT, **Barbosa-Junior F**, Mackin D, et al. Feasibility of a pregnancy intervention mimicking viral transmission mitigation measures on the incidence of preterm birth in high-risk pregnant women enrolled in antenatal clinics in Melbourne, Australia: protocol for a pilot, randomised trial. *BMJ Open*. 2023 Dec;13(12):e075703.

#### **Resumo:**

**Introduction** Preterm birth is a leading cause of perinatal morbidity and mortality. During the COVID-19 pandemic, reduction in rates of preterm birth in women exposed to viral mitigation measures was reported by multiple studies. In addition, others and we observed a more pronounced reduction of preterm birth in women who had previously experienced a preterm birth. The aim of this pilot study is to establish the feasibility of a lifestyle intervention based on viral mitigation measures in high-risk pregnancies, with the ultimate aim to reduce the incidence of preterm birth.

**Methods and analysis** One hundred pregnant women, enrolled in antenatal clinics at two tertiary maternity centres in Melbourne, Australia, who have had a previous preterm birth between 22 and 34 weeks gestation will be recruited. This is a two-arm, parallel group, open-label randomised controlled feasibility trial: 50 women will be randomised to the intervention group, where they will be requested to comply with a set of lifestyle changes (similar to the viral mitigation measures observed during the pandemic). Another 50 women will be randomised to the control group, where they will undergo standard pregnancy care. The primary outcome of this trial is feasibility, which will be assessed by measuring patient eligibility rate, recruitment rate, compliance rate and data completion rate. Secondary outcomes include incidence of preterm birth, maternal satisfaction, maternal quality of life and other pregnancy outcomes. Standard methods in statistical analysis for randomised controlled trials on an intention to treat basis will be followed.

**Ethics and dissemination:** This trial has been approved by the Monash Human Research Ethics Committee; approval reference number RES-22-0000-122A. Study findings will be reported and submitted to peer-reviewed journals for publication, and presentation at conferences.

Trial registration number ACTRN12622000753752; Pre-results.

#### **Minha contribuição:**

*Este projeto utiliza toda a experiência adquirida no projeto MAES – I para a criação do seu protocolo de coleta de dados. Minha contribuição se deu desde o auxílio com os parâmetros iniciais de configuração do actígrafo e neste momento estamos começando a extração e processamento inicial dos dados utilizando o GGIR.*

## **Artigo 12**

### **Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in large university hospital cohort: the UnCoVER-Brazil Project**

de Carvalho FS, Slack SD, **Barbosa-Júnior F**, et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in large university hospital cohort: the UnCoVER-Brazil project. *Epidemiology and Infection*. 2023;151:e126.  
doi:10.1017/S095026882300119X

#### **Resumo:**

This work aimed to study the role of different SARS-CoV-2 lineages in the epidemiology of multiple waves of the COVID-19 pandemic in Ribeirão Preto (São Paulo state), with comparison within Brazil and globally. Viral genomic sequencing was combined with clinical and socio-demographic information of 2,379 subjects at a large Brazilian hospital. On the whole 2,395 complete SARS-CoV-2 genomes were obtained from April 2020 to January 2022. We report variants of concern (VOC) and interest (VOI) dynamics and the role of Brazilian lineages. We identified three World Health Organization VOCs (Gamma, Delta, Omicron) and one VOI (Zeta), which caused distinct waves in this cohort. We also identified 47 distinct Pango lineages. Consistent with the high prevalence of Gamma in Brazil, Pango lineage P.1 dominated infections in this cohort for half of 2021. Each wave of infection largely consisted of a single variant group, with each new group quickly and completely rising to dominance. Despite increasing vaccination in Brazil starting in 2021, this pattern was observed throughout the study and is consistent with the hypothesis that herd immunity tends to be SARS-CoV-2 variant-specific and does not broadly protect against COVID-19.

#### **Minha contribuição:**

*Neste projeto atuei no desenho das CRFs do banco clínico juntamente com toda a equipe e da limpeza e análise inicial dos dados junto com a pesquisadora Sarah Slack. Considerando a coleta de dados no ambiente clínico – de vida real – a limpeza dos dados se mostrou desafiadora.*

## **Artigo 11**

### **Perfil das pessoas com diabetes que utilizaram a telefarmácia na pandemia de covid-19: resultados da DIABETESvid**

Alcantara, P. S. G. de, Almeida-Pititto, B. de, Teixeira, C. R. de S., Binhardi, B. A., **Barbosa-Junior, F.**, Franco, L. J., ... Oliveira, R. E. M. de. (2023). Perfil das pessoas com diabetes que utilizaram a telefarmácia na pandemia de covid-19: resultados da DIABETESvid. Revista Eletrônica De Comunicação, Informação & Inovação Em Saúde, 17(3). <https://doi.org/10.29397/reciis.v17i3.3375>

#### **Resumo:**

O objetivo foi analisar o perfil das pessoas com diabetes que utilizaram a telefarmácia na pandemia de covid-19. Trata-se de um estudo transversal com dados oriundos da websurvey DIABETESvid que ocorreu nos meses de setembro e outubro de 2020. Verificou-se que 45 participantes recorreram à telefarmácia, sendo que 55,6% eram do sexo masculino, 42,2% tinham idade compreendida entre 18 e 34 anos e 46,7% estudaram 12 ou mais anos. Além disso, 48,9% autorreferiram diabetes mellitus tipo 1. A maioria usava insulina (55,6%) e obteve os medicamentos para o diabetes em farmácias do sistema público de saúde (60%). Ademais, as pessoas que tiveram o diagnóstico de covid-19 buscaram mais pela telefarmácia (RP=2,20; IC95% 1,23–3,94). Sabe-se que os medicamentos são essenciais para o tratamento do diabetes. Logo, no período estudado em que se preconizava o distanciamento físico, os participantes apropriaram-se da telefarmácia a fim de obter a integralidade do cuidado.

#### **Minha contribuição:**

*Este foi o quarto artigo publicado do DIABETESvid, projeto relacionado à COVID-19 no formato de survey onde foi utilizada a plataforma REDCap. Projeto sob coordenação inicial do Prof. Laércio Franco (in memorian), rendeu muitos frutos no entendimento sobre o comportamento dos portadores de diabetes durante a pandemia. Nesse recorte específico minha atuação se deu na limpeza de dados pré-análise estatística.*

## **Artigo 10**

### **REDBOX: a comprehensive semantic framework for data collection and management in tuberculosis research**

Lima VC, Rijo RPCL, Bernardi FA, Filho MEC, **Barbosa-Junior F**, Pellison FC, et al. REDbox: a comprehensive semantic framework for data collection and management in tuberculosis research. Sci Rep. 2023 May 11;13(1):7686.

#### **Resumo:**

Clinical research outcomes depend on the correct definition of the research protocol, the data collection strategy, and the data management plan. Furthermore, researchers often need to work within challenging contexts, as is the case in tuberculosis services, where human and technological resources for research may be scarce. Electronic Data Capture Systems mitigate such risks and enable a reliable environment to conduct health research and promote result dissemination and data reusability. The proposed solution is based on needs pinpointed by researchers, considering the need for an accommodating solution to conduct research in low-resource environments. The REDbox framework was developed to facilitate data collection, management, sharing, and availability in tuberculosis research and improve the user experience through user-friendly, web-based tools. REDbox combines elements of the REDCap and KoBoToolbox electronic data capture systems and semantics to deliver new valuable tools that meet the needs of tuberculosis researchers in Brazil. The framework was implemented in five cross-institutional, nationwide projects to evaluate the users' perceptions of the system's usefulness and the information and user experience. Seventeen responses (representing 40% of active users) to an anonymous survey distributed to active users indicated that REDbox was perceived to be helpful for the particular audience of researchers and health professionals. The relevance of this article lies in the innovative approach to supporting tuberculosis research by combining existing technologies and tailoring supporting features.

#### **Minha contribuição:**

*Mais do que um artigo, aqui começa uma diferente história na minha vida. Coleta e análise de dados vistas por outro ângulo. Juntamente com o meu amigo Vinícius, iniciamos aqui a REDbox Technology. Aqui começamos a estudar e colocar em prática diariamente, no ambiente acadêmico, o que temos aprendido nesses anos de Informática em Saúde.*

## **Artigo 9**

### **A filtração do líquido ascítico melhora o diagnóstico microbiológico da peritonite bacteriana espontânea? Um estudo experimental laboratorial**

Chaves L, **Barbosa Junior F**, Souza FF de, Santana R de C, Martinez R, Bellissimo-Rodrigues F. A filtração do líquido ascítico melhora o diagnóstico microbiológico da peritonite bacteriana espontânea? Um estudo experimental laboratorial. Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]. 4 de maio de 2022 [citado 14 de dezembro de 2023];55(1):e-180658. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/180658>

#### **Resumo:**

Contexto: A Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) é uma complicação grave e frequente entre pacientes cirróticos com ascite, diagnosticada por meio da análise citológica do líquido ascítico. A cultura microbiológica do líquido ascítico, por sua vez, é positiva em menos de 40% dos casos de PBE, o que resulta frequentemente na instituição de terapia antimicrobiana inapropriada. A terapia empírica pode ser subótima, aumentando o risco de agravamento do paciente, ou superestimada, impulsionando desnecessariamente a resistência bacteriana. Objetivo: Estudo experimental laboratorial, propôs padronizar e verificar a viabilidade técnica da filtração a vácuo do líquido ascítico, como forma de otimizar o diagnóstico etiológico na PBE, comparativamente ao sistema automatizado de culturas de sangue. Método: O método avaliado e padronizado neste estudo foi a da filtração a vácuo do líquido ascítico. Esse tem como princípio a concentração da bactéria em uma membrana filtrante. Resultados: Nesse estudo, foram incluídos 36 pacientes cirróticos atendidos em um hospital público universitário, entre 13.11.2017 e 30.06.2019. Entre eles, 47,2% (17/36) apresentaram citologia compatível com PBE. Nesses, a sensibilidade da cultura pelo método semi-automatizado foi de 35,3% (6/17) e da cultura pelo método da filtração a vácuo foi de 11,8% (2/17). Conclusão: Em conclusão, a filtração a vácuo não melhora o diagnóstico microbiológico da PBE em relação ao método automatizado.

#### **Minha contribuição:**

*Este projeto utilizou coleta de dados assíncrona com o uso de tablets. Toda a infraestrutura, configuração, testes das CRFs e limpeza do banco de dados pós coleta foi realizada por mim.*



## **Artigo 8**

### **Long-Term Symptoms among COVID-19 Survivors in Prospective Cohort Study**

Bonifácio LP, Csizmar VNF, **Barbosa-Júnior F**, Pereira APS, Koenigkam-Santos M, Wada DT, Gaspar GG, Carvalho FS, Bollela VR, Santana RC, Souza JP, Bellissimo-Rodrigues F. Long-Term Symptoms among COVID-19 Survivors in Prospective Cohort Study, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2022 Mar;28(3):730-733. Doi: 10.3201/eid2803.212020. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35133956; PMCID: PMC8888217.

#### **Resumo:**

We conducted a prospective cohort study in a population with diverse ethnic backgrounds from Brazil to assess clinically meaningful symptoms after surviving coronavirus disease. For most of the 175 patients in the study, clinically meaningful symptoms, including fatigue, dyspnea, cough, headache, and muscle weakness, persisted for >120 days after disease onset.

#### **Minha contribuição:**

*O projeto RECOVIDA utilizou coleta de dados assíncrona no REDCap com o uso de tablets. Do ponto de vista da análise de dados, um dos grandes desafios deste projeto foi o cumprimento das visitas – e sua organização posterior – dentro das janelas estabelecidas no desenho do estudo. Configuração, testes das CRFs e limpeza do banco de dados pós coleta foi realizada por mim.*

## Artigo 7

### Impact of a dental care intervention on the hospital mortality of critically ill patients admitted to intensive care units: A quasi-experimental study

Ribeiro ILA, Bellissimo-Rodrigues WT, Mussolin MG, Innocentini LMAR, Marangoni ATD, Macedo LD, **Barbosa-Júnior F**, de Souza HCC, Meneguetti MG, Pereira APS, Gaspar GG, Schmidt A, Miranda CH, Lovato WJ, Puga ML, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Bellissimo-Rodrigues F. Impact of a dental care intervention on the hospital mortality of critically ill patients admitted to intensive care units: A quasi-experimental study. Am J Infect Control. 2022 Jan 30:S0196-6553(22)00049-9. Doi: 10.1016/j.ajic.2022.01.022. Epub ahead of print. PMID: 35108582.

#### Resumo:

**Background:** We aimed to evaluate the impact of providing dental care to critically ill patients on their risk of death and ventilator-associated pneumonia (VAP). **Methods:** A quasi-experimental study was conducted in 2 intensive care units (ICU) from 2016 to 2019. The intervention consisted of implementing routine dental care, focusing on oral hygiene and periodontal treatment, at least 3 times a week, for patients admitted to the study units. In the pre-intervention period, routine oral hygiene was provided by the ICU nursing staff. The primary and secondary study outcomes were mortality, evaluated at the end of the ICU stay, and VAP incidence density, respectively. Data were analyzed using the ARIMA (autoregressive integrated moving average) time series model in R software. **Results:** During the intervention period, 5,147 dental procedures were performed among 355 patients. The time series showed that ICU mortality was 36.11%, 32.71%, and 32.30% within the 3 years before the intervention, and 28.71% during the intervention period ( $P = .015$ ). VAP incidence density did not significantly change during the study period ( $P = .716$ ). **Conclusion:** A dental care intervention focused on oral hygiene and periodontal treatment regularly provided by dentists to critically ill patients may decrease their risk of dying in the ICU. Randomized clinical trials should be performed to confirm these findings.

#### Minha contribuição:

*Este foi um projeto bastante robusto, onde atuei em múltiplas frentes. Desde as reuniões para criação das CRFs, passando pelo treinamento para uso dos tablets na coleta assíncrona, até visitas ao local de coleta (CTIs do complexo HC) para entender a dinâmica do projeto. Assim pude entender e ajudar para que a parte da coleta de dados não fosse um gargalo ao bom andamento do projeto.*

## **Artigo 6**

### **COVID-19 BR: A web portal for COVID-19 information in Brazil**

Carvalho I, Bernardi FA, Neiva MB, Lima VC, de Oliveira LL, Brandão Miyoshi NS, Michelin Sanches TL, **Barbosa-Junior F**, Crepaldi NY, Yamada DB, Alves D. COVID-19 BR: A web portal for COVID-19 information in Brazil. *Procedia Comput Sci.* 2022;196:525-532. doi: 10.1016/j.procs.2021.12.045. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35035622; PMCID: PMC8745935.

#### **Resumo:**

Brazil is a large developing country that requires attention to regionalized behaviors regarding the dissemination of COVID-19. To deal with this complexity, the COVID-19 Brazil observatory was developed. The Portal aims to monitor and analyze data from different sources. Therefore, with a detailed audit, we centralized this information on the evolution of the disease, allowing for territorial and temporal monitoring. The daily publication of numbers about COVID-19 allowed anyone to follow the current scenario in several Brazilian cities. With about 1,7 million accesses, the Portal offers clarity and an easy understanding of the pandemic data in the country.

#### **Minha contribuição:**

*Com a pandemia da COVID-19 e o “apagão” de informações confiáveis, muitos profissionais se uniram para disseminar informações corretas sobre os números diários da pandemia no Brasil. Minha inserção se deu em dois momentos: no início do projeto, com a ajuda no estabelecimento do Content Management System (CMS) do portal e se estendeu por alguns meses, na colaboração para coleta manual de dados das secretarias de municípios.*

## **Artigo 5**

### **Where did Brazilians get their diabetes drugs during the COVID-19 pandemic?**

#### **DIABETESvid results**

Oliveira, R.E.M. de, Franco, L.J., Teixeira, C.R. de S., Binhardi, B.A., **Junior, F.B.**, Melo, K.F.S. de and Pititto, B. de A. 2022. Where did Brazilians get their diabetes drugs during the COVID-19 pandemic? DIABETESvid results: 10.15343/0104-7809.202246392400I. O Mundo da Saúde. 46, (Nov. 2022), 392–400. DOI:<https://doi.org/10.15343/0104-7809.202246392400P>.

#### **Resumo:**

O acesso aos medicamentos para o diabetes é fundamental para o controle da doença. Contudo, o distanciamento social na pandemia de COVID-19 pode ter limitado a provisão de medicamentos e insumos. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar as fontes de obtenção dos medicamentos para o diabetes na pandemia de COVID-19 no Brasil. Os dados são oriundos da pesquisa DIABETESvid e nesta análise considerou-se a amostra de conveniência de 1608 participantes que responderam ao questionário divulgado em mídias sociais de sociedades científicas relacionadas ao diabetes. Trata-se de um estudo transversal, conduzido na forma de websurvey, no período de 1 de setembro a 19 de outubro de 2020. O desfecho analisado foi as fontes de obtenção dos medicamentos para o diabetes categorizadas em farmácias do Sistema Único de Saúde, farmácias do programa “Aqui Tem Farmácia Popular”, bem como, farmácias e drogarias privadas e outras fontes. A maioria dos participantes autorreferiu diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (49,8%), usava insulina (61,9%) e possuía plano privado de saúde (68,7%). As farmácias e drogarias privadas e outras fontes foram os principais locais de provisão dos medicamentos para o diabetes (47,5%). Os participantes que residiam na região Centro-Oeste do país apresentaram menor frequência de provisão em farmácias do programa “Aqui tem Farmácia Popular” (0,57; IC95% 0,36-0,92). Verificou-se, na amostra estudada, maior frequência de provisão dos medicamentos para o diabetes em farmácias e drogarias privadas e outras fontes com redução na frequência em farmácias públicas na pandemia de COVID-19 no Brasil.

#### **Minha contribuição:**

*Este foi o terceiro artigo publicado do DIABETESvid, projeto relacionado à COVID-19 no formato de survey onde foi utilizada a plataforma REDCap. Nesse recorte específico minha atuação se deu na limpeza dos dados coletados.*

#### Artigo 4

#### **Diabetes self-care practices and resilience in the Brazilian COVID-19 pandemic: results of a web survey: DIABETESvid**

Binhardi BA, de Souza Teixeira CR, de Almeida-Pititto B, **Barbosa-Junior F**, Franco LJ, de Melo KFS, Malerbi DAC, de Oliveira REM. Diabetes self-care practices and resilience in the Brazilian COVID-19 pandemic: results of a web survey: DIABETESvid. Diabetol Metab Syndr. 2021 Aug 19;13(1):87. Doi: 10.1186/s13098-021-00706-8. PMID: 34412660; PMCID: PMC8374417.

#### **Resumo:**

**Background:** The world guidance on the measures of social distancing for prevention of COVID-19 has changed the daily habits of great part of the population, and this could influence the care and resilience with diabetes during situations of adversity. This study aimed at assessing the characteristics of diabetic individuals and self-care practices and resilience with diabetes in the context of the COVID-19 pandemic in Brazil. **Methods:** This is a cross-sectional web survey study carried out among adults with diabetes, in which a structured 43-item questionnaire was conducted on the REDCap platform, including the Diabetes Self-Care Activities Questionnaire and Connor-Davidson Resilience Scale, to measure socio-demographic and clinical characteristics. The web survey was disseminated through the main social media and data were collected from September 1st to October 19th, 2020. Data analysis was performed according to type of diabetes mellitus (DM) and at a significance level of 5%. **Results:** Of the 1633 participants, 67.5% were women, 43.2% aged between 35 and 59 years old, 68.0% lived in the south-eastern region of Brazil, 57.1% had a high education level, 49% reported to have DM1 and 140 participants reported to have had COVID-19. Diabetes care mostly involved the use of medications (93%), whereas the least used ones were physical activity (24.6%) and examination of the shoes (35.7%). About 40% of the participants reported to be followed up by telemedicine, 61.5% monitored the glycaemic levels, 61.2% followed a healthy diet and 43.4% left home only to go to the supermarket and drugstore. **Conclusions:** In Brazil, individuals with diabetes followed social distancing and maintained their medication treatment for DM. However, practice of physical activity and foot examination was little followed by the participants, who also had a low level of resilience. These findings showed the importance of patient follow-up in the healthcare services, meaning that telemedicine should be improved and support provided for adaptation in view of the therapeutic setbacks.

#### **Minha contribuição:**

*Este foi o segundo artigo publicado do DIABETESvid, projeto relacionado à COVID-19 no formato de survey onde foi utilizada a plataforma REDCap. Nesse recorte específico minha atuação se deu na conferência de dados coletados e na deduplicação de registros por meio de algoritmos criados por mim.*

### Artigo 3

#### **DIABETESvid: Web survey methods for diabetes self-care and resilience in the COVID-19 pandemic in Brazil**

Rinaldo Eduardo Machado de Oliveira, Bianca de Almeida-Pititto, Bárbara Aparecida Binhardi, **Francisco Barbosa-Junior**, Laercio Joel Franco, Karla Fabiana Santana de Melo, Domingos Augusto Cherino Malerbi, Carla Regina de Souza Teixeira, DIABETESvid: Web survey methods for diabetes self-care and resilience in the COVID-19 pandemic in Brazil, Diabetes Epidemiology and Management, Volume 2, 2021, 100015, ISSN 2666-9706, <https://doi.org/10.1016/j.deman.2021.100015>.

#### **Resumo:**

**Aim:** To describe Brazilian web survey methods termed DIABETESvid by assessing the diabetic individuals' self-care practices and their resilience in the COVID-19 pandemic.

**Methods:** This is a cross-sectional study on data collected from web surveys in the period between 1st September and 19th October 2020, in which socio-demographic, clinical, self-care and resilience variables were investigated. A questionnaire was elaborated and implemented by using the Research Electronic Data Capture platform. **Results:** A total of 1,633 participants were eligible for this study, with a higher frequency of females, 46.5% being aged between 18 and 39 years old, 40.9% being diagnosed with diabetes within 1 to 10 years and all having high level of education. Most of the participants was living in south-eastern Brazil, self-reported type 1 diabetes mellitus and had access to the survey link on WhatsApp. In this 7-week study, it was evidenced that the survey response rate was higher in the first week (38.5%) and number of accesses were increased on Thursdays (20.2%) and in the night (40.2%). **Conclusion:** The method used here can be useful as a baseline for future web surveys involving diabetic individuals so that several analyses can be conducted in the clinical care and academic contexts.

#### **Minha contribuição:**

*Este foi o primeiro artigo publicado do DIABETESvid, projeto relacionado à COVID-19 no formato de survey onde foi utilizada a plataforma REDCap. Este é o artigo de métodos. Minha atuação nesse recorte do projeto foi desde a contribuição para criação de um formulário de coleta de dados (eCRF) mais amigável, onde mais pessoas poderiam entender suas perguntas, até sua inserção em formato eletrônico.*

## Artigo 2

### Brazil: the emerging epicenter of COVID-19 pandemic

Neiva MB, Carvalho I, Costa Filho EDS, **Barbosa-Junior F**, Bernardi FA, Sanches TLM, Oliveira LL, Lima VC, Miyoshi NSB, Alves D. Brazil: the emerging epicenter of COVID-19 pandemic. Rev Soc Bras Med Trop. 2020 Oct 21;53:e20200550. Doi: 10.1590/0037-8682-0550-2020. PMID: 33111917; PMCID: PMC7580283.

#### Resumo:

**INTRODUCTION:** Five months after the first confirmed case of COVID-19 in Brazil, the country has the second highest number of cases in the world. Without any scientifically proven drug or vaccine available combined with COVID-19's high transmissivity, slowing down the spread of the infection is a challenge. In an attempt to save the economy, the Brazilian government is slowly beginning to allow non-essential services to reopen for in-person customers. **METHODS:** In this study, we analyze, based on data analysis and statistics, how other countries evolve and under which conditions they decided to resume normal activity. In addition, due to the heterogeneity of Brazil, we explore Brazilian data of COVID-19 from the State Health Secretaries to evaluate the situation of the pandemic within the states. **RESULTS:** Results show that while other countries have flattened their curves and present low numbers of active cases, Brazil continues to see an increase in COVID-19 patients. Furthermore, a number of important states are easing restrictions despite a high percentage of confirmed cases. **CONCLUSIONS:** All analyses show that Brazil is not ready for reopening, and the premature easing of restrictions may increase the number of COVID-19-related deaths and cause the collapse of the public health system.

#### Minha contribuição:

*Este foi um artigo relacionado ao trabalho de coleta e geração de dados sobre a COVID-19 no Brasil. Aqui focamos nas projeções e análises relacionadas ao crescimento da pandemia no Brasil. Minha atuação nesse artigo se deu especificamente na escrita e na sua montagem estrutural.*

## Artigo 1

### **PRENACEL partner - use of short message service (SMS) to encourage male involvement in prenatal care: a cluster randomized trial**

Bonifácio LP, Franzon ACA, Zaratini FS, Vicentine FB, **Barbosa-Júnior F**, Braga GC, Sanchez JAC, Oliveira-Ciabati L, Andrade MS, Fernandes M, Fabio SV, Duarte G, Pileggi VN, Souza JP, Vieira EM. PRENACEL partner - use of short message service (SMS) to encourage male involvement in prenatal care: a cluster randomized trial. *Reprod Health*. 2020 Apr 6;17(1):45. doi: 10.1186/s12978-020-0859-6. PMID: 32252789; PMCID: PMC7132868.

#### **Resumo:**

**Background:** The partner has an important role when he participates of the prenatal care as showed in the positive results relate to the mother and the child health. For this reason it is an important strategy to bring future fathers closer to health services and to improve their link with paternity. **Aim:** To evaluate whether the implementation of SMS technology, through the PRENACEL program for the partner as a health education program, is a useful supplement to the standard prenatal monitoring. **Methods:** A parallel cluster randomized trial was carried out, with the clusters representing primary care health units. The 20 health units with the largest number of pregnant women in 2013 were selected for the study. There was a balance of the health units according to the size of the affiliated population and the vulnerability situation and these were allocated in intervention and control health units by the randomization. The partners of the pregnant women who started prenatal care prior to the 20th week of gestation were the study population of the intervention group. The participants received periodic short text messages via mobile phone with information about the pregnancy and birth. In the control group units the partners, together with the women, received the standard prenatal care. **Results:** One hundred eighty-six partners were interviewed, 62 from the PRENACEL group, 73 from the intervention group that did not opt for PRENACEL and 51 from the control group. A profile with a mean age of 30 years was found and the majority of respondents (51.3%) declared themselves as brown race/color. The interviewees presented a mean of 9.3 years of study. The majority of the men (95.2%) cohabited with their partner and 63.7% were classified as socioeconomic class C. The adherence to the PRENACEL program was 53.4%. In relation to the individual results, there was a greater participation of the PRENACEL partners in the prenatal consultations, as well as a greater presence of them accompanying the woman at the moment of the childbirth when compared to the other groups. **Conclusion:** The study showed that a health education strategy using communication technology seems to be a useful prenatal care supplement; the intervention had a good acceptability and has a promising role in men's involvement in prenatal, labour and postpartum care of their partners.

#### **Minha contribuição:**

*O projeto PRENACEL foi para mim um grande aprendizado técnico e de pesquisa. Esse projeto se iniciou em 2014 e minha atuação nele começou a partir de 2016. Nesse artigo especificamente trabalhei com as análises dos bancos de dados que já estavam coletados, bem como uma contribuição na parte textual e de apresentação.*



## Referências da introdução da tese

---

1. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. março de 2005;112:1–3.
2. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. dezembro de 2013;209(6):544.e1-544.e12.
3. Hardin PE. From biological clock to biological rhythms. *Genome Biol*. 2000;1(4):reviews1023.1.
4. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms. *Sleep*. 1º de maio de 2003;26(3):342–92.
5. Schweiger MS. Sleep disturbance in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. dezembro de 1972;114(7):879–82.
6. Lee K, Zaffke ME, Mcenany G. Parity and sleep patterns during and after pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. janeiro de 2000;95(1):14–8.
7. Okun ML, Schetter CD, Glynn LM. Poor Sleep Quality is Associated with Preterm Birth. *Sleep*. novembro de 2011;34(11):1493–8.
8. Warland J, Dorrian J, Morrison JL, O'Brien LM. Maternal sleep during pregnancy and poor fetal outcomes: A scoping review of the literature with meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. outubro de 2018;41:197–219.
9. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *The Lancet*. maio de 2013;381(9879):1747–55.
10. Vogel J, Souza J, Mori R, Morisaki N, Lumbiganon P, Laopaiboon M, et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. 2014;13.
11. Pacagnella RC, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Haddad SM, Costa ML, et al. Delays in receiving obstetric care and poor maternal outcomes: results from a national multicentre cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. dezembro de 2014;14(1):159.
12. Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. junho de 2019;7(6):533–43.
13. Van De Water ATM, Holmes A, Hurley DA. Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography - a systematic review: A systematic review of objective sleep measures. *Journal of Sleep Research*. março de 2011;20(1pt2):183–200.
14. Monk TH, Reynolds CF, Kupfer DJ, Buysse DJ, Coble PA, Hayes AJ, et al. The Pittsburgh Sleep Diary. *Journal of Sleep Research*. junho de 1994;3(2):111–20.
15. Helmerhorst HHJ, Brage S, Warren J, Besson H, Ekelund U. A systematic review of reliability and objective criterion-related validity of physical activity questionnaires. *Int J Behav Nutr Phys Act*. dezembro de 2012;9(1):103.

16. Kripke DF, Mullaney DJ, Messin S, Wyborney VG. Wrist actigraphic measures of sleep and rhythms. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. maio de 1978;44(5):674–6.
17. Niu X, Li Y, Zhang H, Wang Q, Ban Y. Fast Thermal Calibration of Low-Grade Inertial Sensors and Inertial Measurement Units. *Sensors*. 12 de setembro de 2013;13(9):12192–217.
18. Kuo C-E, Liu Y-C, Chang D-W, Young C-P, Shaw F-Z, Liang S-F. Development and Evaluation of a Wearable Device for Sleep Quality Assessment. *IEEE Trans Biomed Eng*. julho de 2017;64(7):1547–57.
19. Souza RT, Cecatti JG, Mayrink J, Galvão RB, Costa ML, Feitosa F, et al. Identification of earlier predictors of pregnancy complications through wearable technologies in a Brazilian multicentre cohort: Maternal Actigraphy Exploratory Study I (MAES-I) study protocol. *BMJ Open*. abril de 2019;9(4):e023101.
20. SAMUEL, Arthur L. Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM Journal of research and development*, v. 3, n. 3, p. 210-229, 1959.
21. RIBEIRO, Antônio H. et al. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. *Nature communications*, v. 11, n. 1, p. 1760, 2020.
22. LAIOS, Alexandros et al. Machine learning-based risk prediction of critical care unit admission for advanced stage high grade serous ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery: The Leeds-Natal score. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 1, p. 87, 2021.
23. DIETTERICH, Thomas G. Machine-learning research. *AI magazine*, v. 18, n. 4, p. 97-97, 1997.
24. KOHAVI, Ron et al. Scaling up the accuracy of naive-bayes classifiers: A decision-tree hybrid. In: *Kdd*. 1996. p. 202-207.
25. MITCHELL, Tom M. Does machine learning really work?. *AI magazine*, v. 18, n. 3, p. 11-11, 1997.
26. HINTON, Geoffrey E.; SALAKHUTDINOV, Ruslan R. Reducing the dimensionality of data with neural networks. *science*, v. 313, n. 5786, p. 504-507, 2006.
27. SUTTON, Richard S.; BARTO, Andrew G. The reinforcement learning problem. *Reinforcement learning: An introduction*, p. 51-85, 1998.
28. Barbosa Junior, Francisco. Desenvolvimento e teste de um novo indicador para avaliação da capacidade preditiva de classificadores de risco [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2019. doi:10.11606/D.17.2019.tde-12082019-104533.