

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFORMÁTICA E GESTÃO DO**  
**CONHECIMENTO**

**CARLOS ALBERTO SANCHES**

**APRENDIZADO DE MÁQUINA E DISPOSITIVO VESTÍVEL NA IDENTIFICAÇÃO**  
**DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA COVID-19 UTILIZANDO A VARIABILIDADE**  
**DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

**SÃO PAULO**

**2024**

**CARLOS ALBERTO SANCHES**

**APRENDIZADO DE MÁQUINA E DISPOSITIVO VESTÍVEL NA IDENTIFICAÇÃO  
DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA COVID-19 UTILIZANDO A VARIABILIDADE  
DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Informática e Gestão do Conhecimento (PPGI) da  
Universidade Nove de Julho – UNINOVE, como  
requisito parcial à obtenção do título de Doutor em  
Informática e Gestão do Conhecimento.

Prof. Orientador: Dr. André F. H. Librantz  
Prof. Coorientador: Dr. Peterson A. Belan

Ano de ingresso: 2021

São Paulo  
2024

Sanches, Carlos Alberto.

Aprendizado de máquina e dispositivo vestível na identificação dos diferentes estágios da COVID-19 utilizando a variabilidade da frequência cardíaca. / Carlos Alberto Sanches. 2024.  
151 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2024.

Orientador (a): Prof. Dr. André Felipe Henriques Librantz.

1. Aprendizado de máquina. 2. Coronavírus. 3. COVID-19. 4. Dispositivos vestíveis. 5. Oxímetro. 6. SARS-CoV-2. 7. VFC. 8. Variabilidade da frequência cardíaca.

I. Librantz, André Felipe Henriques. II. Título.

CDU 004

**PARECER – EXAME DE DEFESA**

Parecer da Comissão Examinadora designada para o exame de defesa do Programa de Pós-Graduação em Informática e Gestão do Conhecimento a qual se submeteu o aluno Carlos Alberto Sanches.

Tendo examinado o trabalho apresentado para obtenção do título de “Doutor em Informática e Gestão do Conhecimento”, com Tese intitulada “APRENDIZADO DE MÁQUINA E DISPOSITIVO VESTÍVEL NA IDENTIFICAÇÃO DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA COVID-19 UTILIZANDO A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA”, a Comissão Examinadora considerou o trabalho:

( ☒ ) **Aprovado** ( ) **Aprovado condicionalmente**  
( ) **Reprovado com direito a novo exame** ( ) **Reprovado**

**EXAMINADORES**

Prof. Dr. André Felipe Henriques Librantz - Uninove (Orientador)

\_\_\_\_\_

Profa. Dra. Luciana Maria Malosa Sampaio - PPGCR/UNINOVE (Membro Externo)

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Federico Aletti - UNIFESP (Membro Externo)

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Peterson Adriano Belan - Uninove (Membro Interno)

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Sidnei Alves de Araújo - Uninove (Membro Interno)

\_\_\_\_\_

São Paulo, 27 de fevereiro de 2024



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu Orientador, Prof. Dr. André Felipe Henriques Librantz, e ao meu Coorientador, Prof. Dr. Peterson Adriano Belan, pela orientação incansável, valiosos ensinamentos e apoio fundamental durante todo meu doutorado.

À Profa. Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio pela inestimável contribuição nas questões de Ciências Fisiológicas, sem as quais não seria possível a conclusão deste trabalho.

Aos meus colegas de programa, pelas discussões frutíferas que permitiram ampliar minha compreensão sobre modelagem e otimização computacional.

À Universidade Nove de Julho - UNINOVE, pela bolsa integral concedida, a qual me permitiu concentrar plenamente em minha pesquisa e explorar novos horizontes.

Ao Programa de Pós-Graduação em Informática e Gestão do Conhecimento - PPGI, cuja infraestrutura e recursos disponibilizados foram fundamentais para o progresso deste trabalho.

Ao Mestre Paulo Henrique Leite Souza e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – PPGCR, pela gentileza da disponibilização de dados fisiológicos, que muito contribuíram para este trabalho.

Por fim, estendo meus mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que estiveram ao meu lado, apoiando e incentivando-me.

## RESUMO

A pandemia de COVID-19 exigiu esforços multidisciplinares em seu combate, incluindo o desenvolvimento e distribuição de testes diagnósticos e vacinas. Em 2023, a pandemia de COVID-19 continuou a representar uma ameaça à saúde pública global, com milhões de pessoas infectadas e milhares de óbitos, além de um grande número de indivíduos afetados pela síndrome da COVID longa. Os testes em massa, embora eficazes, permanecem complexos e demorados. Estudos recentes têm explorado a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a COVID-19, utilizando dados fisiológicos para avaliar retrospectivamente a saúde dos indivíduos. Motivado pela crescente popularidade de dispositivos pessoais, como relógios e pulseiras inteligentes, que monitoram dados fisiológicos, este estudo investigou a viabilidade de utilizar esses dispositivos para diagnóstico da COVID-19 em tempo real. Técnicas de aprendizado de máquina foram empregadas para identificar padrões nos índices da VFC para indivíduos saudáveis, positivos para COVID-19 e aqueles com síndrome da COVID longa. Diversos algoritmos foram analisados e testados, e a árvore de decisão foi selecionada como o algoritmo principal, alcançando uma precisão média geral de 77%, melhorando para 96,7%, quando informações sobre infecções recentes por COVID-19 estavam disponíveis. Um oxímetro automatizado foi desenvolvido para coletar e transmitir dados da VFC para processamento em um servidor remoto. Um sistema de monitoramento em tempo real via WEB foi projetado para fornecer diagnósticos imediatos com base nas leituras do oxímetro. Este trabalho é o primeiro a oferecer avaliação e indicação em tempo real do estado de saúde relacionado à infecção por COVID-19 utilizando dados fisiológicos. Além disso, ele apresenta outra abordagem inovadora ao oferecer, pela primeira vez, um diagnóstico da síndrome da COVID longa, não baseado em exames clínicos. O diagnóstico em tempo real pode ajudar a prevenir a propagação da doença e monitorar a sua progressão em indivíduos com maior risco de complicações.

**Palavras-chave:** Aprendizado de máquina, Coronavírus, COVID-19, Dispositivos vestíveis, Oxímetro, SARS-CoV-2, VFC, Variabilidade da frequência cardíaca.

## **ABSTRACT**

The COVID-19 pandemic has required multidisciplinary efforts in its combat, including the development and distribution of diagnostic tests and vaccines. In 2023, the COVID-19 pandemic continued to pose a threat to global public health, with millions of people infected and thousands of deaths, in addition to a large number of individuals affected by long COVID syndrome. Although effective, mass testing remains complex and time-consuming. Recent studies have explored the relationship between heart rate variability (HRV) and COVID-19, using physiological data to retrospectively assess individual health. Motivated by the growing popularity of personal devices, such as smartwatches and smart bracelets, that monitor physiological data, this study investigated the feasibility of using these devices for real-time diagnosis of COVID-19. Machine learning techniques were employed to identify patterns in HRV indices for healthy individuals, COVID-positive individuals, and those with long COVID syndrome. Several algorithms were analyzed and tested, and the decision tree was selected as the main algorithm, achieving an overall average accuracy of 77%, improving to 96,7%, when information on recent COVID-19 infections were available. An automated oximeter was developed to collect and transmit HRV data for processing on a remote server. A web-based real-time monitoring system was designed to provide immediate diagnoses based on oximeter readings. This work is the first to offer real-time assessment and indication of the health status related to COVID-19 infection using physiological data. Furthermore, it introduces another innovative approach by providing, for the first time, a diagnosis of long COVID syndrome not based on clinical examinations. Real-time diagnosis can help prevent the spread of the disease and monitor its progression in individuals at higher risk of complications.

**Key words:** Coronavirus, COVID-19, HRV, Heart rate variability, Machine learning, Oximeter, SARS-CoV-2, Wearable devices.

## Lista de Siglas

AUC – *Area Under Curve* (Área sob a curva)

BD – Banco de dados

BPM – Batimentos por minuto

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CSV – *Comma-Separated Values* (Valores separados por vírgula)

DP – Desvio padrão

ECG – Eletrocardiograma

HRV – *Heart Rate Variability* (Variabilidade da frequência cardíaca)

IgG – imunoglobulina G

IgM – imunoglobulina M

IMC – Índice de massa corporal

ms<sup>2</sup> – milissegundos ao quadrado

ML – *Machine Learn*

MySQL – *Structured Query Language* (linguagem de consulta estruturada)

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

SDNN – *Standard Deviation of Normal-Normal interbeat interval* (Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais)

RMSSD – *Root Mean Square of the Successive Differences* (Raiz quadrada das médias quadráticas das diferenças dos intervalos R-R sucessivos)

RT-PCR – *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (Reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa)

PHP – *Hypertext Preprocessor* (Pré-processador de Hipertexto)

PNN50 – *Percentage of successive NN intervals longer than 50 milliseconds* (Porcentagem de diferenças entre intervalos RR consecutivos maiores que 50 ms)

PPG – *Photoplethysmograph* (fotopletismografia)

PSD – *Power Spectral Density* (Densidade de potência espectral)

RR – Refere ao intervalo entre dois complexos R consecutivos

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SpO<sub>2</sub> – *Peripheral oxygen saturation* (Saturação periférica do oxigênio)

UTI – Unidade de terapia intensiva

WEB – *World Wide Web* (Rede mundial de computadores)

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – COVID-19 no Brasil em 2023: Casos e óbitos por semana .....	15
<b>Figura 2</b> – VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca, medida por ECG .....	27
<b>Figura 3</b> – Complexo P, QRS, T obtido através de ECG.....	28
<b>Figura 4</b> – Posição correta dos eletrodos para medida de ECG de 12 derivações .....	28
<b>Figura 5</b> – Sensor de batimentos cardíacos, utilizando técnica PPG .....	30
<b>Figura 6</b> – Dados brutos de um sinal PPG .....	31
<b>Figura 7</b> – Sinal PPG.....	31
<b>Figura 8</b> – Alteração da forma do sinal PPG de acordo com ponto de coleta e envelhecimento .....	32
<b>Figura 9</b> – Detecção de picos em sinais PPG.....	34
<b>Figura 10</b> – Visão panorâmica da taxonomia do aprendizado de máquina .....	35
<b>Figura 11</b> – Exemplo de algoritmo de árvore de decisão do scikit-learn para Python .....	38
<b>Figura 12</b> – Visão geral do processo – Algoritmo Random Forest.....	40
<b>Figura 13</b> – Exemplo simplificado do modelo Random Forest.....	41
<b>Figura 14</b> – Exemplo do algoritmo SVM .....	43
<b>Figura 15</b> – Exemplo de representação gráfica do Naive Bayes com duas classes .....	45
<b>Figura 16</b> – Exemplo de representação gráfica do algoritmo KNN.....	47
<b>Figura 17</b> – Redes Neurais - a: Visualização da distribuição de Classes. b: Fronteira de decisão .....	50
<b>Figura 18</b> – Regressão logística .....	52
<b>Figura 19</b> – Fronteiras de decisão do <i>Bagging</i> para classificação de espécies de flores Iris .....	54
<b>Figura 20</b> – Exemplo de progresso na precisão: <i>Gradient Boosting</i> .....	56
<b>Figura 21</b> – <i>Stacking</i> : modelos versus dados reais.....	58
<b>Figura 22</b> – Diagrama macro das etapas da pesquisa .....	73
<b>Figura 23</b> – Intervalos RR com presença de <i>outliers</i> – captura de tela do software Kubios .....	75
<b>Figura 24</b> – Intervalos RR após filtro dos <i>outliers</i> – captura de tela do software Kubios .....	76
<b>Figura 25</b> – <i>Power Spectral Density</i> para as bandas de VLF, LF e HF .....	81
<b>Figura 26</b> – Gráfico de Poincaré .....	83
<b>Figura 27</b> – Exemplo de distribuição de dados numéricos com <i>bloxplot</i> .....	85
<b>Figura 28</b> – Aplicação de Classificação MATLAB.....	87
<b>Figura 29</b> – Matriz de confusão - MATLAB.....	89
<b>Figura 30</b> – Curva ROC – MATLAB .....	91
<b>Figura 31</b> – Gráfico de dispersão – MATLAB .....	92
<b>Figura 32</b> – Fluxograma macro do processo.....	93
<b>Figura 33</b> – Fluxograma das principais etapas realizadas pelo oxímetro .....	95
<b>Figura 34</b> – Sinal PPG - a: Modos de medição sinal. b: Formação da onda do sinal do PPG.....	97
<b>Figura 35</b> – Sinal PPG original .....	98
<b>Figura 36</b> – Sinal PPG invertido em 180 graus.....	99
<b>Figura 37</b> – Exemplo de leitura com 1 minuto .....	102
<b>Figura 38</b> – Concatenação dos dois intervalos de 1 minuto, inversão e normalização dos dados.....	102
<b>Figura 39</b> – Dados filtrados – filtro passa banda Butterworth.....	103
<b>Figura 40</b> – Detecção dos picos RR.....	104
<b>Figura 41</b> – Processamento dos sinais até apresentação do resultado .....	105
<b>Figura 42</b> – Variação nos índices da VFC empregados, entre os 3 grupos de participantes .....	108
<b>Figura 43</b> – Matriz de confusão modelo Ensemble otimizado .....	111
<b>Figura 44</b> – Gráfico de dispersão HF versus LF .....	111
<b>Figura 45</b> – Gráfico de dispersão SDNN versus RMSSD .....	112
<b>Figura 46</b> – Matriz de confusão modelo em Python sem a variável Covidrecent .....	115
<b>Figura 47</b> – Matriz de confusão modelo em Python utilizando a variável Covidrecent.....	116

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Variação dos índices da VFC para o sexo feminino em função da idade .....	26
<b>Tabela 2</b> – Variação dos índices da VFC para o sexo masculino em função da idade .....	26
<b>Tabela 3</b> – Principais características dos indivíduos incluídos no estudo.....	77
<b>Tabela 4</b> – Presença de sintomas nos pacientes com síndrome da COVID longa .....	77
<b>Tabela 5</b> – Exemplo de uma medida de 1 minuto coletada e salva no BD .....	101
<b>Tabela 6</b> – Métricas da VFC extraídas pela biblioteca <i>HeartPy</i> .....	104
<b>Tabela 7</b> – Dados extraídos e coletados dos participantes .....	106
<b>Tabela 8</b> – Índices da VFC utilizados nas ferramentas de ML .....	107
<b>Tabela 9</b> – Testes estatísticos Kruskal-Wallis e Mann-Whitney .....	108
<b>Tabela 10</b> – Resultado do modelo de classificação do MATLAB.....	109
<b>Tabela 11</b> – Otimização dos modelos .....	110
<b>Tabela 12</b> – Resultado do modelo de classificação do MATLAB com a variável Covidrecent.....	113
<b>Tabela 13</b> – Otimização dos modelos com a variável Covidrecent .....	113
<b>Tabela 14</b> – Precisão, Recall, F1 Score e Acurácia, para o algoritmo Árvore de decisão sem a variável Covidrecent.....	116
<b>Tabela 15</b> – Precisão, Recall, F1 Score e Acurácia, para o algoritmo Árvore de decisão com a utilização da variável Covidrecent.....	117

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1</b> – Principais índices no domínio do tempo da VFC .....	24
<b>Quadro 2</b> – Principais índices no domínio da frequência da VFC .....	24
<b>Quadro 3</b> – Trabalhos que utilizaram dispositivos vestíveis relacionado a variação da VFC e COVID-19 .....	66
<b>Quadro 4</b> – Trabalhos que relacionaram a variação de índices da VFC com COVID longa .....	71
<b>Quadro 5</b> – Índices da VFC no domínio do tempo .....	78
<b>Quadro 6</b> – Índices da VFC no domínio da frequência .....	80
<b>Quadro 7</b> – Índices da VFC, métodos não lineares .....	82
<b>Quadro 8</b> – Índices extraídos e coletados dos participantes .....	83
<b>Quadro 9</b> – Exemplo de resultado da aplicação Classificação – MATLAB .....	88
<b>Quadro 10</b> – Estrutura da tabela “freCardiaca”, dados brutos dos oxímetros .....	96
<b>Quadro 11</b> – Estrutura da tabela “HRV”, dados da VFC extraídos do sinal PPG.....	96
<b>Quadro 12</b> – Ferramentas para extração de métricas da VFC .....	100

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	14
1.1	Problema e Lacuna de Pesquisa .....	15
1.2	Objetivos Geral e Específicos .....	17
1.3	Justificativa da Pesquisa .....	18
1.4	Organização do Trabalho .....	19
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	19
2.1	Coronavírus .....	19
2.2	Variabilidade da Frequência Cardíaca - VFC .....	23
2.3	Eletrocardiograma – ECG .....	27
2.4	Dispositivos vestíveis .....	29
2.5	Fotopletismografia .....	30
2.6	Detectores de pico de sinais PPG .....	33
2.7	Aprendizado de máquina .....	34
2.7.1	Árvores de decisão .....	37
2.7.2	Floresta Aleatória .....	39
2.7.3	Máquina de Vetores de Suporte .....	42
2.7.4	Naive Bayes .....	44
2.7.5	KNN – K Nearest Neighbors .....	46
2.7.6	Redes Neurais Artificiais .....	48
2.7.7	Regressão Logística .....	51
2.7.8	Ensemble .....	52
2.8	Trabalhos correlatos .....	60
2.8.1	Variabilidade da Frequência Cardíaca, dispositivos vestíveis e COVID-19 .....	60
2.8.2	Variabilidade da Frequência Cardíaca e COVID Longa .....	67
3	METODOLOGIA .....	72
3.1	Caracterização metodológica .....	72
3.2	Materiais e métodos .....	72
3.2.1	Dados utilizados .....	73
3.2.2	Identificação e remoção de outliers nos dados brutos dos participantes infectados .....	74
3.2.3	Tamanho e Características das Amostras .....	77
3.2.4	Extração dos dados da VFC .....	78
3.2.5	Algoritmos e Treinamento .....	86
3.2.6	Exportando modelo do MATLAB para Python .....	93
3.3	Sistema de coleta e análise .....	93
3.3.1	Oxímetro de dedo .....	94



3.3.2	Banco de dados .....	95
3.3.3	Pré-Processamento dos dados .....	96
3.3.4	Filtragem e extração das métricas da VFC .....	101
3.3.5	Sequência de processamento do sinal .....	105
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	106
4.1	Discussão .....	118
4.2	Trabalho resultante desta tese .....	121
5	CONCLUSÃO .....	122
5.1	Contribuições .....	123
5.2	Aplicações práticas .....	123
5.3	Limitações.....	124
5.4	Continuidade da Pesquisa .....	125
	REFERÊNCIAS.....	126
	APÊNDICES.....	143
	Apêndice A – Artigo publicado .....	143
	Apêndice B – Código em Python para aplicação do filtro para <i>outliers</i> .....	144
	Apêndice C – Código Python para extração dos índices da VFC.....	145
	Apêndice D – Código em Python para treinamento do algoritmo .....	147
	Apêndice E – Construção do oxímetro .....	148

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, desencadeada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), emergiu como um desafio global, trazendo consigo consequências significativas para os sistemas de saúde, a vida humana e a economia global durante os anos de 2021 e 2022 (CHAVDA *et al.*, 2022). Esta pandemia continua a exercer um impacto marcante na área da saúde, estendendo-se para além desses anos iniciais e ainda persistindo com suas ramificações, com a introdução da chamada COVID longa.

Mesmo após a recuperação da COVID-19 aguda, uma quantidade significativa de pacientes continuam apresentando sintomas de natureza física, psicológica e/ou cognitiva (CALLARD; PEREGO, 2021; CROOK *et al.*, 2021). A Organização Mundial de Saúde – OMS, define pós-COVID-19 ou COVID longa como; a condição que ocorre em pessoas com histórico de infecção confirmada por SARS-CoV-2, em geral três meses após o início da COVID-19 com sintomas e que duram pelo menos dois meses, e que não podem ser explicados por nenhuma outra doença (SORIANO *et al.*, 2022).

Os métodos convencionais de detecção da infecção incluem procedimentos como o RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction ou Reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa), que coleta secreções do nariz ou boca, testes de antígenos que requerem amostras de secreção e os testes sorológicos que exigem punção venosa, normalmente no dedo, para coleta de sangue. O RT-PCR e os testes de antígenos fornecem informações sobre a presença ativa do vírus (infectado ou não), e o teste sorológico indica também se o indivíduo foi previamente infectado e desenvolveu resposta imunológica.

Com o uso crescente de dispositivos vestíveis que coletam diversas informações fisiológicas (GUK *et al.*, 2019), pesquisadores têm investigado a possibilidade de diagnosticar entre os estágios infectado e saudável da COVID-19, por meio da análise de variações de alguns dados fisiológicos. Porém quase a totalidade limitando-se a avaliações retrospectiva da saúde do indivíduo. Coletando os dados, processando e comparando com testes RT-PCR ou sorológicos, para ao final indicar se a alteração do(s) dado(s) fisiológicos avaliados, correspondeu ou não ao período de infecção informado pelos exames laboratoriais.

Um dado fisiológico utilizado em vários estudos para identificar infectados e saudáveis, bem como a presença de COVID longa, é a variabilidade da frequência cardíaca - VFC. De coleta fácil e não invasiva, a VFC pode ser medida por dispositivos simples, como oxímetros comerciais, além de relógios e anéis inteligentes. E por meio de técnicas de

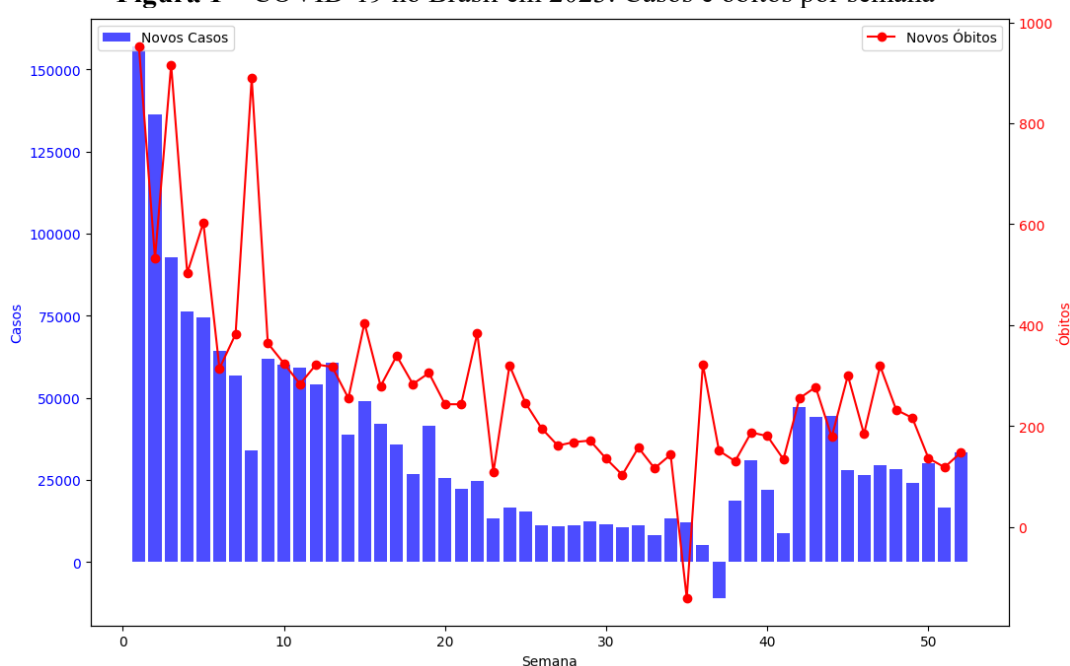
aprendizado de máquina, é possível treinar algoritmos para identificar os estágios da COVID-19 nos indivíduos.

### 1.1 Problema e Lacuna de Pesquisa

A pandemia de COVID-19, reconhecida em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como emergência de saúde pública de importância internacional, ceifou a vida de milhões de indivíduos, além de provocar em outros milhões a experiência de sintomas adversos, mesmo após o final de sua infecção.

Apesar de a parte mais dramática da pandemia estar superada, os números atuais de infectados e óbitos mostram que a COVID-19 não foi extinta. Apenas durante o ano de 2023, foram registradas no mundo, 69.188.253 novas infecções, com 314.872 óbitos (WHO, 2024). Neste mesmo período no Brasil, foram registrados 1.879.583 novos casos, com 14.785 óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). A Figura 1 mostra a evolução do número de casos e óbitos semanais no ano de 2023 no Brasil.

**Figura 1** – COVID-19 no Brasil em 2023: Casos e óbitos por semana<sup>1 2</sup>



Fonte: Autor (2024)

<sup>1</sup> A variação negativa na quantidade de obtidos na semana 35 e na quantidade de casos na semana 37, apresentados na Figura 1, reflete exatamente os valores obtidos junto ao Ministério da Saúde, e podem representar ajustes entre as semanas.

<sup>2</sup> As escalas de casos e óbitos na Figura 1 são distintas. A escala dos casos (cor azul) varia de 0 a 150.000 casos por semana, enquanto que a escala de óbitos (cor vermelha) varia de 0 a 1.000 óbitos por semana.

Outro problema é o efeito da COVID longa, em que o indivíduo apresenta sintomas por um longo período após a recuperação da infecção, esses sintomas podem ser físicos, neurológicos e/ou cognitivos, com intensidades variadas e individualizadas.

A COVID-19 longa é uma doença comumente debilitante que se manifesta em, pelo menos, 10% dos infectados por SARS-CoV-2. Estima-se que, pelo menos, 65 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas pela COVID-19 longa, com o número de casos aumentando diariamente, e as opções de diagnóstico e tratamento disponíveis, no momento atual, são consideradas insuficientes (DAVIS *et al.*, 2023).

Atualmente, os métodos mais comuns para definir se uma pessoa está infectada ou não incluem o RT-PCR, teste de antígeno e testes sorológicos. Contudo, a disponibilização destes testes em massa para a população não é simples, envolvendo questões complexas de produção, logística e custos, além desses testes não serem úteis para o caso da COVID longa. Os principais problemas dos métodos atuais para diagnóstico no contexto da COVID incluem; O tempo de resposta que varia de acordo com o tipo de teste, variando de 15 minutos até 48 horas; A precisão dos resultados, que está diretamente relacionada ao custo e ao tempo de resposta de cada teste; Os custos diretos para o paciente ou para o sistema de saúde; E o acompanhamento da evolução da doença que exige mais recursos financeiros e de tempo. O RT-PCR e o antígeno informam somente sobre a presença ativa do vírus, já o sorológico pode informar também se houve infecção prévia e desenvolvimento da resposta imunológica. No entanto, nenhum deles indica a possibilidade da presença da síndrome da COVID longa.

Por outro lado, a difusão de dispositivos vestíveis que coletam informações fisiológicas dos indivíduos cresce a cada ano (SENEVIRATNE *et al.*, 2017), estes dados após o devido tratamento, permitem analisar uma série de alterações no indivíduo, incluindo seu estado geral de saúde (IQBAL *et al.*, 2021).

Alguns pesquisadores (GADALETA *et al.*, 2021; MASON *et al.*, 2022; MISHRA *et al.*, 2020; NATARAJAN; SU; HENEGHAN, 2020; QUER *et al.*, 2021; SHANDHI *et al.*, 2022; SMARR *et al.*, 2020), utilizaram essas informações para diagnosticar indivíduos infectados pela COVID-19, sendo que em parte destes estudos, foi possível prever com antecedência a aparição de qualquer sintoma, a infecção por essa doença (MASON *et al.*, 2022; MISHRA *et al.*, 2020). Porém, em geral essas pesquisas realizaram apenas análises retrospectivas, nas quais os dados foram coletados, processados e, posteriormente, comparados às condições vividas pelo indivíduo, comparando seu resultado com testes laboratoriais. Além disso, os estudos variaram em quais dados fisiológicos deveriam ser analisados, como temperatura da pele, taxa de respiração, frequência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca, entre outros.

A maioria dos estudos anteriores utilizou métodos estatísticos para conectar as variações nos índices da VFC à infecção por COVID-19. No entanto, quando se trata dos estudos sobre COVID longa, quase todos seguiram a mesma abordagem estatística. Isso reafirma a condição retrospectiva destes estudos e levanta questões sobre as limitações na capacidade preditiva desses métodos. A predominância do uso de métodos estatísticos nessas pesquisas indica uma lacuna para utilização de algoritmos de aprendizado de máquina, especialmente quando se trata de processar grandes volumes de dados fisiológicos em tempo real e explorar padrões mais complexos nesses dados.

Até o momento, não há registros de estudos que tenham abordado análises em tempo real dos dados fisiológicos para fornecer estimativas imediatas sobre a saúde do indivíduo relacionada à COVID-19, incluindo a predição imediata da probabilidade de estar saudável, infectado pela COVID-19 ou sofrendo da síndrome da COVID longa. Deste modo, esta pesquisa é pioneira nesse sentido e preenche uma lacuna no campo dos biomarcadores e algoritmos utilizados para o monitoramento da saúde relacionada à COVID-19.

Diante desse cenário, de que forma a combinação de dispositivos vestíveis e técnicas de aprendizado de máquina pode ser empregada para aprimorar o diagnóstico, acompanhamento e monitoramento da COVID-19, utilizando dados da VFC?

## **1.2 Objetivos Geral e Específicos**

Neste estudo, tem-se o intuito de investigar o uso de técnicas de *machine learning* em conjunto com tecnologias de dispositivos vestíveis no auxílio ao diagnóstico e monitoramento da COVID-19, e apresentar de forma instantânea a probabilidade de o indivíduo estar saudável, infectado pela COVID-19, ou acometido pela síndrome da COVID longa, com base na aquisição de dados da VFC.

Para tanto, os seguintes objetivos específicos são buscados:

- Aplicar o aprendizado de máquina para estudar, testar, treinar e ajustar diferentes algoritmos no diagnóstico dos estágios: Saudável, COVID+ e COVID longa, baseado em dados da VFC provenientes de estudos que já coletaram essas informações;

- Criar um equipamento vestível capaz de capturar os dados de batimentos cardíacos, enviar a um servidor e nele realizar o tratamento e a tradução de tais dados em índices da VFC de maneira on-line;
- Aplicar o algoritmo para análise dos dados e apresentar, de forma instantânea, a probabilidade de o indivíduo sob teste estar: saudável, infectado pela COVID-19 ou acometido pela COVID longa.

### **1.3 Justificativa da Pesquisa**

Um dos desafios no enfrentamento da COVID é assegurar diagnósticos precisos e oportunos da doença. Embora os testes laboratoriais tradicionais, como o RT-PCR, sejam amplamente reconhecidos por sua confiabilidade, frequentemente enfrentam limitações de tempo e custo, os testes sorológicos são uma opção mais barata que o RT-PCR, mas demanda a visita a um laboratório para coleta do material. Por outro lado, os testes de antígenos disponíveis inclusive em farmácias, representam uma alternativa acessível, mas ainda exigem recursos financeiros e de tempo, muitas vezes resultando em diagnósticos tardios. Além disso, esses testes variam na sua precisão, quanto mais barato e mais rápidos, menos precisos, e todos são incapazes de diagnosticar a síndrome da COVID longa, além de dependerem da presença de sintomas para que as pessoas busquem a testagem, o que não é eficaz para aqueles que são assintomáticos ou pré-sintomáticos.

Para permitir uma resposta em tempo real do indivíduo sob teste, é necessário que o equipamento vestível transmita de forma on-line os sinais medidos para um servidor, onde os dados são processados e o algoritmo treinado é aplicado. No entanto, os equipamentos comerciais atuais não possuem essa funcionalidade. Tal ausência, sem qualquer outra consideração, torna esses equipamentos inadequados para os objetivos deste trabalho. Portanto, foi desenvolvido um oxímetro com essa capacidade.

Este trabalho apresenta uma abordagem inovadora, ao buscar fornecer a indicação para infecção pela COVID-19 e o acometimento da síndrome da COVID longa em tempo real, ao mesmo tempo em que oferece um método contínuo de monitoramento da progressão da doença, por meio de dispositivos vestíveis, sendo um aliado na superação das limitações dos métodos de diagnóstico convencionais e no atendimento das necessidades de diagnóstico mais ágeis e abrangentes no enfrentamento da pandemia.

## 1.4 Organização do Trabalho

Este trabalho apresenta no primeiro capítulo a introdução com o problema e as lacunas de pesquisa, como também os objetivos e a justificativa da pesquisa.

No segundo capítulo é apresentada a revisão da literatura, por meio de conceitos de variados autores, acerca de trabalhos correlatos encontrados.

O terceiro capítulo contempla a caracterização da pesquisa, bem como os materiais e métodos utilizados.

No quarto capítulo, os resultados são apresentados juntamente com a discussão e trabalhos resultantes dessa tese. No quinto capítulo é apresentada a conclusão, seguida pelas contribuições, limitações e sugestões para continuidade dessa pesquisa .

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Coronavírus

A primeira descrição de coronavírus humano foi publicada em 1965 (MAHASE, 2020). Eles receberam esse nome por estarem envelopados por proteínas que formam uma estrutura típica similar à forma de uma coroa, quando vistas por microscópios eletrônicos, daí seu nome derivado da palavra latina corona, que significa coroa (PYRC; BERKHOUT; VAN DER HOEK, 2007).

Os coronavírus foram considerados patógenos relativamente inofensivos até meados de 2002, quando a síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov) foi identificada na população humana, na China (DROSTEN *et al.*, 2003).

Em 2003, evidências de infecção viral por diferentes tipos de coronavírus foram detectadas em alguns animais e em humanos que trabalhavam no mercado de Guangdong, na China (GUAN *et al.*, 2003). Martina *et al.* (2003) apontaram, também em 2003, que furões (*Mustela furo*) e gatos domésticos (*Felis domesticus*) eram suscetíveis à infecção pelo coronavírus, e observaram que a facilidade da infecção com o vírus nesses dois carnívoros, distantemente relacionados, indicava que o reservatório desse patógeno poderia envolver uma variedade de espécies animais.

Em 2005, alguns trabalhos concluíram que os morcegos seriam os principais portadores e reservatórios de uma vasta gama de vírus, incluindo o coronavírus (LAU *et al.*, 2005; LI *et al.*, 2005). Sui *et al.* (2008) publicaram um trabalho no qual indicaram que as variantes de SARS-like-CoVs, que circulavam entre morcegos, poderiam cruzar novamente a barreira das

espécies, e que a diversidade da gama de hospedeiros e as pressões imunológicas variantes dentro do reservatório natural continuariam a impulsionar a evolução do SARS-CoV.

Recentemente, o vírus desenvolveu a capacidade de iniciar uma epidemia ao se adaptar aos humanos, por meio de transmissão zoonótica (AHMAD *et al.*, 2020; MALIK *et al.*, 2020; TIWARI *et al.*, 2020). E, em março de 2020, a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), devido à expansão logarítmica global dos casos, resultando em morbidade e mortalidade consideráveis (BANDYOPADHYAY *et al.*, 2020). Embora o sistema respiratório seja predominantemente afetado, disfunções de múltiplos órgãos, incluindo lesões cardíacas, têm sido amplamente relatadas (JUNARTA; RILEY; PAVRI, 2021; KAKODKAR; KAKA; BAIG, 2020).

Da perspectiva de manifestação da doença, as infecções assintomáticas para a COVID-19 têm sido largamente descritas (HU *et al.*, 2020; SAH *et al.*, 2021). Com isso, os testes de diagnósticos desempenham um papel fundamental na mitigação e contenção de tal doença, permitindo a quarentena dos infectados (DA SILVA *et al.*, 2020; MATTHEWS *et al.*, 2020). Um método de detecção, para ser aceito como teste de diagnóstico, deve satisfazer alguns requisitos, dentre eles: limite de detecção suficientemente baixo, alta seletividade, sensibilidade e precisão (FILCHAKOVA *et al.*, 2022).

As técnicas atuais de testes para identificação da infecção pela COVID-19 são classificadas em três grupos gerais, a saber: teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT – *Nucleic Acid Amplification Tests*) ou testes moleculares, testes que detectam proteínas específicas presentes na superfície do vírus e testes sorológicos, também conhecidos como testes baseados em anticorpos (HASSANI NEJAD; FATEMI; RANAEI SIADAT, 2022).

Os testes de NAAT detectam o material genético do vírus, a partir do DNA (CHEN *et al.*, 2020). Para isso, é coletada uma amostra de secreção do nariz ou da boca do indivíduo. Os testes de antígeno, baseiam-se na descoberta de um componente imunogênico específico, tipicamente uma proteína ou molécula que seja único e parte integrante do patógeno ou de outra entidade biológica (S. PAVIA; M. PLUMMER, 2021). Os testes sorológicos, por sua vez, verificam a resposta imunológica do corpo em relação ao vírus. Para isso, é coletada uma amostra de sangue, geralmente por punção venosa no dedo. Essa amostra é utilizada na aplicação da técnica de imunocromatografia, que detecta a presença de anticorpos contra o vírus. Os anticorpos IgM são produzidos logo no início da infecção, enquanto que os IgG são produzidos mais tarde. Os anticorpos IgM indicam uma infecção recente, enquanto que os IgG indicam uma infecção passada (CHOE *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2021). Em todas situações é



necessária uma coleta de amostra do tipo invasiva, e normalmente é necessário o deslocamento até uma unidade de saúde.

Com relação à precisão dos diagnósticos de infecção pela COVID-19, o método RT-PCR é considerado o padrão ouro para estabelecer tal diagnóstico, devido à alta sensibilidade e precisão (OLIVEIRA *et al.*, 2023). Entretanto, sua sensibilidade é reduzida com o passar do tempo, havendo uma sensibilidade clínica maior que 90% durante os primeiros 5 dias, após o início dos sintomas, que é reduzida para 70% entre os dias 9 e 11, chegando a 30% no 21º dia, após o início dos sintomas (MILLER *et al.*, 2020).

Na revisão sistemática conduzida por Tapari *et al.* (2022) os autores identificaram que os testes antígenos que utilizam amostras nasofaríngeas apresentam melhor desempenho do que aqueles com saliva da garganta (72% versus 40%). Além disso, os testes antígenos rápidos apresentam maior sensibilidade em pacientes sintomáticos em comparação com pacientes assintomáticos, sugerindo que a carga viral é um parâmetro crucial para eles. Na mesma linha, no estudo de Xie *et al.* (2022) os autores concluíram que os testes antígenos apresentam alta sensibilidade e especificidade nas fases iniciais da infecção, especialmente quando a carga viral é elevada.

Chen *et al.* (2021) analisaram o desempenho dos diagnósticos de testes de anticorpos, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, comparando 68 estudos. Seus achados mostraram que os testes realizados 2 semanas após o início dos sintomas apresentaram melhor precisão diagnóstica do que os testes realizados antes disto, e, apesar de considerarem que os testes sorológicos de anticorpos têm um papel suplementar no diagnóstico de COVID-19, eles consideram que a capacidade desses testes de diagnosticar a COVID-19, no início do curso da doença, é limitada. Na mesma direção, outra revisão sistemática com meta-análise, realizada por Macedo *et al.* (2022) em 45 estudos primários com um total de 13.650 casos, incluindo casos suspeitos, casos confirmados e voluntários saudáveis, concluiu que a sorologia é um grupo de testes com alta acurácia, principalmente depois da segunda semana após a infecção.

Em outra linha de pesquisa relacionada à COVID-19, estudos recentes têm estabelecido uma associação entre reduções na Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e a infecção por essa doença (ALIANI *et al.*, 2023; ARAGÓN-BENEDÍ *et al.*, 2021, 2022; DRURY *et al.*, 2021; MOL *et al.*, 2021; PAN *et al.*, 2021), sendo que em alguns casos, foi possível estabelecer a redução da VFC associada a COVID-19, antes de o início dos sintomas da doença (HIRTEN *et al.*, 2021; RISCH *et al.*, 2022), servindo como biomarcador da infecção. Uma recente revisão sistemática e meta-análise, conduzida por Sanches *et al.* (2023) explorou a eficácia do uso de dispositivos vestíveis na detecção e acompanhamento da COVID-19,

através da análise da VFC, seu resultado indicou que o uso de tais ferramentas, é uma estratégia promissora para o diagnóstico e monitoramento da COVID-19.

Além das implicações da VFC na detecção e monitoramento da COVID-19, é igualmente importante considerar o impacto dessa doença a longo prazo. “COVID longa” é um termo comumente utilizado para descrever a persistência de vários sintomas mesmo após a recuperação microbiológica (RAVEENDRAN; JAYADEVAN; SASHIDHARAN, 2021). Diversas meta-análises observaram que uma proporção considerável dos sobreviventes da COVID-19 apresentava uma variedade de sintomas residuais que duravam semanas, meses ou até mesmo um ano após a infecção por SARS-CoV-2 (ALKODAYMI *et al.*, 2022; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENAS *et al.*, 2021; HAN *et al.*, 2022). Uma revisão sistemática conduzida Kessel *et al.* (2022) indicou que a COVID longa pode surgir mesmo após uma infecção leve ou assintomática por SARS-CoV-2. Os resultados do estudo mostraram que a frequência de sintomas persistentes em pacientes após uma infecção leve varia entre 10% e 35%.

A COVID-19 pode causar danos a vários órgãos, mesmo após a fase aguda da infecção. Essa condição é conhecida como COVID longa, e afeta uma parcela significativa dos pacientes. Devido ao grande número de pessoas afetadas e à alta prevalência de sintomas persistentes, a identificação e o tratamento precoce da COVID longa são essenciais e exigirá uma grande quantidade de tempo e recursos para ajudar os médicos a compreenderem e gerirem as sequelas da COVID-19 longa (CAU *et al.*, 2022; SUBRAMANIAN *et al.*, 2022).

A COVID longa não possui um teste de diagnóstico claro e relatável, e a avaliação da sua prevalência é controversa. O uso de diferentes metodologias e definições para contagem dos casos de COVID longa é, em grande parte, responsável pela variação da presença de COVID longa citada entre os estudos, que varia em menos de 10% a cerca de 60% dos casos de infecção por COVID-19 (ALTMANN *et al.*, 2023).

As diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, sugerem uma abordagem multidisciplinar que abrange a identificação, avaliação e gestão dos efeitos a longo prazo da COVID-19 (NICE, 2023), porém, não apresenta qualquer metodologia de diagnóstico direto, tais como testes de imagem, microbiológicos etc.

Uma revisão sistemática em 28 estudos apontou que pacientes com COVID longa apresentam biomarcadores inflamatórios elevados após a infecção inicial, e que os indivíduos com níveis mais elevados de IL-6 (Interleucina-6), PCR (Proteína C-Reativa) e TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral alfa), após infecção por SARS-CoV-2 por um ou mais meses, tendem a apresentar sintomas de COVID longa (LAI *et al.*, 2023). Havendo uma correlação inversa, entre

os registros de VFC e biomarcadores inflamatórios, incluindo PCR e IL6 (WILLIAMS *et al.*, 2019; YOUNG *et al.*, 2014).

De acordo com Marques *et al.* (2023) pacientes com COVID longa apresentam um desequilíbrio autonômico cardiovascular conhecido como disautonomia, que pode resultar em uma menor VFC em comparação com indivíduos saudáveis. A disautonomia é a condição em que mudanças no funcionamento de um ou mais componentes do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) afetam negativamente a saúde (GOLDSTEIN, 2020), podendo apresentar numerosos sintomas clínicos, tais como: fadiga, pressão arterial instável (*labile blood pressure*), disfunção na variabilidade da frequência cardíaca, aparecimento de impotência, disfunção da bexiga e danos nas funções intestinais (BARIZIEN *et al.*, 2021).

## **2.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca - VFC**

Estudos recentes mostraram que a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é um marcador confiável de vários fatores fisiológicos que modulam o ritmo normal do coração (JOHNSTON *et al.*, 2020; MCCRATY; SHAFFER, 2015; TRIVEDI *et al.*, 2019). A VFC é uma medida não invasiva, objetiva e validada da disfunção do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), fornecendo informações sobre o equilíbrio entre os sistemas nervosos simpático e parassimpático, representado pela variação nos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos consecutivos (RAJENDRA ACHARYA *et al.*, 2006). Enquanto uma alta VFC está associada a boa saúde, alternativamente, uma redução na VFC está relacionada a problemas de saúde (FATISSON; OSWALD; LALONDE, 2016; TIWARI *et al.*, 2021). A relação entre os diferentes índices de VFC e marcadores inflamatórios têm sido amplamente estudada, uma meta-análise de 51 estudos demonstrou que os índices de VFC estão inversamente relacionados aos níveis dos marcadores inflamatórios (WILLIAMS *et al.*, 2019).

As métricas usadas para avaliar a VFC podem ser divididas em lineares e não lineares, dentro das lineares há duas categorias: domínio do tempo e domínio da frequência. Os índices no domínio do tempo quantificam a extensão da VFC observada durante um período de monitoramento, já os valores no domínio da frequência calculam a quantidade absoluta ou relativa de energia do sinal dentro de quatro faixas de frequência (SHAFFER; GINSBERG, 2017), utilizando a transformada rápida de Fourier o intervalo RR é decomposto em uma sequência de componentes oscilatórios.

No domínio do tempo, são analisados índices estatísticos dos intervalos RR, baseados nas séries temporais dos batimentos cardíacos, os principais índices são apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1** – Principais índices no domínio do tempo da VFC

Índice	unidade	descrição sumária
RMSSD	ms	Raiz quadrada média de diferenças sucessivas dos intervalos RR
SDNN	ms	Desvio padrão dos intervalos normais-normais (intervalos RR)
SDSD	ms	Desvio padrão de diferenças sucessivas
pNN50	%	Porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem em mais de 50 ms

Abreviação: ms = milissegundos

Fonte: Autor (2023).

Por sua vez, as medidas no domínio da frequência estimam a distribuição de potência absoluta ou relativa em diferentes faixas de frequência (SHAFFER; GINSBERG, 2017), com os principais índices apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2** – Principais índices no domínio da frequência da VFC

Índices	Unidade	Descrição sumária
VLF	ms <sup>2</sup>	Potência absoluta da banda de frequência muito baixa (0,003–0,04 Hz)
LF	ms <sup>2</sup>	Potência absoluta da banda de baixa frequência (0,04–0,15 Hz)
HF	ms <sup>2</sup>	Potência absoluta da banda de alta frequência (0,15–0,4 Hz)
LF nu	nu	Potência relativa da banda de baixa frequência (0,04–0,15 Hz) em unidades normalizadas
LF %	%	Potência relativa da banda de baixa frequência (0,04–0,15 Hz)
HF nu	nu	Potência relativa da banda de alta frequência (0,15–0,4 Hz) em unidades normalizadas
HF %	%	Potência relativa da banda de alta frequência (0,15–0,4 Hz)
LF/HF	%	Proporção de potência LF-HF

Abreviação: ms<sup>2</sup> : milissegundos ao quadrado; nu: unidades normalizadas; Potência<sup>3</sup>: PSD - Power Spectral Density

Fonte: Autor (2023).

Os valores no domínio da frequência podem ser expressos nas unidades originais (milissegundos ao quadrado) ou convertidos para valores relativos em percentuais, unidades normalizadas (nu) ou para o logaritmo natural (SHAFFER; GINSBERG, 2017), conforme mostra o Quadro 2. O detalhamento desses índices é apresentado na seção 3.2.4

<sup>3</sup> Potência: Neste caso refere-se à "Densidade Espectral de Potência", uma medida de distribuição de energia em diferentes frequências em um sinal, ver seção 3.2.4

Além da análise convencional da VFC no domínio do tempo e da frequência, existem outros métodos baseados na teoria do sistema não linear. As análises não lineares incluem mapas de retorno, como gráficos de Poincaré e análise de escala fractal (PELTOLA, 2012).

Sexo e idade influenciam os índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca para medidas no domínio do tempo e da frequência (BRINTH *et al.*, 2022). Em Bonnemeir *et al.* (2003) foram investigados 166 voluntários saudáveis (81 mulheres e 85 homens, com idades entre 20 e 70 anos) sem evidência de doença cardíaca e encontradas diferenças significativas no domínio do tempo da VFC, entre os subgrupos feminino e masculino, também foi encontraram uma diferença de medidas relacionadas com a idade em ambos os subgrupos. Na mesma linha, Sammito e Böckelmann (2016) examinaram um grupo de 695 indivíduos saudáveis, de diferentes idades e sexos, com eletrocardiogramas de 24 horas de longa duração e observaram uma diminuição consistente nas medidas de VFC com o aumento da idade, bem como uma dependência do sexo nos valores de VFC.

Almeida-Santos *et al.* (2016) realizaram um estudo com 1.743 participantes, com idades entre 40 e 100 anos, de ambos os sexos, funcionalmente ativos e com função cognitiva satisfatória, e descobriram que o índice SDNN diminuía linearmente com a idade e o IMC (índice de massa corporal), e as mulheres tinham valores inferiores aos dos homens. Koenig & Thayer (2016) realizaram uma meta-análise que incluiu 172 estudos, com dados relatados de 63.612 participantes (31.970 mulheres, 31.642 homens) e descobriram que as mulheres apresentaram uma média menor do intervalo RR e desvio padrão dos intervalos RR (SDNN) em comparação com os homens. Esses estudos indicam que os índices da VFC são influenciados por fatores como sexo, idade, sugerindo uma individualização desses índices.

A variação da VFC em função da idade e sexo, foi analisada no estudo conduzido por Voss *et al.* (2015) nele foram registrados, por meio de ECG, de 5 minutos na posição supina a VFC de 1.906 indivíduos saudáveis, sendo 782 mulheres e 1.124 homens, com idades entre 25 e 74 anos, após um período de repouso de 5 a 10 minutos, a partir deste ECG foram extraídos os intervalos RR, que foram inspecionados visualmente para correção e detecção de anormalidades, como arritmias, artefatos ou distúrbios.

Artefatos referem-se a informações indesejadas, distorcidas ou não representativas que surgem durante a aquisição de dados fisiológicos e podem ser provocados por uma variedade de fontes, tais como; interferências externas, movimentos voluntários ou involuntários do paciente durante a coleta, má colocação de sensores ou dispositivos, além de equipamentos defeituosos.

Os índices da VFC extraídos desses intervalos foram comparados entre 5 faixas etárias distintas: 25 a 34, 35 a 44, 45 a 54, 55 a 64 e 65 a 74 anos, tanto para indivíduos do sexo feminino quanto masculino. Para essas comparações, foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelos testes U de Mann-Whitney. Além disso, foi investigada a influência do gênero em cada década de idade, analisando se as diferenças nos índices de VFC induzidas pelo gênero se alteraram com o envelhecimento. Os resultados são apresentados nas Tabelas 1 e 2, que mostram os valores para o sexo feminino e masculino respectivamente (VOSS *et al.*, 2015).

**Tabela 1** – Variação dos índices da VFC para o sexo feminino em função da idade

Grupo	Sexo feminino separadas por décadas					Teste estatístico			
	1	2	3	4	5				
idade	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	KW	U Mann-Whitney		
população	208	259	158	95	62	1vs5	1vs2	2vs3	3vs4
média RR	900 ± 116	903 ± 122	903 ± 109	868 ± 118	873 ± 110	NS	NS	NS	*
SDNN	48,7 ± 19,0	45,4 ± 20,5	36,9 ± 13,8	30,6 ± 12,4	27,8 ± 11,8	****	NS	**	**
RMSSD	42,9 ± 22,8	35,4 ± 18,5	26,3 ± 13,6	21,4 ± 11,9	19,1 ± 11,8	****	*	**	*
pNN50	23 ± 20	16 ± 17	8 ± 12	5 ± 8	4 ± 6	****	**	**	*
LF	184 ± 199	161 ± 177	107 ± 136	57 ± 59	45 ± 56	****	NS	*	**
HF	161 ± 167	121 ± 145	62 ± 83	35 ± 53	29 ± 38	****	**	**	**
P	580 ± 488	566 ± 811	366 ± 343	195 ± 166	188 ± 212	****	NS	*	**
LF%	32 ± 14	31 ± 14	30 ± 15	29 ± 13	26 ± 11	NS	NS	NS	NS
HF%	28 ± 15	23 ± 14	18 ± 12	18 ± 12	17 ± 12	***	*	*	NS
LFnu	54 ± 18	59 ± 19	63 ± 17	64 ± 18	63 ± 19	**	*	NS	NS
HFnu	46 ± 18	41 ± 19	37 ± 17	36 ± 18	37 ± 19	**	*	NS	NS

Os níveis de significância estabelecidos foram:

$p \geq 0,01$ : não significativo - NS;  $p < 0,01$ : significativo no nível \* (menor)

$p < 0,0007$ : significativo no nível \*\* (critério Bonferroni);  $p < 10^{-10}$ : significativo no nível \*\*\* (alto)

$p < 10^{-20}$ : significativo no nível \*\*\*\* (mais alto)

Fonte: Adaptado de Voss *et al.* (2015).

**Tabela 2** – Variação dos índices da VFC para o sexo masculino em função da idade

Grupo	Sexo masculino separados por décadas					Teste estatístico			
	1	2	3	4	5				
idade	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	KW	U Mann-Whitney		
população	330	292	235	183	84	1vs5	1vs2	2vs3	3vs4
média RR	939±129	925±138	923 ± 134	904±123	906±123	NS	NS	NS	NS
SDNN	50,0±20,9	44,6±16,8	36,8±14,6	32,8±14,7	29,6±13,2	****	*	**	*
RMSSD	39,7±19,9	32,0±16,5	23,0±10,9	19,9±11,1	19,1±10,7	****	**	**	*
pNN50	0,20±0,17	0,13±0,15	0,06±0,08	0,04±0,07	0,04±0,07	****	**	****	*
LF	242±325	191 ± 206	113±141	80±103	70±112	****	*	**	**

HF	133±174	89±118	41±49	29±38	22±29	****	**	****	*
P	625±660	500 ± 407	348±345	275±290	241±300	****	NS	**	*
LF%	0,38±0,16	0,38±0,16	0,34±0,15	0,30±0,14	0,29±0,16	**	NS	NS	NS
HF%	0,22±0,13	0,18±0,13	0,13±0,09	0,12±0,11	0,12±0,11	****	**	**	NS
LFnu	0,64±0,17	0,68±0,18	0,72±0,16	0,73±0,16	0,71±0,19	***	*	*	NS
HFnu	0,36±0,17	0,32±0,18	0,28±0,16	0,27±0,16	0,29±0,19	***	*	*	NS

KW: Kruskal-Wallis

Os níveis de significância estabelecidos foram:

$p \geq 0,01$ : não significativo - NS;  $p < 0,01$ : significativo no nível \* (menor)

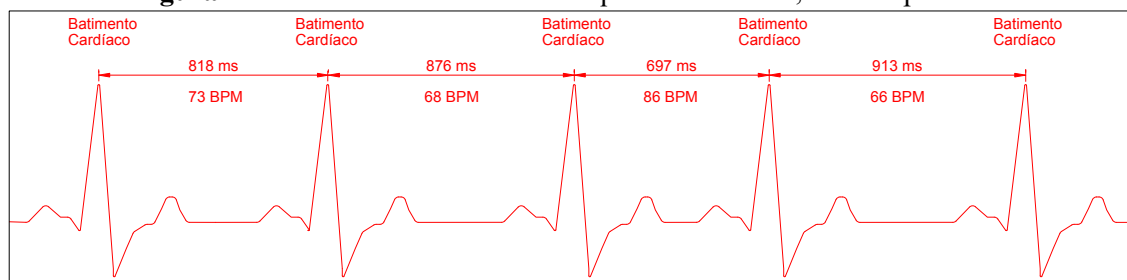
$p < 0,0007$ : significativo no nível \*\* (critério Bonferroni);  $p < 10^{-10}$ : significativo no nível \*\*\* (alto)

$p < 10^{-20}$ : significativo no nível \*\*\*\* (mais alto)

Fonte: Adaptado de Voss *et. al.* (2015).

O método tradicional de medida da VFC, é o eletrocardiograma (ECG), geralmente realizado em ambientes clínicos. A Figura 2 apresenta uma medida da VFC por ECG.

**Figura 2 – VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca, medida por ECG**



Fonte: Autor (2023).

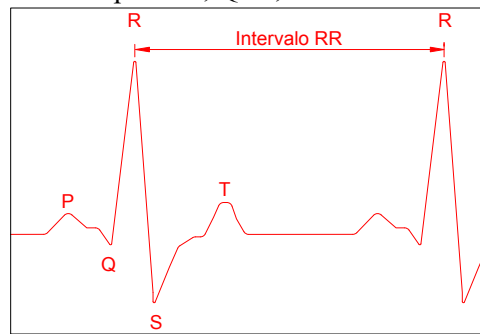
A VFC descreve as variações nos intervalos de tempo entre os batimentos cardíacos consecutivos, conhecido como intervalos RR.

### 2.3 Eletrocardiograma – ECG

O sinal de ECG corresponde, basicamente, à atividade elétrica do coração, medida a partir de eletrodos colocados na superfície do corpo, seu traçado contém muitas informações e pesquisadores têm usado dados de ECG como uma ferramenta de diagnóstico desde o início do século (KAPLAN BERKAYA *et al.*, 2018).

Tradicionalmente, o ciclo do ECG é rotulado usando as letras P, Q, R, S e T para os picos individuais da forma de onda de todo o ciclo, conforme Figura 3. O diagnóstico é realizado com base em características extraídas do tempo e morfologia desses pontos (YEH; WANG, 2008).

**Figura 3** – Complexo P, QRS, T obtido através de ECG



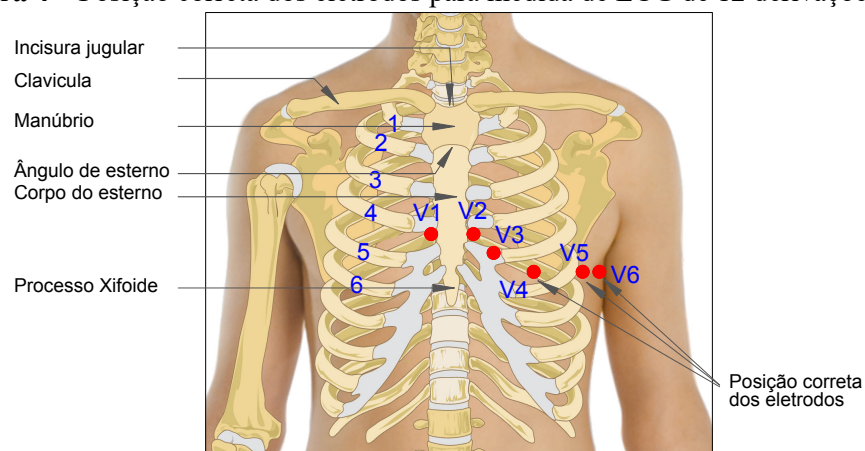
Fonte: Autor (2023).

O ECG possui a vantagem de fornecer uma boa relação sinal/ruído, além de o pico R, que é o de principal interesse, em geral ter uma maior amplitude quando comparado aos demais picos. A principal desvantagem é que a medição do ECG requer a fixação de eletrodos no corpo do indivíduo.

Khunti (2014) realizou uma revisão sistemática sobre a interpretação precisa da colocação dos eletrodos de ECG de 12 derivações e concluiu que todos os estudos analisados constataram que a conexão incorreta dos cabos dos eletrodos pode alterar os padrões do ECG, simulando ou ocultando anormalidades, como infarto do miocárdio, e que o falso diagnóstico de ECG de infarto do miocárdio resultante da colocação inadequada do eletrodo tem o potencial de desencadear o desperdício de recursos de saúde e, até mesmo, causar danos aos pacientes.

Para a correta extração dos dados, os eletrodos devem estar posicionados nos pontos corretos do corpo, conforme indicado na Figura 4.

**Figura 4** – Posição correta dos eletrodos para medida de ECG de 12 derivações



Fonte: adaptado de Wikimedia Commons<sup>4</sup> (2023).

<sup>4</sup> Figura original disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human\\_skeleton\\_\(svg\\_template\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_skeleton_(svg_template).svg). Acesso em: 22 abr. 2023.



Apesar das medidas de ECG continuarem como método padrão ouro para medidas da VFC, nos últimos anos, houve um rápido desenvolvimento de novas tecnologias e popularização de dispositivos vestíveis inteligentes, não somente para ajudar pessoas a buscarem um estilo de vida mais saudável, mas também para fornecer dados de saúde constantes, diagnosticando doenças, registrando ativamente parâmetros fisiológicos e rastreando o estado metabólico, e esses dispositivos se mostraram válidos em reproduzir os parâmetros da VFC em comparação ao ECG (CASTRO *et al.*, 2021; LU *et al.*, 2020).

## 2.4 Dispositivos vestíveis

O uso de tecnologia vestível para diagnóstico de doenças não é exatamente uma novidade, em 1949, Holter e Generelli reportaram pela primeira vez a transmissão de um “radioeletrocardiógrafo”, empregando uma mochila vestível (HOLTER; GENERELLI, 1949).

Atualmente, os dispositivos vestíveis estão revolucionando a forma de identificar alterações individuais nos parâmetros fisiológicos por meio da saúde móvel e digital (HUHN *et al.*, 2022; RADIN *et al.*, 2021), permitindo o monitoramento contínuo da saúde em qualquer lugar e a qualquer hora, desde o hospital até o gerenciamento de doenças em casa (DUNN; RUNGE; SNYDER, 2018; HINDE; WHITE; ARMSTRONG, 2021). Huarng *et al.* (2022) em seu recente trabalho sobre a adoção desses dispositivos, constataram que a intenção de adoção era maior para dispositivos médicos vestíveis que ofereciam alta privacidade de dados, alta percepção de facilidade de uso e forneciam dados confiáveis quanto à precisão das medidas fisiológicas; ao contrário, o custo era um fator que reduziria a intenção de sua adoção. Essa adoção é percebida positivamente até por médicos, que afirmam que seu uso não parece representar uma ameaça à relação médico-paciente (VOLPATO *et al.*, 2021). Dispositivos vestíveis são sensores não invasivos, usados no corpo, que monitoram automaticamente os sinais fisiológicos (MITRATZA *et al.*, 2022).

Com uma previsão de crescimento superior a 22,9% CAGR (*Compound Annual Growth Rate* ou taxa de crescimento anual composta) de 2021 a 2027, o mercado global de dispositivos médicos vestíveis tem experimentado uma demanda crescente, com foco no rastreamento e monitoramento remoto da saúde (TAVAKOLI GOLPAYGANI; MEHDIZADEH, 2021). Aliado a isso, a validade, confiabilidade e precisão dos dispositivos comerciais nas medições de diferentes parâmetros fisiológicos melhoraram nos últimos anos (FULLER *et al.*, 2020; HERNANDO *et al.*, 2018).

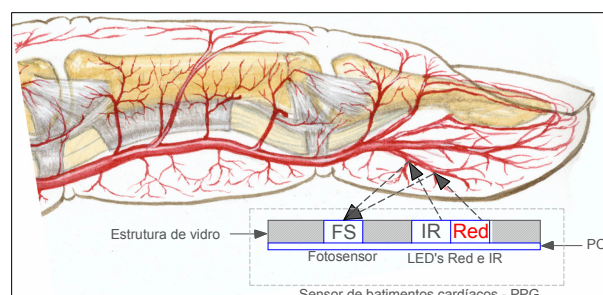
A combinação de todos esses fatores instigou diferentes pesquisadores a avaliarem o uso de dispositivos médicos vestíveis para determinar o início da infecção por COVID-19, sua gravidade e, em alguns casos, prever o óbito de pessoas infectadas, por meio dos sinais fisiológicos (FÖLL *et al.*, 2022; KAMALESWARAN *et al.*, 2021; RANARD *et al.*, 2022). As medidas da VFC realizadas por dispositivos vestíveis, em geral utilizam a tecnologia chamada fotopletismografia - PPG (*Photoplethysmography*) (HINDE; WHITE; ARMSTRONG, 2021).

## 2.5 Fotopletismografia

A fotopletismografia (PPG) é uma técnica óptica aplicada na medição dos batimentos cardíacos e saturação do oxigênio no sangue, em que, basicamente, é utilizado um sensor óptico com uma fonte de luz para medir as oscilações cíclicas no fluxo sanguíneo da pele, emitindo luz para a pele e absorvendo a reflexão da luz por um diodo fotossensível, as variações na mudança de intensidade de luz ocorrem com a mudança no volume de sangue dentro do tecido a cada batimento cardíaco, fornecendo informações ao sensor (ALLEN, 2007; FINE *et al.*, 2021).

Como técnica óptica, o PPG requer uma fonte de luz e um fotodetector para funcionar. A fonte de luz ilumina o tecido e o fotodetector detecta as pequenas variações na intensidade da luz associada às mudanças na perfusão no volume capilar, havendo modelos que operam no modo de transmissão, em que a luz é emitida de um lado do dedo e recebida pelo fotodetector no outro lado, como também modelos que operam no modo de reflexão (SOLÉ MORILLO *et al.*, 2022), conforme ilustrado na Figura 5, no qual a luz é emitida e recebida no mesmo lado.

**Figura 5** – Sensor de batimentos cardíacos, utilizando técnica PPG



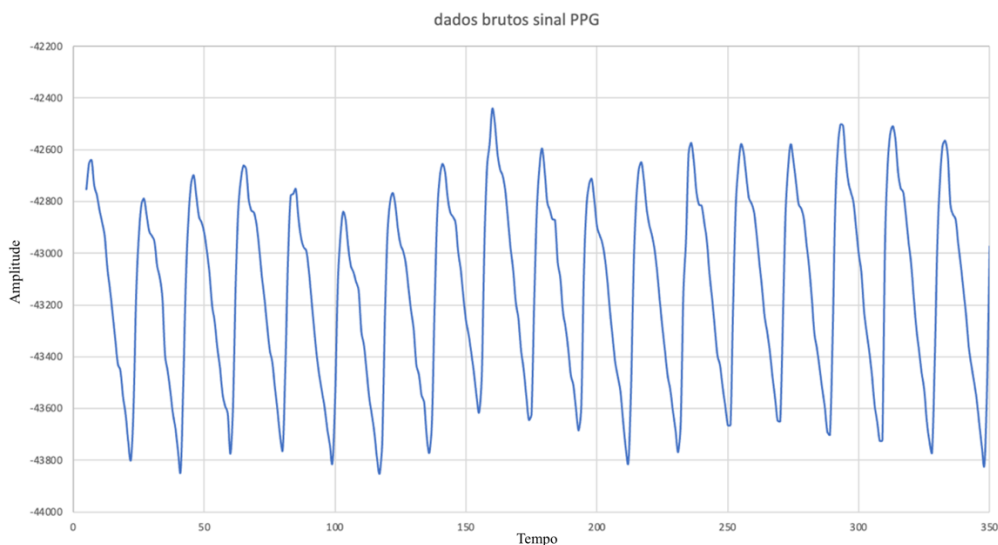
Fonte: Modificado de Langer (1998).

Os valores de frequência da onda do sinal PPG normalmente utilizáveis estão na faixa de 0,5 - 4,0 Hz (MORAES *et al.*, 2018), valores abaixo de 0,4 Hz no espectro PPG referem-se

à contribuição do componente não pulsátil destes sinais e as frequências acima de 5 Hz estão relacionadas a frequências cardíacas acima de 300 BPM (ISMAIL; AKRAM; SIDDIQI, 2021).

As Figuras 6 e 7 apresentam um exemplo de um sinal PPG medido com um oxímetro de dedo, para um indivíduo saudável, o eixo das abscissas representa o tempo e o eixo das ordenadas a amplitude do sinal.

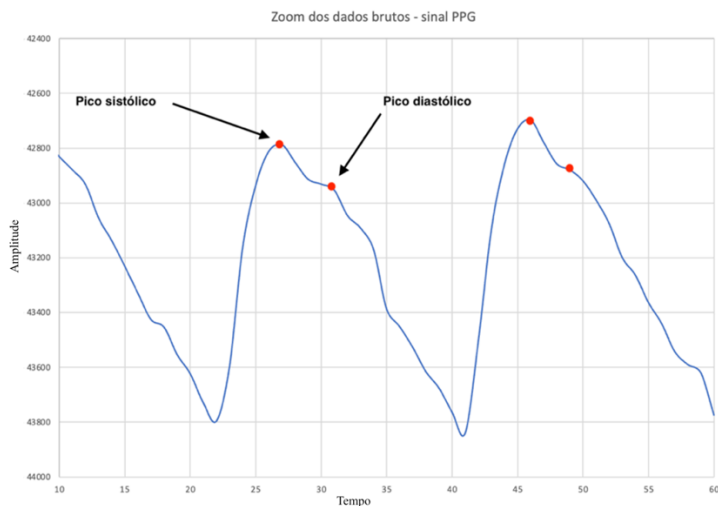
**Figura 6 – Dados brutos de um sinal PPG**



Fonte: Autor (2023).

Quando à contração do coração, o sangue é ejetado para as artérias consistindo no pico sistólico, e o pico diastólico ocorre quando há a expansão cardíaca, essa alteração no volume na circulação periférica é detectada pelo sensor de fotopletismografia (MOUSAVI *et al.*, 2019).

**Figura 7 – Sinal PPG**

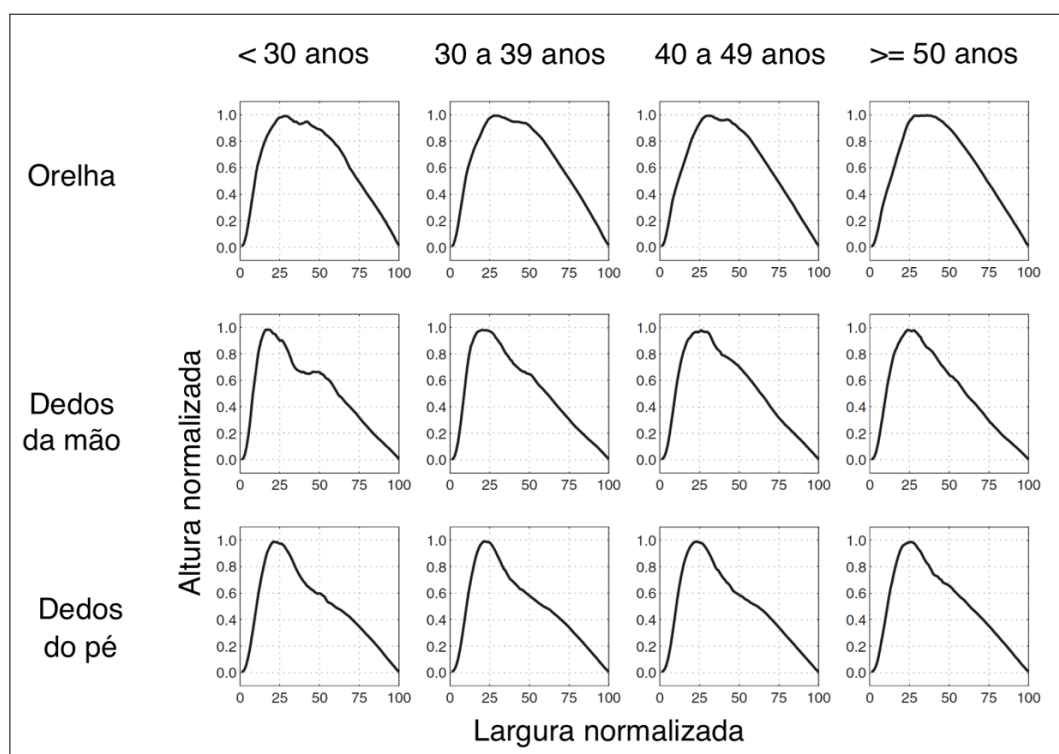


Fonte: Autor (2023).

Quando comparados ao sinal de ECG, o sinal PPG tem as desvantagens de apresentar maior ruído, e maiores variações na amplitude e morfologia dos picos, mesmo com essas desvantagens, o sinal PPG é uma alternativa adequada ao ECG para extração de características da VFC. Esgalhado *et. al.* (2022) testaram três métodos detectores de pico para PPG e ECG, sendo essa precisão crucial em aplicações como a extração de parâmetros da VFC, e concluíram que o PPG é um substituto válido para o ECG, no que diz respeito à extração das características da VFC.

A forma do sinal PPG também se altera com a idade, a Figura 8 mostra as formas do sinal PPG coletadas em diferentes pontos do corpo e sua mudança com o envelhecimento.

**Figura 8** – Alteração da forma do sinal PPG de acordo com ponto de coleta e envelhecimento



Fonte: Modificado de Allen (2003).

As características da forma podem ser extraídas da onda de pulso normalizada em amplitude ao longo de vários batimentos cardíacos. Havendo uma tendência para o aumento da triangularização das formas de pulso do sinal PPG periférico normalizado com aumento da idade (ALLEN; MURRAY, 2003).

## 2.6 Detectores de pico de sinais PPG

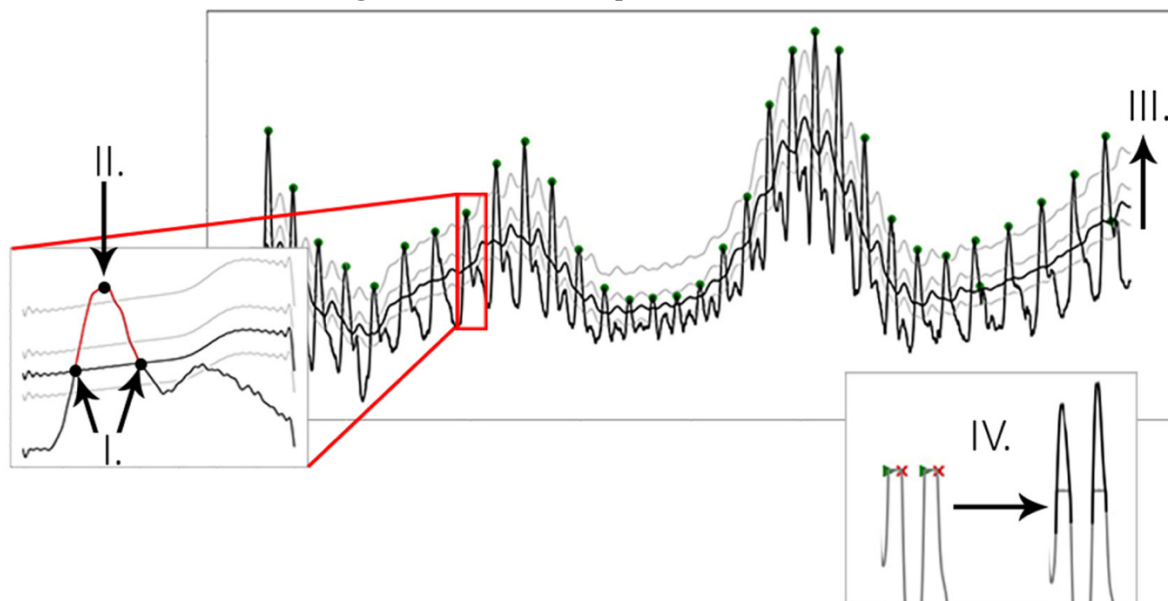
As características derivadas da VFC dependem da precisão da detecção dos picos nos sinais PPG (ALQARAAWI; ALWOSHEEL; ALASAAD, 2016; KAUFMANN *et al.*, 2011). Vários métodos para detecção de picos estão disponíveis, entre eles, há técnicas baseadas em transformadas, limite adaptativo, cálculo de derivadas e filtragem baseada em computador (ESGALHADO *et al.*, 2022; SHIVAPPRIYA, 2020).

Uma das mais utilizadas para detecção de pico em sinais PPG é a técnica de limiar adaptativo (KAZEMI *et al.*, 2022). O método define um limite, que é aumentado ou diminuído de forma adaptativa com base nas amplitudes dos picos detectados nos sinais. O limite pode ser atualizado de acordo com diferentes atributos, como duração, amplitude, intervalos de batimento a batimento e frequência de amostragem (JANG *et al.*, 2014).

A Figura 9 ilustra o processo de extração de pico realizado por meio do pacote para Python *HeartPy* (VAN GENT *et al.*, 2019). Esse processo é realizado em duas etapas. Na primeira, um filtro de média móvel é aplicado ao sinal PPG para suavizar o sinal e remover ruídos. O filtro de média móvel é uma função que calcula o valor médio de um conjunto de dados. No caso do pacote *HeartPy*, o filtro de média móvel é aplicado com uma janela de 0,75 segundos. Na segunda etapa, as regiões de interesse são marcadas entre dois pontos de interseção em que a amplitude do sinal é maior que a média móvel. Uma região de interesse é uma seção do sinal, na qual é provável que haja um pico. A média móvel é usada para determinar se um ponto de dados é um pico. Se o ponto de dados for maior que a média móvel, ele é considerado um pico.

Na Figura 9, a média móvel é utilizada como um limite de interseção (II) e os picos candidatos são marcados, no máximo, entre as interseções (III). A média móvel é ajustada passo a passo para compensar a variação da morfologia da forma de onda PPG (I). O painel (IV) mostra a detecção do início e fim do recorte e o resultado após a interpolação do segmento recortado.

**Figura 9** – Detecção de picos em sinais PPG



Fonte: Van Gent *et al.* (2019).

Além do *HeartPy*, outros pacotes públicos estão disponíveis para extração de picos e análise da VFC, para softwares utilizados em aprendizado de máquina, tais como *NeuroKit* (MAKOWSKI *et al.*, 2021), *pyHRV* (GOMES; MARGARITOFF; SILVA, 2019), *hrv* (BARTELS; PEÇANHA, 2020).

## 2.7 Aprendizado de máquina

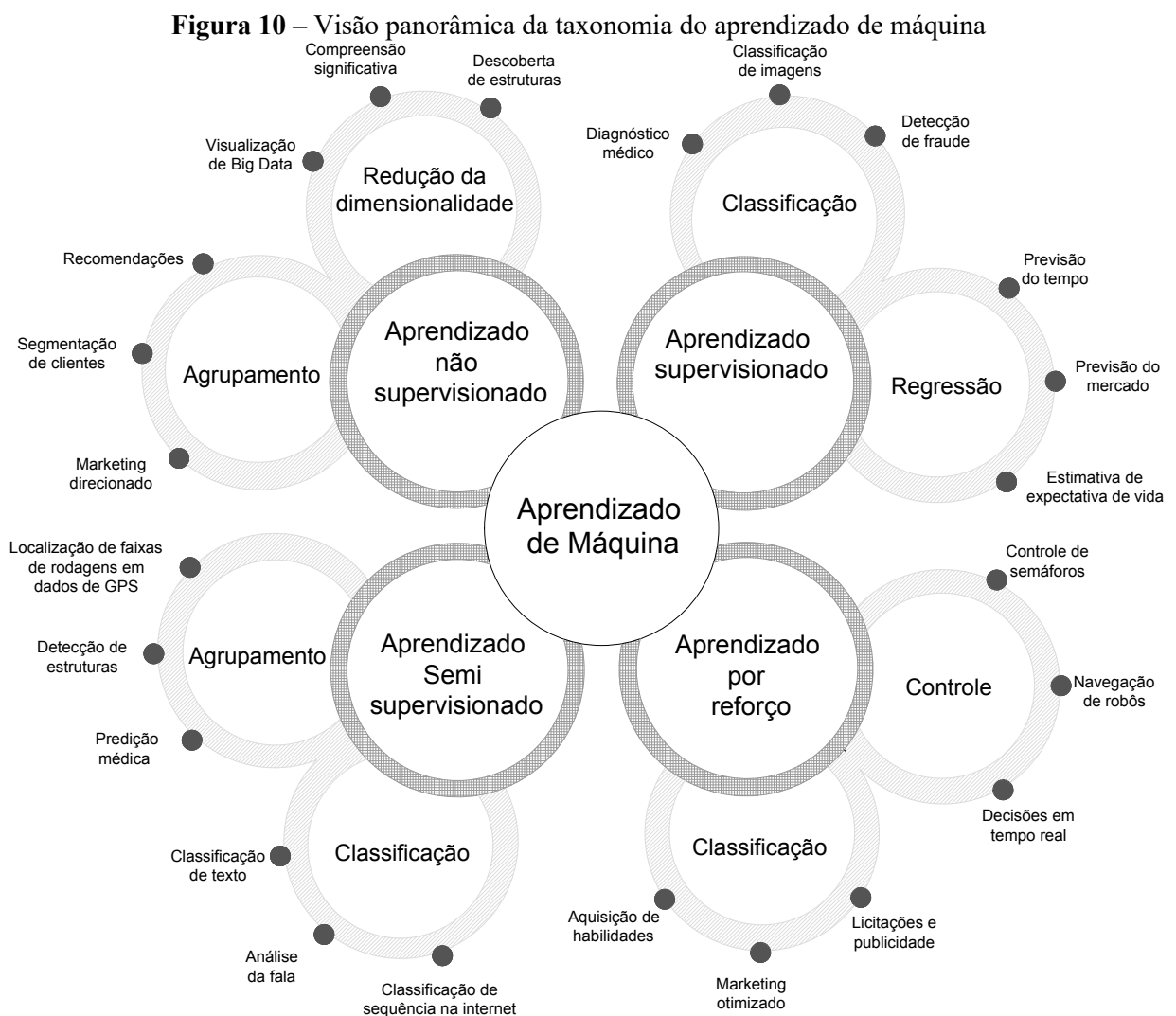
O aprendizado de máquina é um campo da inteligência artificial que se concentra no desenvolvimento de algoritmos e modelos capazes de aprender com dados de treinamento específicos ao problema e automatizar o processo de construir modelos analíticos para resolver tarefas associadas (JANIESCH; ZSCHECH; HEINRICH, 2021). Segundo Obermeyer & Emanuel (2016) o aprendizado de máquina se destaca em lidar com um altíssimo número de preditores e combiná-los de maneiras não lineares e altamente interativas. Essa capacidade nos permite utilizar novos tipos de dados, cujo volume ou complexidade antes tornaria inimaginável analisá-los.

O termo "aprendizado de máquina" foi cunhado no início de 1959, por Arthur Lee Samuel, um matemático e cientista da computação norte-americano com envolvimento, desde o início, no desenvolvimento da inteligência artificial. Em 1959, ele publicou o artigo intitulado "Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers" (SAMUEL, 1959) no qual descreveu um algoritmo de aprendizado de máquina capaz de jogar xadrez.

O *machine learning* (ML ou aprendizado de máquina) envolve a aquisição de padrões relevantes nos dados e a sua utilização para fazer previsões. Existem vários métodos para se conseguir isso, o que dá origem a uma multiplicidade de algoritmos.

Uma taxonomia comum categoriza as diferentes abordagens com base no estilo de aprendizado. Utilizando esta categorização, os métodos de aprendizado de máquina são agrupados em quatro tipos distintos de aprendizado: supervisionado, não supervisionado, semi-supervisionado e aprendizado por reforço (VIEIRA; LOPEZ PINAYA; MECHELLI, 2020).

A Figura 10, mostra uma visão panorâmica do aprendizado de máquina e das aplicações.



Fonte: Modificado de Khan e Robles-Kelly (2020).

O aprendizado supervisionado consiste em aprender com o conjunto de exemplos dados, em que cada exemplo consiste na instância do problema junto com seu rótulo (geralmente, dado por algum especialista na área). Por exemplo, no problema de classificação, o elemento de

dados a ser classificado é representado como um vetor de características e a classe é dada como um rótulo categórico. O conjunto de exemplos, que também é chamado de conjunto de treinamento ou conjunto rotulado, é usado para construir o classificador que pode ser usado para classificar qualquer nova instância de dados (CHAUHAN *et al.*, 2021; DALAL, 2020). Nesse caso, os dados amostrais são rotulados e o algoritmo opera dentro de limites estritos (KHAN; ROBLES-KELLY, 2020).

O aprendizado não supervisionado analisa e agrupa conjuntos de dados não rotulados, usando métodos de ML para treinar um algoritmo, identificando tendências ou padrões que podem não ser explicitamente procurados pelos interessados (CHAUHAN *et al.*, 2021; DALAL, 2020). O aprendizado semi-supervisionado usa uma grande quantidade de dados não rotulados, juntamente com os dados rotulados, para construir melhores classificadores (PISE; KULKARNI, 2008; YANG *et al.*, 2023a), os resultados desejados não são conhecidos *a priori*, mas devem ser inferidos com base em critérios predefinidos (KHAN; ROBLES-KELLY, 2020).

O aprendizado de máquina por reforço envolve instruir modelos de aprendizado de máquina a fazer uma série de escolhas. Nessa abordagem, um sistema de IA emprega a tentativa e erro para descobrir uma solução para um determinado problema. O sistema é recompensado ou penalizado com base nas suas ações, o objetivo é maximizar a recompensa global. O aprendizado por reforço pode ser utilizado para processos de tomada de decisão e diversas comparações (HALDORAI; RAMU; SURIYA, 2020).

Algumas linguagens de programação são amplamente utilizadas em aprendizado de máquina, incluindo Python, MATLAB, R e C/C++, entre outras. O Python tem provado ser uma linguagem de programação altamente eficaz e é utilizada em diversas aplicações de computação científica (SERRANO *et al.*, 2017). Por sua vez, o MATLAB combina funções de análise numérica, cálculo matricial e visualização de dados científicos de forma acessível. Tanto Python quanto MATLAB são linguagens de programação do tipo “*Plug-and-Play*” e oferecem uma ampla gama de algoritmos pré-empacotados para aprendizado de máquina (VOULGARIS, 2016).

A classificação e regressão são métodos de aprendizado de máquina para construir modelos de predição a partir de dados, eles são conhecidos como algoritmos de aprendizado supervisionado e trabalham com conjuntos de dados rotulados. No entanto, a abordagem diferente aos problemas de aprendizado é o ponto de divergência entre ambos.

A Classificação, geralmente, envolve dois componentes essenciais. Inicialmente, são realizadas medições em um determinado caso ou objeto, como um paciente em um ambiente hospitalar, com informações como idade, sexo, diagnóstico clínico, tempo de internação,



resultado, entre outros. Com base nessas medições, uma predição é feita para determinar a qual categoria o caso pertence. Essa predição segue uma regra de classificação predefinida. Os classificadores se baseiam em experiências passadas, utilizando uma combinação de conhecimento especializado e dados anteriores, juntamente com os resultados relevantes (HARPER, 2005).

A Regressão se refere a prever a saída de uma variável numérica (dependente), a partir de um conjunto de uma ou mais variáveis independentes. Supondo que há uma variável de entrada com valor real  $X$ , e deseja-se usar esta observação para prever o valor de uma variável alvo com valor real  $Y$ , nesse caso  $Y$  compreenderá variáveis contínuas para problemas de regressão, enquanto que para problemas de classificação  $Y$  representará rótulos de classe (BISHOP, 2013).

Dentro do espectro dos algoritmos de classificação, destacam-se alguns modelos amplamente utilizados no aprendizado de máquina. Entre eles, estão as Árvores de Decisão, Floresta Aleatória (Random Forest), Máquinas de Vetores de Suporte (SVM), Naive Bayes, K-Vizinhos Mais Próximos (KNN), Redes Neurais Artificiais (ANN), Regressão Logística, além do Ensemble, que é uma técnica de aprendizado de máquina que combina os resultados de vários modelos de classificação.

### 2.7.1 Árvores de decisão

Árvores de decisão, são modelos simples e comuns no aprendizado de máquina. Dividem conjuntos de dados em subgrupos menores, criando uma árvore de decisão baseada nos atributos dos dados. Sua facilidade de interpretação e velocidade de treinamento a tornam uma escolha popular, embora possa tender ao *overfitting* (sobre-ajuste) em conjuntos complexos (HASAN *et al.*, 2018).

Uma árvore de decisão é uma estrutura hierárquica composta por nós e ramos. Cada nó representa características em uma categoria a ser classificada e cada subconjunto define um valor que pode ser assumido pelo nó. Os nós da árvore são divididos com base em uma característica relevante (SAENG TABTIM *et al.*, 2021).

Ao formar uma hierarquia de testes, uma árvore de decisão atribui uma classificação a um valor de recurso desconhecido, passando o exemplo por todas as ramificações do nó onde o valor desconhecido foi identificado. Cada ramificação gera uma distribuição de classe, e a saída resulta da combinação dessas diversas distribuições de classes, que totalizam 1. Nas árvores de decisão, parte-se do pressuposto de que instâncias pertencentes a diferentes classes apresentam

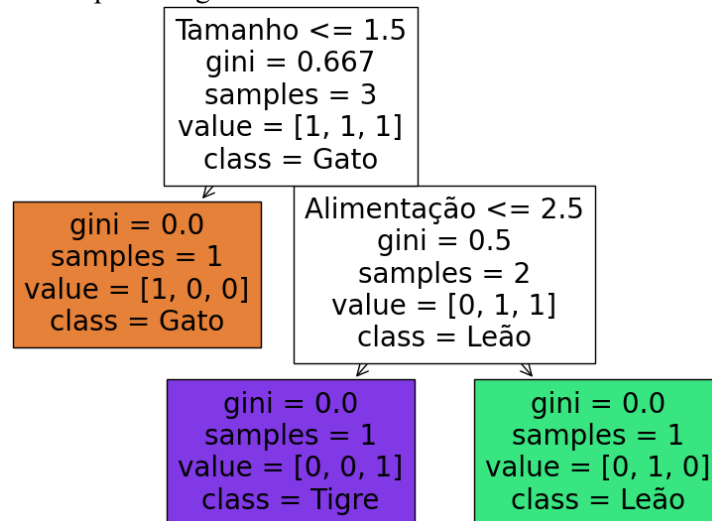
diferenças nos valores de pelo menos um de seus recursos. E em geral, as árvores de decisão funcionam melhor ao lidar com recursos que são discretos ou categóricos (KOTSIANTIS, 2013).

O algoritmo de árvore de decisão é construído de forma recursiva. O algoritmo começa com o nó raiz, que representa o conjunto de dados original. Em seguida, o algoritmo seleciona a característica com maior ganho de informação para dividir os dados. O algoritmo repete esse processo para cada subconjunto de dados até que cada subconjunto contenha apenas dados de uma única classe.

A seguir tem-se um exemplo de classificação para gatos, tigres e leões, todos pertencem à mesma família, Felidae, mas são espécies diferentes. Considerando as seguintes características: Tamanho (1 = pequeno, 2 = médio, 3 = grande), habitat (1 = doméstico, 2 = floresta, 3 = savana), comportamento (1 = solitário, 2 = social), pelagem (1 = variada, 2 = listrada, 3 = amarela), alimentação (1 = presas menores, 2 = presas médias, 3 = presas maiores).

Tem-se que o gato é representado por [1, 1, 1, 1, 1], o tigre por [2, 2, 1, 2, 2], e o leão por [3, 3, 2, 3, 3], e um exemplo de árvore de decisão nesse caso é apresentado na Figura 11.

**Figura 11** – Exemplo de algoritmo de árvore de decisão do scikit-learn para Python



Fonte: Autor (2023).

O *gini* é a medida de impureza ou mistura de classes dentro de um nó da árvore. Quanto menor o valor do índice *gini*, maior é a pureza. Em termos simples, o *gini* mede a probabilidade de classificar erroneamente um elemento se ele for escolhido aleatoriamente. Quanto mais próximo de zero, mais homogêneo é o nó em relação às classes que ele contém. O *samples* indica a quantidade de amostras (registros) presentes no nó da árvore no momento da divisão,

um nó da árvore que foi dividido em duas partes, apresentará o número de amostras que permanecem nesse nó antes da divisão e *value* mostra a distribuição das amostras entre as classes no nó. Se houver múltiplas classes, indicará quantos elementos de cada classe estão presentes. Neste exemplo, o valor mostrará quantos exemplares de cada espécie estão presentes no nó e por fim *class* representa a classe prevista ou decisão tomada.

No caso da Figura 11 apesar de haver outras características disponíveis, como habitat, comportamento e pelagem, o algoritmo pode ter concluído que as características de tamanho e alimentação eram suficientes para fazer previsões precisas sobre as espécies desses animais. Isso demonstra a capacidade do algoritmo de identificar e priorizar as características mais relevantes para a tarefa em questão.

### 2.7.2 Floresta Aleatória

O algoritmo floresta aleatória (*Random Forest*), é um conjunto de árvores de decisão independentes, sendo robusto e eficiente na generalização para novos dados. Apesar disso, sua interpretabilidade tende a ser inferior à de árvores de decisão únicas e demandar mais recursos computacionais (SCHONLAU; ZOU, 2020).

Em 1996, Breiman apresentou uma técnica chamada *Bagging*, na qual uma seleção aleatória de dados de um conjunto de treinamento era feita com substituição. Isso implicava que pontos individuais dos dados podiam ser escolhidos mais de uma vez. Após a criação de múltiplas amostras de dados, esses modelos eram treinados de forma independente e, ao fazer a média ou maioria dessas previsões, obtinha-se uma estimativa mais precisa (BREIMAN, 1996).

O algoritmo conhecido como floresta aleatória é uma evolução do método de *Bagging*, pois emprega tanto o *Bagging* quanto a aleatoriedade na seleção de recursos para gerar uma coleção de árvores de decisão que não estão correlacionadas entre si.

Um classificador de floresta aleatória é composto por uma coleção de classificadores em formato de árvore  $\{h(x, \Theta), k=1, \dots\}$ , onde os  $\{\Theta\}$  são vetores aleatórios independentes e distribuídos de maneira idêntica, e cada árvore contribui com um voto unitário para a classe mais popular na entrada  $x$  (LIU; WANG; ZHANG, 2012).

No modelo de floresta aleatória definido por Breiman (BREIMAN, 2001), cada árvore é criada a partir de um conjunto de amostras de treinamento e de uma variável aleatória. A variável aleatória correspondente à  $k$ -ésima árvore é representada por  $\Theta_k$ , onde entre quaisquer duas dessas variáveis aleatórias, são independentes e distribuídas de maneira idêntica. Isso

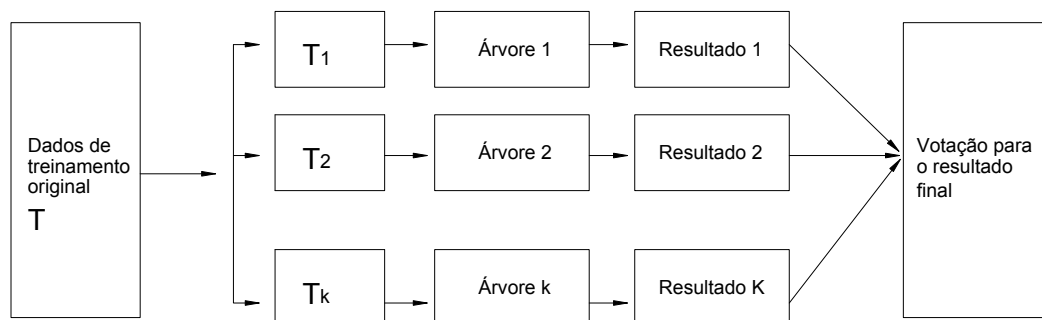
resulta em um classificador  $h(x, \Theta)$ , em que  $x$  é o vetor de entrada. Após ser executado  $k$  vezes, obtém-se uma sequência de classificadores  $\{h_1(x), h_2(x), \dots, h_k(x)\}$ , que são utilizados para compor mais de um sistema de modelos de classificação (LIU; WANG; ZHANG, 2012).

O resultado final desse sistema é determinado por meio de uma votação majoritária comum, onde a função de decisão é expressa como:

$$H(x) = \arg \max_y \sum_{i=1}^k I(h_i(x) = Y) \quad (1)$$

Na qual  $H(x)$  é a combinação do modelo de classificação,  $h_i$  é um modelo de árvore de decisão único,  $Y$  é a variável de saída, e  $I(\cdot)$  é a função indicadora. Para uma variável de entrada dada, cada árvore tem o direito de voto para selecionar o melhor resultado de classificação. A Figura 12, apresenta a visão geral desse processo.

**Figura 12** – Visão geral do processo – Algoritmo *Random Forest*



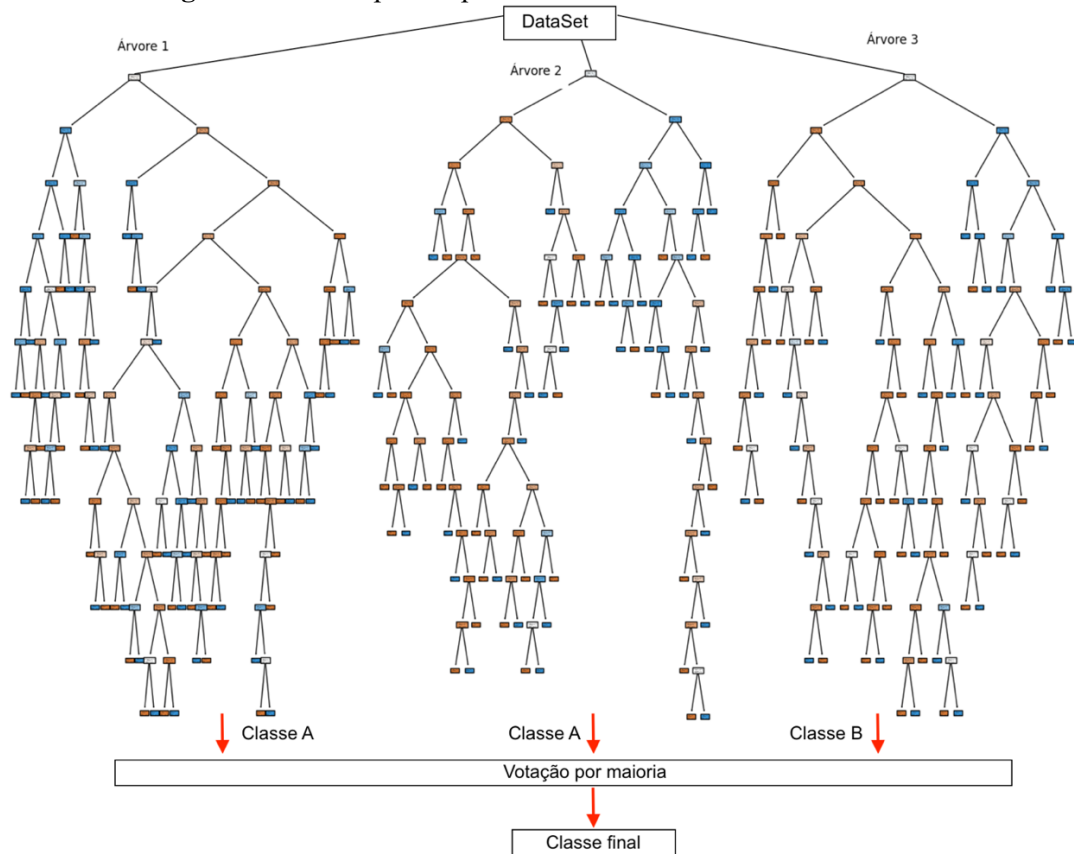
Fonte: Modificado de Liu; Wang; Zhang (2012).

Os hiperparâmetros dos algoritmos de floresta aleatória permitem controlar a estrutura das árvores de decisão, como por exemplo a profundidade de cada árvore, o número máximo de nós terminais na árvore e número mínimo de amostras nos nós terminais, além das diversidades entre árvores na floresta, tais como número de árvores, número de variáveis a serem consideradas em cada divisão e percentual do total de dados empregados na construção de cada árvore (PROBST; WRIGHT; BOULESTEIX, 2019).

Os hiperparâmetros são configurações que não são aprendidas pelo próprio algoritmo de aprendizado de máquina, mas afetam diretamente o processo de treinamento do modelo. Eles são definidos antes do início do treinamento e influenciam a performance e comportamento do modelo, eles são constantes fixas que guiam o processo de treinamento. A escolha dos valores dos hiperparâmetros é uma parte essencial do desenvolvimento de modelos de *machine learning*, e possui impacto significativo no desempenho e na generalização do modelo.

A Figura 13 representa um exemplo simplificado de como as árvores de decisão são organizadas no modelo *Random Forest*.

**Figura 13** – Exemplo simplificado do modelo *Random Forest*



Fonte: Autor (2023).

Na Figura 13 o *DataSet* é um nó que representa o conjunto de dados utilizado pelo modelo, esse nó está conectado às três árvores de decisão. Cada uma dessas árvores, identificadas como "Árvore 1", "Árvore 2" e "Árvore 3", utilizam o mesmo conjunto de amostras de dados, porém, são estruturadas de maneira diferente para realizar previsões.

No processo de tomada de decisão, cada árvore analisa diferentes características dos dados para criar divisões e regras de classificação. À medida que os dados percorrem cada árvore, eles são separados e classificados de acordo com as características relevantes em cada nó. No final de cada árvore, ocorre uma votação entre as previsões individuais das árvores.

A combinação das previsões das três árvores por meio de uma votação por maioria determina a decisão final do modelo, havendo também outras maneiras de determinar a decisão final do modelo, tais como a ponderação baseada em estimativas de mínimos quadrados e a combinação hierárquica de camada dupla (KIM *et al.*, 2003).

### 2.7.3 Máquina de Vetores de Suporte

A Máquina de Vetores de Suporte (SVM - *Support Vector Machine*) é um algoritmo que aprende, por meio do exemplo, para atribuir rótulos aos objetos (BOSER; GUYON; VAPNIK, 1992). O objetivo do SVM é encontrar um hiperplano que separe os pontos de duas classes distintas, com a maior margem possível entre os dois grupos (SHA'ABANI *et al.*, 2020), margem é a distância entre o hiperplano de separação e os pontos de dados de cada classe.

Para dados bidimensionais, o SVM tenta encontrar a melhor linha reta (para classificação binária) ou um plano (para múltiplas classes) que separe as diferentes classes de dados. Se os dados não podem ser linearmente separáveis, o SVM mapeia os dados para um espaço dimensional superior através de uma função conhecida como "kernel".

Essa estratégia centraliza-se na identificação, pelo exemplo, de um algoritmo que busca um hiperplano em um espaço multidimensional capaz de separar de maneira otimizada os pontos de dados associados a distintas classes. Esse hiperplano é comumente conhecido como “hiperplano de suporte”, e os pontos de dados que estão mais próximos dele são chamados de “vetores de suporte” (ELGAMMAL *et al.*, 2019; KALCHEVA *et al.*, 2023).

O hiperplano é expresso como:

$$\omega \cdot \phi(x) + b = 0 \quad (2)$$

Na qual  $\omega$  é a normal ao hiperplano,  $\phi(x)$  é a função de mapeamento usada para mapear cada vetor de entrada para o espaço de recursos e  $b$  é o viés.

O SVM busca o hiperplano que oferece a maior margem entre os dois conjuntos de dados e para encontrar esse hiperplano, o SVM minimiza a seguinte função objetivo:

$$\min_{\alpha} \psi(\alpha) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N y_i y_j K(x_i, x_j) \alpha_i \alpha_j - \sum_{i=1}^N \alpha_i \quad (3)$$

A função objetivo deve ser minimizada, sujeita às seguintes restrições:

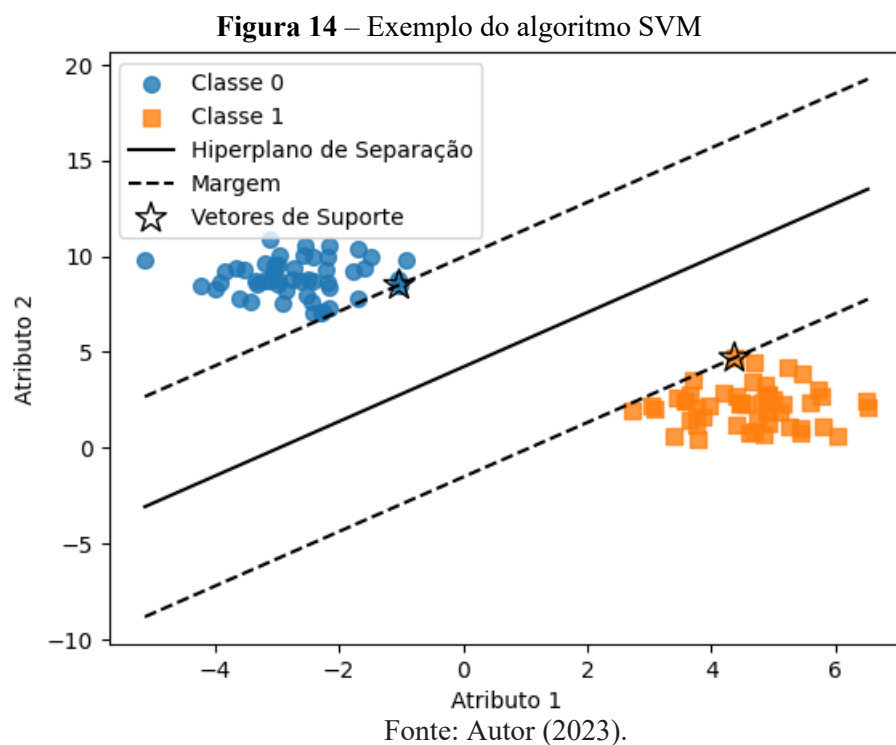
$$\sum_{i=1}^N y_i \alpha_i = 0, 0 \leq C, \quad e \quad i = 1, \dots, n \quad (4)$$

Na qual  $x_i$  é o  $i$ -ésimo vetor de entrada,  $y_i$  é a classe correspondente,  $\alpha$  é o multiplicador de Lagrange que indicam a importância de cada ponto de dados na determinação do hiperplano de separação,  $K(x_i, y_j)$  é uma função kernel que mede a semelhança entre dois pontos de dados.

As funções do kernel  $K$  podem ser lineares, polinomiais, exponenciais ou de qualquer outro tipo. O parâmetro de regularização  $C$ , controla o *trade-off* entre maximizar a margem e minimizar os erros de classificação, se  $C$  for grande, penaliza fortemente erros de classificação, podendo levar a mais iterações para convergência, se  $C$  for pequeno, permite alguns erros de classificação, o que pode acelerar a convergência, obtendo a solução em menos iterações do que o cenário com  $C$  grande.

Na equação 4, a restrição  $\sum_{i=1}^N y_i \alpha_i = 0$ , representa a imparcialidade, garantindo que o hiperplano não seja enviesado para uma classe específica, e a restrição  $0 \leq C, e i = 1, \dots, n$ , representa a regularização, controlando a influência de pontos de dados que podem ser erros de classificação ou *outliers*.

A Figura 14, apresenta um exemplo de como o algoritmo SVM busca criar um limite de decisão ótimo entre duas classes distintas, utilizando um kernel linear.



A Figura 14 exibe um conjunto de dados de duas classes representadas por diferentes marcadores: círculos para a Classe 0 e quadrados para a Classe 1. O algoritmo utiliza um kernel linear que foi treinado para separar essas classes. O hiperplano de separação é mostrado como uma linha sólida. As linhas pontilhadas representam as margens de separação do hiperplano, enquanto os pontos destacados com estrelas são os vetores de suporte, essenciais para a definição do hiperplano.

### 2.7.4 Naive Bayes

Esse é um modelo probabilístico baseado no Teorema de Bayes, assumindo a independência entre os atributos. Essa suposição é chamada de independência condicional de classe. Rápido e simples, é robusto em conjuntos de dados complexos, embora sua suposição de independência possa ser limitante em algumas situações (YASAR; SARITAS, 2019).

O algoritmo Naive Bayes é amplamente empregado na classificação de textos, como por exemplo, na detecção de spam ou na categorização de documentos. Sua abordagem se baseia na análise da frequência das palavras para determinar a probabilidade de um documento estar associado a uma classe específica, por exemplo, decidir entre um e-mail de spam ou um e-mail normal (ZHANG; LI, 2007).

O algoritmo assume que as características (palavras) de um texto são independentes entre si. Isso significa que a presença de uma palavra não afeta a probabilidade de outras palavras estarem presentes. Então, o algoritmo olha para a frequência das palavras nos diferentes tipos de e-mails que já viu antes (treinamento), e com base nisso, quando recebe um e-mail novo, calcula a probabilidade de ser "spam" ou "não spam" usando a frequência dessas palavras nos dois tipos de e-mails.

O Naive Bayes é um modelo probabilístico baseado no Teorema de Bayes, uma ferramenta fundamental na teoria da probabilidade. O Teorema de Bayes pode ser expresso pela seguinte equação geral:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \cdot P(A)}{P(B)} \quad (5)$$

Na qual  $P(A|B)$  é a probabilidade de  $A$  ocorrer dado que  $B$  já ocorreu (probabilidade condicional),  $P(B|A)$  é a probabilidade de  $B$  ocorrer dado que  $A$  já ocorreu e  $P(A)$  e  $P(B)$  são as probabilidades de  $A$  e  $B$  ocorrerem independentemente, respectivamente.

O algoritmo Naive Bayes utiliza essa base teórica, assumindo a independência condicional entre as características. Essa suposição simplifica a equação de Bayes para o Naive Bayes, tornando-a mais computacionalmente eficiente. A equação simplificada para o Naive Bayes no contexto de classificação, considerando um conjunto de características ( $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ ) e uma classe alvo  $C$ , se torna:

$$P(C|X) = \frac{P(X|C) \cdot P(C)}{P(X)} \quad (6)$$



Na qual  $P(C|X)$  é probabilidade de a classe ser  $C$  dado um conjunto de características  $X$ ,  $P(X|C)$  é a probabilidade das características  $X$  ocorrerem dada a classe  $C$ ,  $P(C)$  é probabilidade prévia da classe  $C$  e  $P(X)$  é a probabilidade de  $X$  ocorrer.

Entretanto, o termo 'Naive' no Naive Bayes representa a simplificação assumida de independência condicional entre as características, resultando na simplificação da equação para:

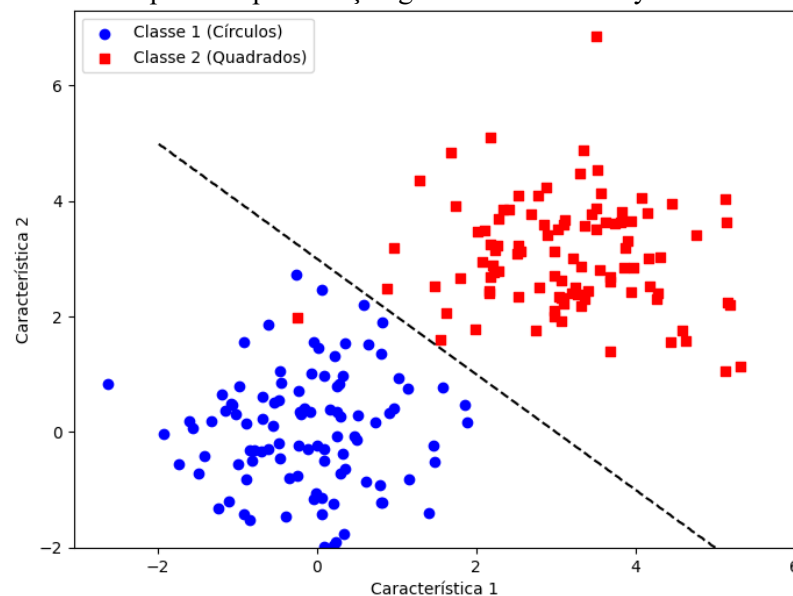
$$P(C|X) = \frac{P(X_1|C) \cdot P(X_2|C) \cdot P(X_n|C) \cdot P(C)}{P(X)} \quad (7)$$

Neste caso, assume-se que as características  $X_i$  são independentes entre si, dado o valor da classe  $C$ .

Para aplicar o Naive Bayes na prática, os valores de  $P(X_i|C)$  geralmente são estimados a partir dos dados de treinamento, usando técnicas como contagem de frequência ou distribuições estatísticas. Essas probabilidades são então combinadas usando a equação 7 para prever a classe mais provável para novos conjuntos de características  $X$ .

A Figura 15 mostra um cenário hipotético de duas classes representadas por círculos (Classe 1) e quadrados (Classe 2), a linha tracejada representa uma fronteira de decisão hipotética entre essas classes.

**Figura 15** – Exemplo de representação gráfica do Naive Bayes com duas classes



Fonte: Autor (2023).

O algoritmo Naive Bayes é um método de aprendizado de máquina simples e eficaz que pode ser usado para uma variedade de tarefas. Além da classificação de texto, ele pode ser aplicado em outras áreas, tais como na classificação de imagens, ele pode reconhecer e

categorizar imagens, como identificar se há um gato, cachorro ou pássaro, baseando-se em características visuais distintas. Na área da saúde, o algoritmo pode ajudar a determinar se um paciente tem uma determinada condição com base em sintomas observados. Em recomendação de produtos, o Naive Bayes pode ajudar a prever se um usuário vai gostar ou não de um determinado produto com base em preferências anteriores.

### 2.7.5 KNN – K Nearest Neighbors

O algoritmo KNN (*K-Nearest Neighbors*) ou K-Vizinhos Mais Próximos, é um modelo que classifica os novos pontos com base na maioria dos K vizinhos mais próximos no conjunto de treinamento. Devido a sua simplicidade e rapidez ele tem sido amplamente utilizado em muitos campos, contudo, quando o tamanho da amostra é grande e os atributos do recurso são grandes, a eficiência da classificação do algoritmo KNN é bastante reduzida. (SHA'ABANI *et al.*, 2020).

O algoritmo classifica novos pontos de dados com base na "votação" da classe majoritária dos K vizinhos mais próximos. Ele é uma generalização da regra do vizinho mais próximo, que é um algoritmo de classificação simples que atribui um ponto de dados à classe do ponto de dados mais próximo. No entanto, o KNN considera múltiplos vizinhos na decisão, permitindo maior informação. Diferentemente de outros algoritmos, não possui fases de treinamento separadas, simplificando o processo. A regra do vizinho mais próximo é simples: um ponto é classificado com a categoria do ponto mais próximo. Mantendo o conjunto de treinamento e a métrica de distância constantes, o resultado da regra será consistente para qualquer instância a ser testada (XING; BEI, 2020).

O KNN classifica ou prevê novos pontos de dados com base na similaridade com os pontos de dados vizinhos mais próximos no espaço de características. É chamado de "vizinhos mais próximos" porque o algoritmo determina a classe ou valor de um novo ponto de dados com base na classe ou valor das amostras vizinhas mais próximas. O algoritmo calcula a distância entre o novo ponto de dados e todos os outros pontos de dados no conjunto de treinamento. Normalmente, a distância euclidiana é usada, mas outras métricas de distância também podem ser aplicadas. Depois de calcular as distâncias, o algoritmo identifica os K pontos de dados mais próximos ao novo ponto. O valor de K é um parâmetro escolhido pelo usuário e determina quantos vizinhos serão considerados para tomar uma decisão. Para problemas de classificação, o KNN determina a classe do novo ponto de dados com base nas classes dos K vizinhos mais próximos (usando votação majoritária, por exemplo). Para

problemas de regressão, o KNN pode prever um valor médio ou ponderado dos valores dos  $K$  vizinhos mais próximos (ZHANG, 2022; ZHANG; LI, 2021).

Para problemas de classificação, a formulação matemática básica do KNN pode ser expressa como:

$$classe(x) = \underset{c \in C}{\operatorname{argmax}} f(x, N_k(x)) \quad (8)$$

Na qual,  $x$  é ponto de dados a ser classificado,  $C$  é o conjunto de classes possíveis,  $f(x, N_k(x))$  é uma função que mede a similaridade entre  $x$  e os  $K$  vizinhos mais próximos de  $x$  e  $N_k(x)$  é o conjunto dos  $K$  vizinhos mais próximos de  $x$ .

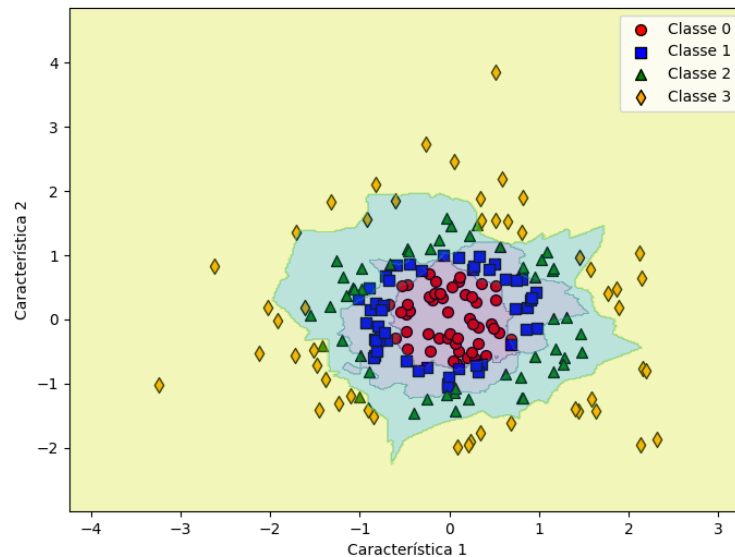
A função  $f(x, N_k(x))$  pode assumir diferentes formas para medir a similaridade entre pontos de dados. Geralmente, utiliza-se a distância euclidiana, expressa como:

$$distância\ euclidiana(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^d (x_i - y_i)^2} \quad (9)$$

Na qual,  $x$  e  $y$  são dois pontos de dados a serem comparados e  $d$  é a dimensão do espaço de características.

A Figura 16 mostra um exemplo de classificação utilizando o algoritmo KNN.

**Figura 16** – Exemplo de representação gráfica do algoritmo KNN



Fonte: Autor (2023).

Os dados da Figura 16 foram gerados utilizando a função *make\_gaussian\_quantiles*, resultando em quatro classes separadas, cada uma distribuída em distribuições gaussianas diferentes no espaço de características. Cada ponto no gráfico representa uma amostra do

conjunto de dados, com quatro classes distintas representadas por diferentes formas geométricas (círculos, quadrados, triângulos e diamantes) e cores (vermelho, azul, verde e laranja). A área colorida indica a fronteira de decisão do classificador KNN. Essa fronteira delimita as regiões onde o modelo prevê diferentes classes, tendo em conta a distribuição dos dados de entrada.

### 2.7.6 Redes Neurais Artificiais

As Redes Neurais Artificiais (RNAs), são inspiradas no cérebro humano, com camadas de neurônios interconectados. Complexas e poderosas, podem demandar recursos computacionais significativos e ser desafiadoras de interpretar (YASAR; SARITAS, 2019). As RNAs reúnem seus conhecimentos detectando os padrões e relacionamentos nos dados e aprendem (ou são treinadas) através da experiência, não através da programação (AGATONOVIC-KUSTRIN; BERESFORD, 2000).

Os neurônios, tanto biológicos quanto artificiais, recebem sinais de entrada, realizam algum processamento e fornecem uma saída. A saída não é linear, ela é gerada apenas quando a entrada excede um determinado limite. A função de ativação é uma função matemática que transforma um sinal de entrada em um sinal de saída. A saída é geralmente zero ou um, ou um valor entre zero e um (ATKINSON; TATNALL, 1997; JAIN; JIANCHANG MAO; MOHIUDDIN, 1996).

Há diferentes tipos de RNAs, sendo as mais comuns as Redes Neurais *Feedforward* (FNNs) e as Redes Neurais Recorrentes (RNNs). Nas redes *Feedforward*, as informações fluem em uma única direção, da camada de entrada para a camada de saída, sem ciclos. Elas possuem uma camada de entrada, uma ou mais camadas ocultas (onde ocorre o processamento) e uma camada de saída. Por outro lado, as Redes Neurais Recorrentes (RNNs) têm conexões retroalimentadas, permitindo que informações anteriores influenciem o processamento atual (VIDAL *et al.*, 2020).

O funcionamento básico de uma RNA envolve três etapas, a primeira é a propagação, onde os dados são introduzidos na rede através da camada de entrada e passam pelas camadas ocultas até a camada de saída. Cada conexão entre os neurônios tem um peso associado, que é ajustado durante o treinamento para otimizar o desempenho da rede. A segunda etapa calcula o erro, comparando a saída produzida com a saída desejada. Esse erro é usado para ajustar os pesos da rede, minimizando a diferença entre a saída real e a esperada. E na terceira etapa há a retropropagação, onde o erro calculado na etapa anterior é propagado de volta através da rede, permitindo o ajuste dos pesos das conexões para reduzir o erro na próxima iteração. Esse

processo é repetido várias vezes (épocas de treinamento) até que a rede atinja um desempenho desejado (BREZAK *et al.*, 2012; GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016; LECUN; BENGIO; HINTON, 2015; VIDAL *et al.*, 2020).

A formulação matemática básica das redes neurais é composta por três elementos principais. Os neurônios, que são as unidades básicas de processamento de informação das redes neurais. Temos a camada de entrada, uma ou mais camadas intermediárias (chamadas camadas ocultas) e a camada de saída. Cada neurônio recebe um conjunto de entradas, aplica uma função de ativação a essas entradas e produz uma saída. Os pesos e bias, que são os parâmetros que controlam o comportamento dos neurônios. Os pesos são coeficientes que multiplicam as entradas de cada neurônio, e os bias são valores que são adicionados às entradas antes da aplicação da função de ativação. E por fim a função de ativação, que é uma função matemática que transforma as entradas dos neurônios em saídas. As funções de ativação são responsáveis por conferir às redes neurais a capacidade de aprender funções complexas.

A operação básica em uma rede neural é a soma ponderada das entradas, aplicação da função de ativação e propagação do resultado para a próxima camada. Matematicamente, pode-se descrever a operação de um neurônio  $j$  na camada  $l$  (para uma rede com  $L$  camadas) da seguinte forma:

$$z_j^{(l)} = f \left( \sum_{i=1}^n w_{ij}^{(l)} x_i^{(l-1)} + b_j^{(l)} \right) \quad (10)$$

A saída  $z_j^{(l)}$  do neurônio é determinada pela função de ativação  $f$  aplicada à soma ponderada das entradas  $x$ , ponderadas pelos pesos  $w$ , mais um termo de viés  $b$ .

Na qual  $z_j^{(l)}$  é saída do neurônio  $j$  na camada  $l$ ,  $w_{ij}^{(l)}$  é o peso da conexão entre o neurônio  $i$  na camada  $l - 1$  e o neurônio  $j$  na camada  $l$ ,  $x_i^{(l-1)}$  é a entrada do neurônio  $i$  na camada  $l - 1$ ,  $b_j^{(l)}$  é o termo de viés do neurônio  $j$  na camada  $l$  e  $f$  é função de ativação.

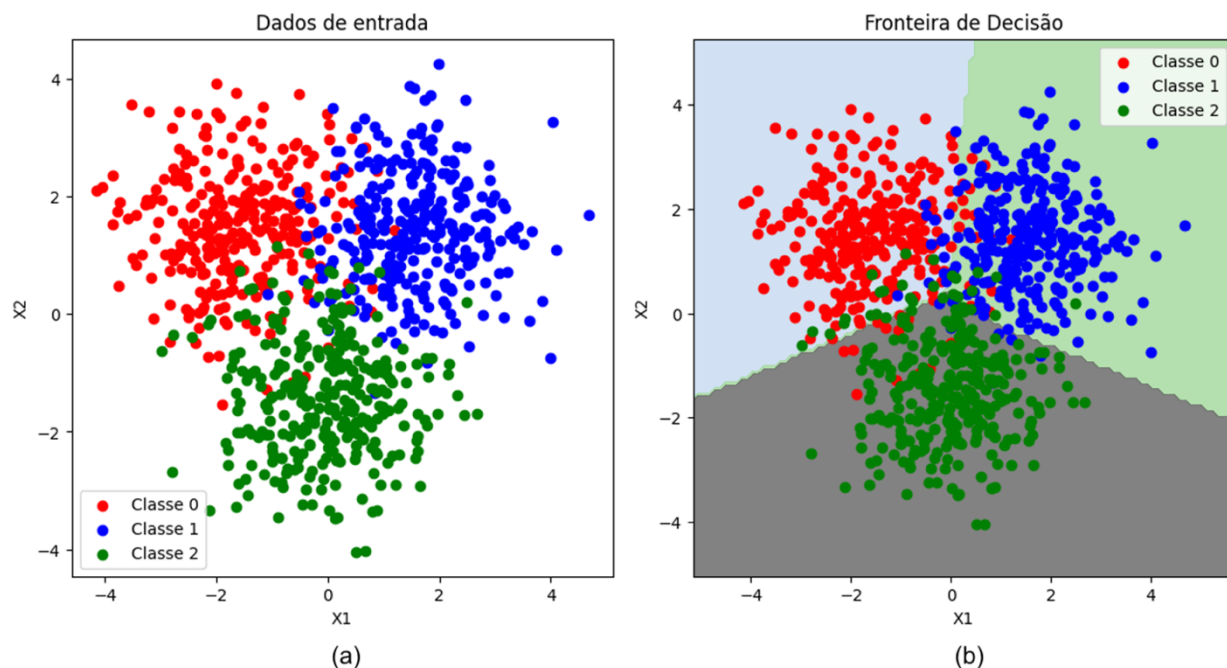
Este processo é repetido para cada neurônio em cada camada da rede, propagando os sinais da camada de entrada até a camada de saída, onde se obtém a resposta da rede.

A formulação matemática básica das redes neurais é a base para o desenvolvimento de redes neurais mais complexas. Redes neurais de várias camadas, como as redes neurais profundas, podem ser modeladas como uma combinação de neurônios simples.

As Figuras 17a e 17b, ilustram o funcionamento de uma rede neural em um cenário de classificação de múltiplas classes em um espaço bidimensional (2D). As figuras demonstram a

distribuição de três classes distintas, cada uma representada por uma cor diferente: vermelho, azul e verde.

**Figura 17** – Redes Neurais - a: Visualização da distribuição de Classes. b: Fronteira de decisão



Fonte: Autor (2023).

Na Figura 17a, os pontos coloridos representam os dados de entrada, compostos por três grupos distintos de pontos. Cada cor representa uma classe específica, e a distribuição desses pontos ilustra como estão espalhados no espaço 2D, onde  $X_1$  se refere à primeira dimensão ou característica dos dados no eixo horizontal, e  $X_2$  se refere à segunda dimensão ou característica dos dados no eixo vertical.

Na Figura 17b, a área colorida representa a fronteira de decisão aprendida pela rede neural. A fronteira de decisão é o limite que separa as regiões onde a rede prevê diferentes classes. Neste caso, as diferentes regiões coloridas delimitam as áreas onde a rede identifica cada classe. A complexidade das fronteiras de decisão pode variar de acordo com a distribuição e a separação entre as classes nos dados. A rede neural aprende a mapear os padrões nos dados para fazer previsões sobre qual classe cada ponto pertence. A capacidade da rede em separar essas classes é ilustrada pela fronteira de decisão da Figura 17b, que é o resultado do aprendizado realizado durante o treinamento do algoritmo.

### 2.7.7 Regressão Logística

A Regressão Logística é um modelo de classificação que estima a probabilidade de um evento binário ou multiclases ocorrerem com base em variáveis independentes. Apesar do nome, é comumente utilizada para problemas de classificação. A Regressão Logística estima a probabilidade de pertencer a uma classe específica com base em variáveis independentes. Ela utiliza a função logística (também chamada de sigmoide) para transformar a combinação linear das variáveis independentes em uma escala de 0 a 1, representando as probabilidades (BISONG, 2019).

Além de lidar com problemas de classificação binária, a Regressão Logística também pode ser estendida para resolver problemas de classificação multiclases. Isso é feito por meio de técnicas como a Regressão Logística Multinomial (ou Softmax), onde o modelo é ajustado para prever várias classes, não apenas duas.

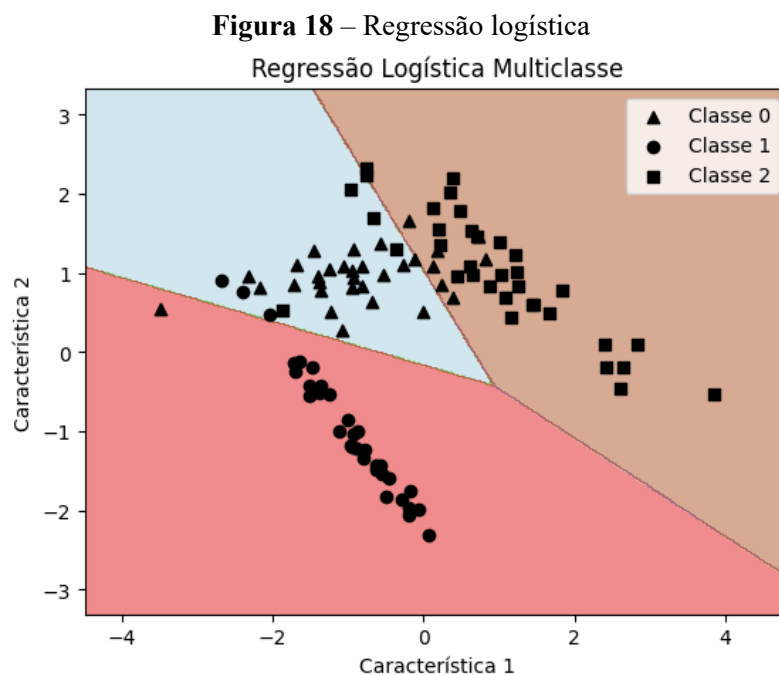
A Regressão Logística requer uma fase de treinamento. Durante o treinamento, os coeficientes das variáveis independentes são ajustados para maximizar a verossimilhança dos dados observados. Isso é feito usando métodos de otimização, como o Gradiente Descendente.

A fórmula matemática básica da Regressão Logística para estimar a probabilidade de uma classe pode ser expressa como:

$$P(y = c|x) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)}} \quad (11)$$

Na qual  $P(y = c|x)$  representa a probabilidade de pertencer à classe  $c$  dado um conjunto de valores das variáveis independentes  $x$ , e  $\beta$  são os coeficientes do modelo que ponderam a influência de cada variável independente na estimativa da probabilidade.

A Figura 18, representa um exemplo prático do funcionamento de um modelo de regressão logística multiclasse. O conjunto de dados utilizado possui três classes distintas e a área colorida de fundo é a fronteira de decisão traçada pelo modelo.



Fonte: Autor (2023).

Na Figura 18, as diferentes formas (triângulos, círculos e quadrados) representam classes distintas no conjunto de dados. O modelo aprendeu a distinguir entre elas com base nas características fornecidas, a área colorida ao fundo indica as regiões onde o modelo prevê uma classe específica. As divisões ilustram como o modelo separa o espaço de características para realizar previsões.

### 2.7.8 Ensemble

O Ensemble, refere-se à técnica de combinar vários modelos de predição para melhorar a precisão e a estabilidade geral do modelo. Essa abordagem pode ser mais eficaz do que depender de um único modelo, pois aproveita a diversidade e a complementaridade entre os modelos individuais. Os tipos mais comuns de algoritmos Ensemble são o *Bagging*, *Boosting* e *Stacking* (SYARIF *et al.*, 2012).

#### 2.7.8.1 Bagging

O *Bagging* (*Bootstrap Aggregating*) é uma técnica de Ensemble que combina múltiplos modelos de aprendizado de máquina para melhorar a precisão e a estabilidade dos resultados. Desenvolvido por Leo Breiman, o *Bagging* combina diferentes algoritmos de classificação para aumentar a precisão e a estabilidade das previsões (AYYADEVARA, 2018).



Ele usa múltiplas versões de um conjunto de treinamento que é gerado por sorteio aleatório com a substituição de  $N$  exemplos, onde  $N$  é o tamanho do conjunto de treinamento original. Cada um desses conjuntos de dados é usado para treinar um modelo diferente. Os resultados dos modelos são combinados por votação para criar um único resultado. Utilizando esses  $N$  subconjuntos de treinamento, pode-se obter  $N$  resultados de treinamento, e os resultados da análise são obtidos por estratégias como média ou votação (NGO; BEARD; CHANDRA, 2022; SUN; PFAHRINGER, 2011).

A formulação matemática básica do *Bagging* envolve a criação de múltiplos conjuntos de dados por amostragem com reposição e a combinação dos resultados desses conjuntos para gerar uma saída final. Dado um conjunto de dados original  $D$  com  $N$  exemplos, são criados  $B$  conjuntos de dados de treinamento, cada um sendo uma amostra aleatória com reposição do conjunto  $D$ . A amostragem com reposição significa que um exemplo pode ser amostrado mais de uma vez no mesmo conjunto de dados.

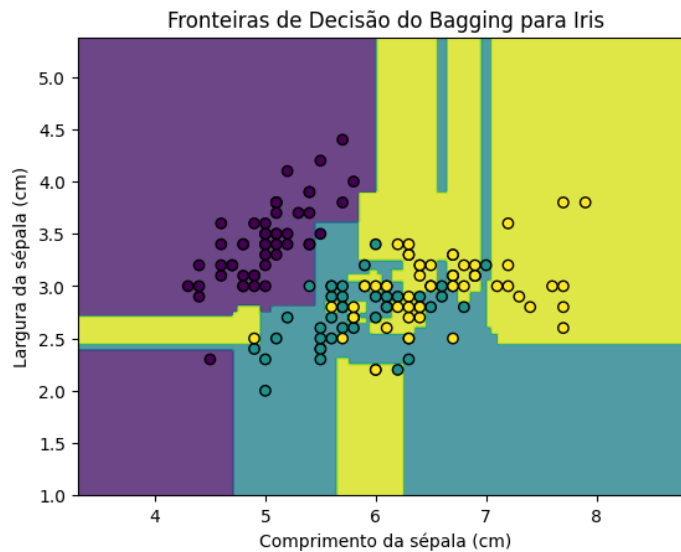
Para cada conjunto de dados de treinamento  $D_b$ , é treinado um modelo  $M_b$  usando o conjunto de dados  $D_b$ . Na fase de previsão, cada modelo treinado  $M_b$  é aplicado ao novo exemplo de entrada  $x$  para obter uma previsão individual. Para problemas de classificação, a saída final é determinada por votação. A votação é realizada contando o número de votos para cada classe e selecionando a classe com o maior número de votos. A formulação matemática básica do *Bagging* pode ser expressa como:

$$\hat{y} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B M_b(x) \quad (12)$$

Na qual  $\hat{y}$  é a saída final,  $M_b(x)$  é a previsão do modelo  $M_b$  para o exemplo  $x$ , e  $B$  é o número de conjuntos de dados de treinamento.

A equação 12 mostra que a saída final é a média das previsões dos modelos treinados para um determinado exemplo  $x$ . A Figura 19 mostra um exemplo de classificação utilizando o *Bagging*.

**Figura 19** – Fronteiras de decisão do *Bagging* para classificação de espécies de flores Iris



Fonte: Autor (2023).

A Figura 19 mostra as fronteiras de decisão de um classificador de *Bagging* aplicado ao conjunto de dados flor Iris. Esse conjunto de dados contém informações sobre três espécies de flores Iris: Setosa, Versicolor e Virginica, com base em medidas das sépalas (parte externa protetora das flores).

O gráfico exibe as fronteiras de decisão para diferenciar essas três classes usando apenas duas características: comprimento e largura da sépala. Cada área colorida no gráfico representa a região em que o classificador de *Bagging* prevê uma determinada classe.

Observa-se que as fronteiras de decisão estão suaves e menos complexas, o que é uma característica do *Bagging*. Isso acontece devido à combinação de várias árvores de decisão em um único modelo. O *Bagging*, nesse contexto, tende a reduzir o *overfitting*, fornecendo uma fronteira de decisão mais generalizada e suave, capaz de separar as classes de forma mais eficaz.

#### 2.7.8.2 Boosting

O *Boosting* é outra técnica de Ensemble em aprendizado de máquina, onde vários modelos mais fracos são combinados para formar um modelo mais forte e preciso. A ideia fundamental por trás do *Boosting* é treinar modelos sequencialmente, dando maior ênfase aos exemplos de treinamento que foram mal previstos pelos modelos anteriores. Cada novo modelo é ajustado para corrigir os erros cometidos pelos modelos anteriores, melhorando gradualmente a precisão preditiva do modelo final.

Dentro da categoria de *Boosting*, uma implementação específica é o *Gradient Boosting*. Esta técnica também opera de forma sequencial, mas se concentra em minimizar uma função

de perda, utilizando o gradiente dessa função como um guia para ajustar os modelos subsequentes na sequência.

O *Gradient Boosting* combina vários modelos de baixa precisão para melhorar gradualmente a precisão dos modelos anteriores, construindo modelos de árvores sequencialmente. Apesar de seu excelente desempenho, podem ser sensíveis ao *overfitting* e mais lentos que outros métodos (BAHAD; SAXENA, 2020). O *Gradient Boosting* foi introduzido em 1999 por Jerome H. Friedman (FRIEDMAN, 2001) e funciona construindo um modelo de previsão em etapas, geralmente árvores de decisão, onde cada etapa tenta reduzir o erro do modelo anterior. A ideia básica é aumentar ou impulsionar a precisão de uma ferramenta de classificação fraca, combinando várias instâncias em uma predição mais precisa (MAYR *et al.*, 2014).

No cenário do aprendizado de máquina, o termo "gradiente" representa o erro, e "reforço" denota a busca por melhoria. O *Gradient Boosting*, ou GBM (*Gradient Boosting Machine*), é uma técnica que combina esses dois conceitos para gerar modelos preditivos mais precisos.

O GBM constrói modelos de forma sequencial, adicionando um novo modelo ao conjunto a cada etapa. Cada modelo é treinado para prever os erros do modelo anterior, atuando como um "professor particular" que ajuda a sanar as deficiências do modelo anterior.

Para ilustrar o funcionamento do GBM, considere um modelo inicial,  $M$ , baseado em árvores de decisão, com uma precisão de 80%, e objetivo de melhorar essa precisão.

Esse modelo pode ser representado da seguinte forma:

$$P = M(v) + \text{resíduo} \quad (13)$$

Na qual  $P$  representa a variável dependente (aquilo que se quer prever),  $M(v)$  é a árvore de decisão que utiliza as variáveis independentes  $v$ , e resíduo é o erro do modelo.

Prevendo o erro do primeiro modelo:

$$\text{resíduo} = G(v) + \text{resíduo2} \quad (14)$$

Na qual  $G(v)$  é outra árvore de decisão que tenta prever o erro usando as variáveis independentes  $v$ , e resíduo2 é o erro que ainda não foi explicado pelo modelo anterior.

Continuando a construção do modelo:

$$\text{resíduo2} = H(v) + \text{resíduo3} \quad (15)$$

A combinação de todos os modelos é expressa por:

$$P = M(v) + G(v) + H(v) + \text{resíduo3} \quad (16)$$

No exemplo, o modelo inicial,  $M$ , é uma árvore de decisão com uma precisão de 80%. O segundo modelo,  $G$ , é treinado para prever os erros do modelo  $M$ . O terceiro modelo,  $H$ , é

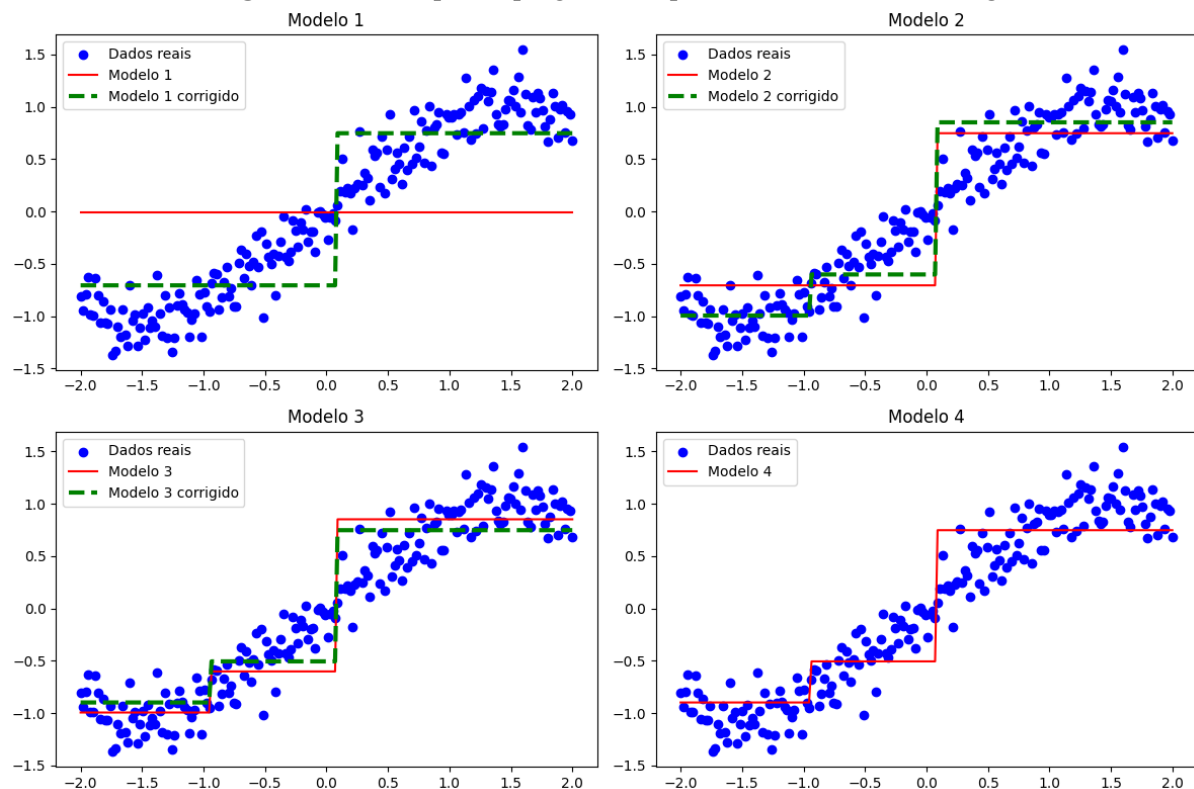
treinado para prever os erros do modelo  $G$ . A combinação desses três modelos resulta em um modelo com uma precisão superior a 80%. Este exemplo usa árvores de decisão como modelos base. No entanto, o *Gradient Boosting* pode ser usado com qualquer tipo de modelo base, como regressão linear, redes neurais ou até mesmo outros modelos de reforço de gradiente.

A Figura 20 apresenta um exemplo da evolução gradual do modelo de *Gradient Boosting*, onde há quatro subplots, cada um representando um estágio específico do processo de *Gradient Boosting*. Todos os subplots mostram pontos azuis, indicando os "dados reais", e uma linha sólida (vermelha), que representa o "modelo" em cada etapa do algoritmo.

No primeiro subplot, intitulado "Modelo 1", a linha sólida (vermelha) representa o primeiro modelo ( $M$ ), que começa ajustado à média dos dados reais, mostrando uma certa distância dos pontos reais.

Nos subplots seguintes, "Modelo 2", "Modelo 3" e "Modelo 4", a linha sólida (vermelha) representa os modelos subsequentes após cada iteração do *Gradient Boosting*. Ao avançar nos subplots, a linha sólida (vermelha) vai se ajustando progressivamente aos pontos reais, mostrando uma aproximação maior em relação aos dados.

**Figura 20** – Exemplo de progresso na precisão: *Gradient Boosting*



Fonte: Autor (2023).

Na Figura 20 há em cada estágio do *Gradient Boosting* (exceto no último), uma linha tracejada (verde), que representa a "correção" realizada pelo novo modelo em relação ao modelo atualizado. Essa correção é mostrada como uma diferença entre o modelo atual e a melhoria proposta pelo novo modelo, evidenciando como cada iteração contribui para a redução do erro e a melhoria na adaptação aos dados reais. Ao final do processo, no subplot "Modelo 4", a linha sólida (vermelha) representa o modelo final obtido após todas as etapas do *Gradient Boosting*, ajustado para minimizar os erros e se aproximar ao máximo dos dados reais.

### 2.7.8.3 Stacking

O *Stacking* ou empilhamento, também é uma técnica de Ensemble introduzida na década de 1990, por Wolpert, para unir diversos algoritmos preditivos de nível inferior em um modelo de nível superior, visando aprimorar a precisão das previsões (NAIMI; BALZER, 2018; WOLPERT, 1992).

O *Stacking* é composto por dois elementos, os modelos base e forte. O empilhamento utiliza a validação cruzada para treinar os modelos base e obter previsões para todo o conjunto de treinamento. Essas previsões são então utilizadas como características de entrada para o modelo forte, responsável por gerar a previsão final. O conjunto de treinamento é utilizado para treinar os modelos base, e seus resultados são combinados em uma matriz de características que servirá como entrada para o modelo forte de segundo nível (YANG *et al.*, 2023b).

O funcionamento básico do *Stacking*, pode ser resumido em três etapas principais. Na primeira os modelos de base são treinados de forma independente com o conjunto de dados de treinamento. As previsões de cada modelo são então armazenadas, representadas por vetores numéricos de tamanho N, onde N é o número de modelos de base. Na segunda, o meta-modelo é treinado utilizando as previsões dos modelos de base como características. O meta-modelo pode ser treinado com qualquer algoritmo de aprendizado de máquina. Na terceira as previsões dos modelos de base são combinadas usando métodos matemáticos. Os mais comuns são a média das previsões e a ponderação.

A média é o método mais simples de combinar as previsões dos modelos de base. A previsão final é calculada como a média das previsões dos modelos de base. Matematicamente, pode ser expressa como:

$$y = \frac{y_1 + y_2 + \dots + y_N}{N} \quad (17)$$

Na qual,  $y$  é a previsão final,  $y_i$  é a previsão do  $i$ -ésimo modelo de base e  $N$  é o número de modelos de base.

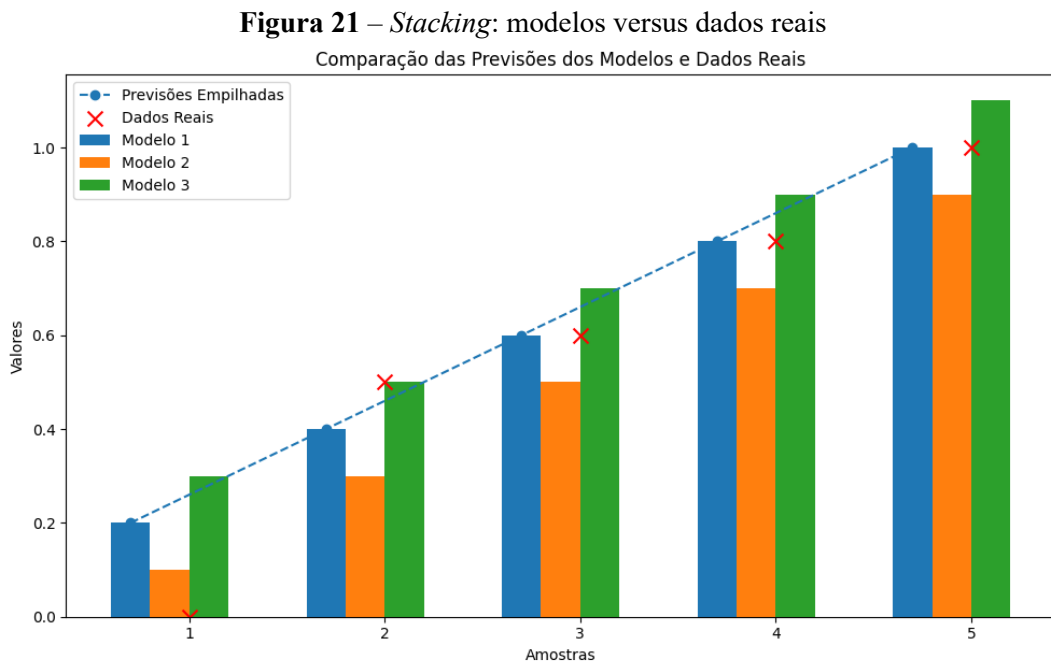
A ponderação é um método mais complexo de combinar as previsões, utilizando pesos aprendidos pelo meta-modelo. Matematicamente pode ser expressa como:

$$y = \sum_{i=1}^N \omega_i y_i \quad (18)$$

Na qual,  $y$  é a previsão final,  $\omega_i$  é o peso do  $i$ -ésimo modelo de base e  $y_i$  é a previsão do  $i$ -ésimo modelo de base

O meta-modelo aprende os pesos  $\omega_i$  usando o conjunto de dados de treinamento. Os pesos  $\omega_i$  refletem a importância relativa de cada modelo de base na previsão final.

A Figura 21 apresenta uma comparação entre previsões dos modelos e valores reais.



Fonte: Autor (2023).

A Figura 21 ilustra o conceito de empilhamento (*Stacking*) em aprendizado de máquina. Modelo 1, Modelo 2 e Modelo 3, são representações fictícias de diferentes modelos de aprendizado (árvore de decisão, SVM, KNN, Redes Neurais, etc.), cada um gerando suas próprias previsões. Cada conjunto de três barras adjacentes representa as previsões dos três modelos para uma amostra específica. As linhas pontilhadas conectando as barras representam as previsões empilhadas, que combinam as previsões dos três modelos para criar uma previsão

mais robusta e geral. Os pontos vermelhos com o marcador 'x' representam os valores reais em intervalos específicos.

Por fim, cada algoritmo tem seus pontos fortes e fracos, e a escolha do modelo depende do contexto específico do problema e dos dados disponíveis, sendo comum testar e comparar vários modelos para o mesmo conjunto de dados, e então determinar qual melhor se adapta aos requisitos específicos.

Independentemente do tipo de aprendizado ou do algoritmo utilizado, o aprendizado de máquina está revolucionando a forma como várias indústrias funcionam, e a área médica não é exceção. Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento na utilização de ML no setor médico, particularmente na área do diagnóstico médico (PUMPLUN *et al.*, 2021). Os sistemas de aprendizado podem ajudar a identificar padrões em dados médicos e classificar possíveis condições, de acordo com a sua probabilidade, contribuindo de forma significativa para a melhoria da qualidade do setor de saúde (HE *et al.*, 2019; SANCHEZ-MARTINEZ *et al.*, 2022).

Os recentes avanços em IA permitiram a criação de modelos que integram histórico do paciente, dados fisiológicos, estilo de vida, fatores clínicos e genéticos, explorando associações entre doenças e dados do paciente (SHAN; TAY; GU, 2021), impactando significativamente no campo da medicina personalizada. Ao analisar a composição genética, o histórico médico e outros dados relevantes de um paciente, o ML pode ajudar os profissionais de saúde a desenvolverem planos de tratamentos personalizados, adaptados às necessidades específicas de cada paciente (VICENTE; BALLENSIEFEN; JÖNSSON, 2020) em várias etapas do diagnóstico e do tratamento de doenças. (ALI *et al.*, 2023). Porém, para uma ampla adoção das técnicas de aprendizado de máquina na área médica, é necessária a consideração não apenas do desempenho do modelo, mas também de outro aspecto crucial, que é a confiança nos resultados destes modelos (MUHAMMAD *et al.*, 2021).

Abordagens não “caixa-preta”, como modelos bayesianos por exemplo, têm uma vantagem nessa situação, porque os médicos podem observar quais caminhos foram seguidos para tirarem conclusões, já que muito dos métodos propostos para análise de séries temporais não oferecem interpretabilidade e explicabilidade, um requisito crítico no domínio da saúde (TAVABI; LERMAN, 2021). Segundo Sanchez-Martinez *et al.* (2022) para mitigar alguns desses problemas, os dados de formação do algoritmo devem estar acessíveis e os sistemas de aprendizado equipados com ferramentas que permitam reconstruir o raciocínio por detrás da decisão tomada.

## 2.8 Trabalhos correlatos

Estudos recentes associaram uma redução em alguns índices da VFC à infecção por COVID-19 (ALIANI *et al.*, 2023; ARAGÓN-BENEDÍ *et al.*, 2022; MOL *et al.*, 2021; PAN *et al.*, 2021), indicando que tal parâmetro pode ser um marcador do início da doença, sua gravidade e preditor de mortalidade em pessoas infectadas. Da mesma forma, outros estudos avaliaram a relação entre a VFC e a COVID longa (BARIZIEN *et al.*, 2021; MARQUES *et al.*, 2022).

A conexão entre a saúde e a tecnologia tem sido cada vez mais impulsionada pelos dispositivos médicos sem fio, os quais têm papel crescente na detecção, na coleta de parâmetros fisiológicos e nos estímulos do sistema nervoso. Esses dispositivos não apenas facilitam a prevenção médica, o diagnóstico e o tratamento de uma variedade de condições (TAVABI; LERMAN, 2021), como também têm sido alvo de estudos associando sua utilidade na medição da VFC de indivíduos e sua relação com a infecção por COVID-19.

Além disso, as tecnologias emergentes de informação e de comunicação, especialmente com o advento da Internet das Coisas (IoT), estão promovendo uma verdadeira transformação no setor da saúde. Essas tecnologias têm potencial para se tornarem ferramentas médicas poderosas, apoiando e aprimorando os cuidados de saúde em todos os níveis (STOUMPOS; KITSIOS; TALIAS, 2023).

### 2.8.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca, dispositivos vestíveis e COVID-19

Gutierrez *et al.* (2022) relataram o caso de um paciente que desenvolveu COVID-19 com sintomas moderados sem hospitalização. Eles obtiveram medições durante a segunda semana da doença do paciente, a VFC foi registrada do dia 8 ao 12, quando os sintomas pioraram e um último registro foi realizado no dia 19, quando o paciente estava quase recuperado. O paciente apresentou SDNN e RMSSD mais baixos quando doente do que quando se recuperou. O paciente utilizou uma cinta torácica modelo Polar 7 para monitoramento da frequência cardíaca e coleta de dados dos intervalos dos batimentos cardíacos. Os autores utilizaram os softwares Kubios e ARTiiFACT separadamente para analisarem os dados da VFC e ambos produziram resultados semelhantes. Também utilizaram um script em Python para realizarem análises no domínio da frequência. Seus achados sugerem a existência de uma modulação alterada dos sistemas nervosos simpático e parassimpático, durante a infecção por COVID-19. O ramo simpático é o responsável pelo aumento nas contrações cardíacas e



consequente redução da VFC, já o ramo parassimpático desacelera a FC e, assim, aumenta a VFC.

Hasty *et al.* (2020) analisaram dados de 16 pacientes com testes de RT-PCR positivos para SARS-CoV-2 internados na UTI (Unidade de Terapia Intensiva). Eles realizaram medições de VFC e PCR (proteína C-reativa) em cada paciente durante um período mínimo de 7 dias. Desses 16 pacientes, 12 desenvolveram um aumento maior que 50% na PCR durante o período do estudo, e, desses 12 pacientes que desenvolveram um aumento maior que 50% na PCR, 10 demonstraram uma queda maior que 40% na VFC dentro de uma janela de 72 horas anterior ao aumento da PCR. Com base nisso, os autores concluíram que a análise intermitente da VFC pode fornecer um alerta precoce de uma resposta inflamatória iminente e pode ter um grande impacto no atendimento de pacientes moderados a graves com COVID-19. Vale frisar que os autores não aplicaram qualquer técnica de *machine learning* ou fizeram uso de algoritmos para análise dos dados.

Hijazi *et al.* (2021) utilizaram um conjunto de dados público “COVID-19 and Wearables Open Data Research” (Welltory Help-How to Use Welltory for Research) , que compreende 186 pacientes com medições de VFC e registros textuais do próprio usuário, para analisarem a capacidade dos modelos de IA de discriminar entre sinais fisiológicos saudáveis e sinais fisiológicos afetados, devido à infecção por COVID-19. Para isso, analisaram as alterações diárias da VFC, além de registros textuais dos participantes, como fontes primárias de informação para diferentes modelos de classificação embasarem a decisão final. No entanto, esse conjunto de dados apresenta alta diversidade de idade, IMC e diferentes datas de medição e horários da coleta. Os valores basais dos sinais fisiológicos podem ser muito diferentes entre os participantes, como exemplo os índices da VFC de uma mulher de 34 a 45 anos, com um IMC de 17,2 que reside na Rússia e fez medições em temperaturas abaixo de zero graus Celsius, e um homem de 24 a 35 anos, com IMC de 52,5, que reside no Catar e fez medições em temperaturas próximas a 40 graus Celsius. Além disso, o processo de coleta de dados dependia dos participantes, que auto referiram o início e a gravidade dos sintomas, bem como os dados fisiológicos foram coletados em diferentes momentos do dia, sem informações sobre o tipo de atividade realizada antes dessa coleta.

Todos esses fatores contribuem para a heterogeneidade dos dados, dificultando o estabelecimento de uma linha de base da variação da VFC que possa ser amplamente utilizada para comparar indivíduos saudáveis e infectados. Na sua análise, Hijazi *et al.* (2021) testaram vários classificadores, sendo eles: máquina de vetor de suporte (SVM), K-vizinho mais próximo (KNN) e regressão logística, para predição de normal ou afetado por alguma inflação e

identificaram que o SVM superou os outros classificadores em termos de sensibilidade e especificidade. Também concluíram que fundir o classificador com informações relevantes sobre o contexto ajuda a melhorar o desempenho dos classificadores. Assim, os pesquisadores aplicaram, em conjunto, uma Rede Neural Recorrente (RNN) para analisar o status diário informado pelos usuários (logs de texto em um aplicativo móvel), informando como o participante estava se sentindo. Na conclusão, os autores reportaram que o trabalho resultou em uma precisão de  $83,34 \pm 1,68\%$  com 0,91 de precisão, 0,88 de recall e 0,89 de F1-Score, em prever a infecção dois dias antes do início dos sintomas. Como principais limitações, eles citaram que não conseguiram entrar em contato com os participantes para ter certeza de que a avaliação subjetiva relatada dos sintomas, como fadiga e dor de cabeça, eram específicos para infecção por COVID-19. Informaram também que as leituras inconsistentes da frequência cardíaca de alguns pacientes os obrigaram a excluir alguns registros de dados e que isso afetou o desempenho geral. E, embora o modelo de Processamento de Linguagem Natural (*Natural Language Processing* – NLP) utilizado tenha mostrado um desempenho bem-sucedido na classificação entre os estados de saúde textuais dos participantes, a ameaça permaneceu, porque eles não assumiram que todos os participantes se expressaram da mesma maneira quando se sentiram mal, além disto a adição do modelo de NLP para pacientes assintomáticos é inútil.

Lonini et al. (2021) avaliaram os dados fisiológicos de 14 participantes que testaram positivo para COVID-19 e 14 indivíduos saudáveis, antes e depois de uma caminhada. Os resultados mostraram que não houve diferença na variação do SDNN intragrupo antes da caminhada, mas que isso ocorreu após a caminhada, e a variação do índice SDNN foi menor no grupo infectado, quando em comparação com o grupo saudável. No entanto, as diferenças demográficas entre os dois grupos restringem a universalização de seus achados. Nesse estudo, o grupo controle tem uma média de idade menor (Controles Saudáveis:  $32,4 \pm 6,8$ DP e COVID-Positivo:  $52,5 \pm 15,7$ DP) do que o grupo COVID-19 positivo, além do IMC ser menor no grupo saudável  $24,7 \pm 2,6$ DP do que no grupo COVID positivo  $27,7 \pm 7,5$ DP e isso pode influenciar os resultados, sendo que as diferenças entre os dois grupos estão em linha com o trabalho de Almeida-Santos (2016).

Para esta análise, Lonini et al. (2021) treinaram um modelo de regressão logística para detectar a presença de sintomas semelhantes a COVID, com base nas características de sinais fisiológicos, tal modelo foi implementado usando a biblioteca Scikit-learn em Python. Os autores montaram um acelerômetro no peito de cada participante e monitoraram o aumento das frequências cardíaca e respiratória e a diminuição da VFC em indivíduos que testaram positivo

para COVID-19, em relação a um grupo de controle saudável, enquanto realizavam um pequeno conjunto de atividades físicas padronizadas.

Já o estudo conduzido por Hirten *et al.* (2021) foi realizado com o objetivo principal de determinar se as alterações nos índices da VFC poderiam diferenciar participantes saudáveis daqueles infectados com a COVID-19, além de avaliar se essas alterações poderiam prever o desenvolvimento da infecção por COVID-19 antes de um diagnóstico a ser realizado por teste RT-PCR. Os pesquisadores descobriram que a amplitude média do SDNN era diferente em pacientes com COVID-19 do que em participantes saudáveis, assim como a Estatística de Ritmo da Linha Média (*Midline Estimating Statistic of Rhythm* – MESOR) era menor no primeiro dia de sintomas em comparação com todos os outros dias. Finalmente, relataram também que as alterações nos índices da VFC foram semelhantes em pacientes com infecções sintomáticas e assintomáticas.

Os pontos fortes do estudo supramencionado são a confirmação com teste RT-PCR positivo para a infecção por COVID-19 e os dados demográficos que mostraram um maior equilíbrio entre os participantes nas questões de média de idade  $36,3 \pm 9,8$  DP e IMC  $25,6 \pm 5,7$ DP. Além disso, todos os participantes eram profissionais de saúde, trabalhando em um único hospital, o que permitiu um acompanhamento médio de 42 dias, com média de 28 amostras de VFC por participante, permitindo uma extração de dados mais fidedigna. As principais limitações foram o pequeno número de participantes diagnosticados com COVID-19 durante a coleta de dados e a ausência de medidas dos participantes que foram infectados, quando estavam no estágio de recuperados da COVID-19, o que pode limitar algumas análises. Todas as medidas foram realizadas por meio de relógios da fabricante Apple e o aplicativo *Warrior Watch Study app*, desenvolvido pelo hospital Mount Sinai de Nova York, foi utilizado no smartphone de cada participante para que eles respondessem a uma breve pesquisa diária sobre sintomas e estresse. Ao final, foram realizadas somente análises estatísticas para comparação entre saudáveis e infectados, e os autores concluíram que há uma relação entre a variação da VFC coletada por um dispositivo vestível comum e a infecção por SARS-CoV-2, e que os resultados preliminares apoiam a avaliação adicional da VFC como um biomarcador da infecção por SARS-CoV-2.

Jimah *et al.* (2022) fizeram um acompanhamento contínuo de duas mulheres grávidas, durante a infecção por COVID-19. Ambas foram testadas usando o RT-PCR para confirmar a presença do vírus, e utilizaram o dispositivo Oura Ring para medidas dos sinais fisiológicos, foram observados de 3 a 6 dias no pico de alterações fisiológicas a frequência cardíaca (FC) em repouso e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Nos dois casos houve uma redução no

RMSSD que voltou a se elevar após a recuperação. Os autores concluíram que o estudo sugere que a FC, VFC e frequência respiratória e estágios do sono em repouso são indicadores importantes e sensíveis da infecção por COVID-19 durante a gravidez. Uma das limitações informada pelos autores é que ambos os casos apresentavam um IMC pré-gestacional acima da faixa normal, o que pode ter influenciado os efeitos observados. Os autores utilizaram apenas métodos estáticos para a análise.

Risch *et al.* (2022) investigaram a possibilidade de usar aprendizado de máquina para identificar COVID-19 pré-sintomático, com base na detecção de alterações fisiológicas adquiridas por um dispositivo vestível. Eles coletaram informações fisiológicas de 66 participantes usando um dispositivo vestível para formar uma linha de base (mais de 28 dias) até o início dos sintomas. Os pesquisadores analisaram as mudanças em vários parâmetros fisiológicos (frequência respiratória, frequência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca, temperatura da pele do pulso), em quatro períodos relacionados à infecção por COVID-19: incubação, pré-sintomático, sintomático e recuperação. O dispositivo foi usado apenas durante o sono. Em comparação com a linha de base, os participantes diminuíram significativamente o SDNN nos períodos de incubação, pré-sintomático e pós-sintomático, no entanto, não houve diferença estatística significativa, com base no RMSSD para participantes positivos para COVID-19, durante a infecção em comparação com a linha de base.

Os autores desenvolveram um algoritmo de aprendizado de máquina para detectar infecção pré-sintomática por COVID-19, para isso, escolheram uma Rede Neural Recorrente (RNN) com células de memória longa de curto prazo (*Long Short-Term Memory* – LSTM) para classificação binária de um indivíduo como saudável ou infectado (positivo para COVID-19) em um determinado dia. A RNN consistia em duas camadas ocultas e uma camada de saída. A primeira camada oculta continha 16 unidades de memória de longo prazo (LSTM) e a segunda camada continha 64. A ativação da saída do LSTM foi uma função sigmoide, enquanto a ativação recorrente nas camadas ocultas foi a função da unidade linear retificada. A entrada da RNN foi de 8 valores consecutivos de sinais fisiológicos originados de 8 noites consecutivas de dados. A saída foi uma indicação sobre a potencial infecção por COVID-19. O algoritmo proposto identificou 68% dos participantes positivos para COVID-19, dois dias antes do aparecimento dos sintomas. A principal limitação citada pelos autores foi a investigação baseada apenas em dados de indivíduos com menos de 51 anos que, geralmente, apresentam sintomas menos graves e que, cerca de metade dos indivíduos identificados como positivos pelo bracelete, não apresentaram infecção por SARS-CoV-2 em testes laboratoriais subsequentes.

Dois estudos apresentam apenas valores em Z escore e variação percentual (NATARAJAN; SU; HENEGHAN, 2020, 2022). Natarajan *et al.* (2020) treinaram uma rede neural convolucional, utilizando Python, com os pacotes Tensorflow e Keras, para preverem se um indivíduo está doente em um determinado dia, considerando alguns dados fisiológicos relacionados à frequência respiratória, frequência cardíaca e VFC, adquirido por um dispositivo sem fio e obtiveram uma AUC de  $0,77 \pm 0,018$  para a predição de infecção em um dia específico. A rede neural foi treinada para prever se um indivíduo está doente em um dia específico, dados os escores Z para frequência respiratória, frequência cardíaca, RMSSD e entropia para aquele dia e os 4 dias anteriores. Os autores citam como principais limitações os dados auto relatados, informando que os participantes foram solicitados a lembrar a data de início e a data final de quaisquer sintomas que experimentaram, o que pode não ser confiável. A fim de simplificar a pesquisa, não foi solicitado um detalhamento da apresentação dos sintomas e da gravidade ao longo do curso da doença e, por fim, também não foi possível afirmar que o classificador pode distinguir entre COVID-19 e outras doenças respiratórias, como influenza, sendo que o classificador previu um resultado positivo em muitos casos de influenza.

Em outro estudo (NATARAJAN; SU; HENEGHAN, 2022), Natarajan e colaboradores mostraram que os parâmetros médios de RMSSD de participantes infectados, no início dos sintomas, são diferentes entre homens e mulheres, com uma redução sobre a linha de base de 13,5% para homens e 9,5% para mulheres. Nesse estudo, dos 7.200 participantes infectados, 79% eram mulheres e a faixa etária de 20 a 49 anos representava > 70%, enquanto o grupo controle com 1.000 indivíduos saudáveis tinha média de idade =  $45,3 \pm 13,9$  DP e 71,6% eram mulheres. As análises desses dados foram realizadas por métodos estatísticos utilizando Python. A principal limitação citada pelos autores foi que os sintomas, a gravidade e a data de início dos sintomas foram todos obtidos de uma pesquisa, e não puderam ser verificados de forma independente.

O Quadro 3, a seguir, apresenta, de forma resumida, os principais dados dos trabalhos correlatos a esta pesquisa, que associam o uso de dispositivos vestíveis relacionados à variação da VFC com a infecção por COVID-19.

**Quadro 3 – Trabalhos que utilizaram dispositivos vestíveis relacionado a variação da VFC e COVID-19**

Autor/Ano	Tamanho da amostra	Características demográficas	Dispositivo utilizado e tipo de sinal	Diagnóstico COVID-19	Técnica de análise de dados/Algoritmos	Principais mudanças nas métricas da VFC	Pontos de atenção
Natarajan <i>et al.</i> (2020)	n =2,745 COVID+	Média de idade 41.2 ± 12.8DP 76% f	Fitbit, PPG	RT-PCR	Rede Neural Convolutacional	Redução do RMSSD no período infectado	Não há certeza que o classificador podia distinguir entre COVID e outras doenças respiratórias
Hijazi <i>et al.</i> (2021)	n=186 COVID+	Média de idade 40.2 ±17.2DP 64% f	Relógios Fitbit, Garmin e Apple PPG	Auto reportado pelos participantes	Aplicou classificadores SVM, KNN, Decision Tree e Logistic regression associado a modelo de linguagem NLP e RNN	Redução nos índices SDNN, RMSSD e PNN50 no período infectado	Dados sem qualidade, heterogeneidade dos participantes, registro subjetivo dos participantes de sintomas e COVID+
Hasty <i>et al.</i> (2021)	n=16 COVID+	Média de idade 60.5 ±13.4DP 71% m	Warfighter Monitor, ECG	RT-PCR	Estatística	Redução da VFC se correlaciona com o agravamento dos estados da infecção por COVID-19	Estudo observacional da evolução dos pacientes infectados pela COVID-19
Gutiérrez <i>et al.</i> (2021)	n=1 COVID+	Idade 52 m	Polar H7, Eletrodo - ECG (Cinta peitoral)	RT-PCR	Software padrão de mercado – Kubbios. Estatística	Valor reduzido de RMSSD e SDNN quando doente, comparado com o estado recuperado	Estudo de caso com único participante, sem comparação com linha de base ou grupo controle, dados de apenas um dia para o estado recuperado
Lonini <i>et al.</i> (2021)	n=14 COVID+	Média de idade 52 ±15.2DF 50% f	Dispositivo desenvolvido pela Universidade de Northwestern Mecânico acústico	NR	Logistic regression - Python	Redução da VFC durante a doença quando comparado ao grupo controle	Grupo Controle com características demográficas distintas do grupo avaliado, aplica atividades físicas padronizadas, usa outras métricas além da VFC como a FR
Hirten <i>et al.</i> (2021)	n=297 13/297 COVID+	Média de idade 36.3 ±9.8DP 69.4 f	<i>Apple Watch</i> , PPG	RT-PCR	Estatística	Reduções significativas no SDNN foram observadas 7 dias antes do diagnóstico de COVID-19	Não há medidas em pacientes recuperados, utiliza a média do dia todo da VFC para comparação.
Natarajan <i>et al.</i> (2022)	n=7,200 COVID+	Média de idade 41.7 ±13.3DP 78.2% f	<i>Fitbit</i> , PPG	Auto reportado pelos participantes	Estatística	RMSSD durante a infecção é menor do que no grupo de controle	Dados auto relatados, sem confirmação da doença por testes
Jimah <i>et al.</i> (2022)	n=2 COVID+	Idade 24/25 100% f Grávidas	<i>Oura ring</i> , PPG	RT-PCR	Estatística	Redução da RMSSD durante pico das respostas fisiológicas a COVID-19	IMC elevado, medidas sem comparação com grupo controle, medida apenas de período infectado e um dia recuperado
Risch <i>et al.</i> (2022)	n=66 COVID+	Média de idade 42.9 ±5.6DP 72% f	Ava bracelete, PPG	72% RT-PCR 28 % Test anticorpo	RNN - LSTM	SDNN reduziu significativamente nos períodos de incubação, pré-sintomático e sintomático da doença	Não apresenta valores dos recuperados, todos participantes < 51 anos, metade dos participantes identificados como positivos não apresentaram infecção em testes laboratoriais subsequentes

Abreviações: VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca; FR – Frequência Respiratória; RMSSD – *Root Mean Square of Successive Differences*; SDNN – *Standard Deviation of the NN intervals*; RT-PCR – *Real-Time Polymerase Chain Reaction*; PPG – *Photoplethysmography*; NR – Não Reportado; NLP – *Natural Language Processing*; RNN – *Recurrent Neural Network*; SVM – *Support Vector Machine*; KNN – *K-Nearest Neighbors*; LSTM – *Long Short-Term Memory*; m – sexo masculino; f – sexo feminino; Fonte:

Autor (2023).

### 2.8.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca e COVID Longa

Dani *et al.* (2021) publicaram um artigo, no início de 2021, com a hipótese de que os sintomas relatados por pacientes, vários meses após casos leves de COVID-19, poderiam ser a manifestação de uma disautonomia na infecção longa por COVID-19, e previram que a síndrome representaria uma grande proporção de consultas de cuidados primários e secundários nos próximos meses, e que o diagnóstico rápido e correto, com manejo cuidadoso, seria essencial para a recuperação .

Na mesma linha, Barizien *et. al.* (2021) publicaram, em julho de 2021, um artigo levantando a hipótese de que a disautonomia poderia ocorrer na infecção secundária por COVID-19, também conhecida como infecção por COVID longa. Em seus estudos, eles compararam a VFC de 27 pacientes com COVID longa (12 apresentando fadiga e 15 sem esse sintoma) versus 12 controles saudáveis, por meio do *Nociception-Level Index* (NOL ou Índice de Nocicepção), e descobriram que os participantes com COVID longa que apresentavam fadiga tiveram uma desregulação da VFC. Ainda segundo os autores, a VFC pode ser uma “janela” importante para uma melhor compreensão do mecanismo inflamatório e do sistema neuro-imune envolvido em pacientes com COVID longa. O NOL é um índice que pode ser usado para avaliar a resposta do sistema nervoso simpático à inflamação e estimar a VFC (BERGERON *et al.*, 2022), ele é baseado na combinação não linear de frequência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca, amplitude da onda fotopletismográfica, condutância da pele, flutuações da condutância da pele e seus derivados de tempo (EDRY *et al.*, 2016).

No estudo realizado por Aranyó *et al.* (2022) diversas métricas da VFC foram comparadas entre três grupos, a saber: pacientes com COVID longa, pacientes recuperados da COVID e indivíduos saudáveis. O Grupo 1 consistiu em 40 pacientes diagnosticados com COVID longa, com uma média de idade de  $40,1 \pm 10$  anos, dos quais 6 eram homens (15%), e um IMC médio de  $25,2 \text{ kg/m}^2$  DP 6,1. O Grupo 2 incluía 19 pacientes totalmente recuperados da COVID, com média de idade de  $42,2 \pm 11$  anos, 2 homens (11%), e um IMC médio de  $24,5 \text{ kg/m}^2$  DP 3,6. Já o Grupo 3 era composto por 17 indivíduos saudáveis, sem histórico de infecção prévia por SARS-CoV-2, com uma média de idade de  $39,5 \pm 13$  anos, 2 homens (12%), e um IMC médio de  $22,5 \text{ kg/m}^2$  DP 2,3. A análise comparativa nos índices da VFC revelou reduções significativas nos pacientes com COVID longa em comparação aos indivíduos recuperados e ao grupo não infectado. As métricas monitoradas incluíram SDNN e PNN50, além das medições no domínio da frequência, como LF, HF e VLF.

As reduções observadas nos índices dos pacientes com COVID longa, em comparação com os indivíduos recuperados e aqueles sem histórico de infecção por SARS-CoV-2, apresentaram as seguintes reduções: SDNN: 30% e 34%, PNN50: 49% e 60%, VLF: 39% e 63%, LF: 38% e 63%, e HF: 90% e 95%, respectivamente.

Marques *et al.* (2022) compararam diversas métricas da VFC entre 155 pacientes com COVID longa (95 mulheres (61,29%), média de idade  $43,88 \pm 10,88$  anos e 60 homens (38,71%), média de idade  $43,93 \pm 10,11$  anos) e 94 controles saudáveis (61 mulheres (64,89%), média de idade  $40,83 \pm 6,31$  e 33 homens (35,11%), média de idade  $40,69 \pm 6,35$  anos). A frequência cardíaca (FC) foi registrada por meio de um aparelho Polar RS800 que capturou a onda R do eletrocardiograma e, posteriormente, foram realizadas análises lineares e não lineares utilizando o software Kubios HRV versão 3.1.

No estudo mencionado anteriormente, os participantes de ambos os grupos foram instruídos a absterem-se de consumir cafeína e seus derivados, fumar e comer refeições pesadas ao menos 24 horas antes do teste. Na preparação para o exame, os voluntários descansaram por 15 minutos e foram colocados em posição supina por 10 minutos para medição da frequência cardíaca. Os resultados mostraram que o grupo COVID longa apresentou uma redução global da VFC em comparação ao grupo controle.

Acanfora *et al.* (2022) por sua vez, realizaram um ECG de 24 horas em 50 participantes, 30 deles com síndrome da COVID longa, sendo 17 sexo masculino e 13 sexo feminino, com idade de  $58,6 \pm 17,6$  anos, peso de  $77 \pm 14,5$  Kg, altura  $164 \pm 11,4$  cm e IMC  $28,4 \pm 4,2$  Kg/m<sup>2</sup>, enquanto que os 20 saudáveis eram 17 sexo masculino e 08 sexo feminino, idade  $56,3 \pm 14,7$  anos, peso  $73,8 \pm 12$  Kg, altura  $169 \pm 8,7$  cm, IMC  $25,7 \pm 2,4$  Kg/m<sup>2</sup>, em uma internação hospitalar. Durante o período de gravação, os pacientes foram autorizados a ficarem em pé ou sentados ao lado de suas camas, enquanto outras atividades não eram permitidas. Para ser considerado elegível para o estudo, cada registro deveria ter, pelo menos, 12 horas de intervalos analisáveis entre picos R consecutivos. Além disso, o período de registro analisável deveria incluir, pelo menos, metade do período noturno (das 00h00 às 5h00) e metade do período diurno (das 7h30 às 23h30). Os resultados mostram que houve uma redução nos índices SDNN e RMSSD, e uma redução também na potência absoluta de HF, enquanto que na potência absoluta de LF não houve diferença.

Lampas *et al.* (2022) acompanharam 34 pacientes pós-hospitalização por COVID-19, em enfermaria e UTI, por 1 e 6 meses, avaliando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) via eletrocardiograma Holter de 24 horas. Um mês após a alta, o SDNN foi significativamente menor no grupo COVID-19 ( $111 \pm 23$  ms) do que nos controles ( $152 \pm 24$  ms). Além disso, os



pacientes que foram hospitalizados na UTI apresentaram um SDNN ainda menor em comparação com os hospitalizados na enfermaria. Após 6 meses, houve melhora no SDNN (6 meses:  $133 \pm 24$  ms vs. controle:  $151 \pm 24$  ms,  $P=0,004$ ), embora os da UTI ainda mantivessem redução significativa no SDNN em relação aos da enfermaria, sendo que 32% dos pacientes mantiveram sintomas prolongados de COVID-19 aos 6 meses.

O estudo conduzido por Menezes *et al.* (2022) incluiu 47 pacientes que tiveram infecção por COVID-19 confirmada a cerca de 3,6 meses, em média, que realizaram um ECG ambulatorial de 24 horas, sendo que toda a amostra de 24 horas foi utilizada para extrair os índices da VFC. O grupo controle com 42 participantes também realizou ECG da mesma forma.

A média de idade dos pacientes com COVID longa foi de 43,8 anos ( $DP \pm 14,8$  anos), sendo 60% do sexo feminino. Para o grupo controle não foi indicado a média de idade, apenas que a população feminina representou 70%. No domínio do tempo, foram estudadas medidas de SDNN, RMSSD e pNN50, no domínio da frequência, foi estimada a potência absoluta e relativa nas bandas de LF e HF. Os resultados mostraram uma redução no SDNN e aumento no RMSSD e pNN50, quando comparado pacientes com COVID longa ao grupo controle, para banda de HF houve redução na potência relativa e na banda LF um aumento, quando comparado o grupo infectado ao grupo controle.

Shah *et al.* (2022) inscreveram 92 indivíduos recentemente recuperados de COVID-19 que foram submetidos à medição da frequência cardíaca e da resposta da pressão arterial ao levantar-se da posição supina um registro de ECG de 12 derivações, por um período de 60 segundos, durante a respiração em posição supina, os mesmos registros foram realizados em 120 voluntários saudáveis, como grupo controle. Foram extraídos os índices RMSSD e SDNN da VFC, e um modelo de IA foi construído para determinar características da VFC no domínio do tempo que representam o estado recuperado pós-COVID-19.

No grupo de indivíduos com COVID longa, a média de idade foi de  $50,6 \pm 12,1$  anos, enquanto no grupo de controles saudáveis, a média de idade foi de  $51,8 \pm 4,2$  anos. O sexo masculino representou, 58,7% no grupo COVID longa (um total de 54 indivíduos) e 54,1% no grupo de controles saudáveis (um total de 65 indivíduos). Os índices SDNN e RMSSD foram menores nos participantes com COVID longa, quando comparado aos controles saudáveis.

Mooren *et al.* (2023) realizaram um estudo prospectivo incluindo 103 pacientes com COVID longa, com um tempo após infecção de 252 dias, idade de  $49,0 \pm 11,3$  anos, sendo 45,7% do sexo feminino e os comparou com um grupo saudável de 90 participantes com idade de  $43,7 \pm 10,7$  anos, sendo 13,3% do sexo feminino, utilizando um equipamento Holter para a coleta de dados de ECG em, pelo menos, 24 horas. Os dados foram triados e editados, em busca

de artefatos e os valores da VFC foram calculados. Apenas ECGs com duração mínima de 22 horas foram utilizados para análises, que foram realizadas utilizando o software Kubios HRV 2.0. Foram analisados os índices SDNN, RMSSD, pNN50, VLF, LF e HF, em 3 diferentes janelas de intervalos, uma de 24 horas, outra de 6 horas durante o dia e a última de 6 horas durante a noite. Os grupos de pacientes com COVID longa exibiram valores maiores do que o grupo de controle, durante o período de 24 horas. No entanto, ao considerar a janela de observação de 6 horas durante o dia, os valores para essas métricas foram menores nos pacientes com COVID longa em comparação com o grupo de controle. Enquanto que, na janela de 6 horas durante a noite, os valores variaram, mostrando alguns índices maiores nos pacientes com COVID longa e outros iguais ou menores em relação ao grupo de controle, incluindo os índices no domínio do tempo.

No estudo realizado por Asarcikli *et al.* (2022) não fica evidente se os pacientes incluídos com Pós-COVID tinham qualquer manifestação da síndrome da COVID longa, apenas é apontado que eles estavam recuperados da infecção por SARS-CoV-2 a pelo menos 3 meses. Nessa pesquisa, os autores informam que os valores dos índices SDNN e RMSSD foram significativamente maiores no grupo controle, que a HF foi consideravelmente maior no grupo infectado e que a LF foi semelhante em ambos os grupos.

O estudo realizado por Liu *et al.* (2021) comparou a VFC de 164 pacientes com alta de COVID-19, com média de idade de  $49,4 \pm 11,4$  anos, e 166 voluntários saudáveis, com média de idade em  $49,4 \pm 11,2$  anos, os dois grupos de participantes foram pareados por idade, sexo e doenças subjacentes. Cada participante teve, pelo menos, um registro de monitoramento contínuo por mais de 10 horas, e a VFC de longo prazo foi calculada utilizando o valor médio da VFC de 5 minutos, durante 1 dia. Os resultados mostram que as medidas no domínio do tempo (SDNN, SDANN) e as medidas de frequência (LF, HF) foram significativamente menores no grupo com alta da COVID-19 do que no grupo controle, e que essas quatro medidas poderiam ser utilizadas para separar estatisticamente os dois grupos,  $P < 0,001$ . Contudo, no estudo mencionado não fica evidente se os pacientes com alta da COVID-19 foram diagnosticados com síndrome da COVID longa.

No Quadro 4 são resumidos os estudos que exploraram a relação entre a síndrome da COVID longa e as variações em índices específicos da VFC. Vale ressaltar que os trabalhos conduzidos por Liu *et al.* (2021) e Asarcikli *et al.* (2022) não foram incluídos ao quadro devido à incerteza sobre a presença da síndrome da COVID longa nos participantes.

**Quadro 4 – Trabalhos que relacionaram a variação de índices da VFC com COVID longa**

Autor e Ano	Amostra COVID longa	Características demográficas	Dispositivo, tempo e tipo de coleta	Diagnóstico COVID longa	Técnica de análise e algoritmos	Principais achados com relação à VFC	Pontos de atenção
Barizien <i>et al.</i> (2021)	n=27	Média de idade 48 ± 12DP 52% f	Monitor NOL PMD-200 12 minutos	NR	Estatística	Índice NOL reduzido no grupo COVID longa	Apenas pacientes com fadiga tiveram o índice reduzido, faltou detalhamento do diagnóstico da COVID longa
Aranyó <i>et al.</i> (2021)	n=40	Média de idade 40,1 ± 10DP 85% f	Holter AFT 1000+B 24 horas ECG	Presença de sintomas persistentes, tais como cansaço, falta de ar, tonturas, confusão mental, dor no peito ou dor de cabeça, 3 meses após uma infecção aguda por SARS-CoV-2	Estatística	Todas as variáveis da VFC foram significativamente diminuídas entre os pacientes com COVID longa em comparação com os indivíduos recuperados e o grupo não infectado	Os índices no domínio da frequência (LF e HF) foram comparados em potência absoluta, podendo enviesar a análise
Marques <i>et al.</i> (2022)	n=155	Média de idade 43 ± 10,6DP 62% f	Polar RS800CX 10 minutos Intervalo RR	Pacientes com 30 dias após a confirmação diagnóstica da COVID-19 e sintomas característicos tais como disautonomia, fadiga, fraqueza muscular)	Estatística	Grupos clínicos de COVID longa apresentaram VFC reduzida em comparação com o grupo controle não infectado por COVID-19	RMSSD, SDNN e HFnu reduzidos nos grupos COVID longa, porém LFnu aumentado neste grupo. Todos índices comparados ao grupo controle saudável
Acanfora <i>et al.</i> (2022)	n=30	Média de idade 58,6 ± 17DP 43% f	Holter ambulatorial 24 horas ECG	Pacientes com sintomas incluindo dispneia, fadiga, tosse, dor de cabeça, perda de apetite e mialgia	Estatística	Redução em praticamente todos os índices da VFC nos domínios do tempo e da frequência	Apenas o índice LFms2 não apresentou variação significativa
Lampsas <i>et al.</i> (2022)	n=34	NR	Holter ambulatorial 24 horas ECG	NR	Estatística	Redução do SDNN 1 mês e 6 meses após alta hospitalar	Apesar de informar que os grupos foram pareados por idade e sexo não apresenta outras informações
Menezes <i>et al.</i> (2022)	n=47	Média de idade 43,8 ± 14,8DP 60% f	Holter ambulatorial DMS300-4L 24 horas ECG	Informa que pacientes com síndrome de COVID longa após 3 meses de COVID-19 leve, moderada e grave, foram incluídos	Estatística	Reduções no SDNN e HF %, aumento do RMSSD e pNN50 e LF%, quando comparado pacientes infectados a controles saudáveis	Não apresenta idade dos controles, não apresenta de forma clara como foi diagnosticado os casos de COVID longa
Shah <i>et al.</i> (2022)	n=92	Média de idade 40.6 ± 12,1DP 41.3% f	Monitor VESTA 301i 1 minuto ECG	Diretrizes de tratamento da COVID-19 do Instituto Nacional de Saúde (NHI) - USA	IA – vários algoritmos, melhor resultado foi classificador MLP	SDNN e RMSSD reduzidos nos participantes com COVID longa quando comparado aos controles saudáveis	Destaca uso das medidas de curto prazo da VFC
Mooren <i>et al.</i> (2023)	n=103	Média de idade 49 ± 11,3DP 45.7% f	Holter ambulatorial DMS300-4L 24 horas ECG	Histórico de infecção e sintomas há pelo menos 3 meses tais como: fadiga ao exercício, falta de ar e disfunção cognitiva prejudicando a atividade da vida	Estatística	Variações em todos os índices da VFC quando comprado indivíduos com COVID longa a saudáveis	Valores diferiram nos mesmos índices quando comparados em janelas de 24 horas, 6 horas diurno e 6 horas noturno. Grupo não pareado por sexo e IMC

Abreviações: VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca; RMSSD – *Root Mean Square of Successive Differences*; SDNN – *Standard Deviation of the NN intervals*; NR – Não Reportado; m – sexo masculino; f – sexo feminino; MLP – *MultiLayer Perceptron*.

Fonte: Autor (2023).

### **3 METODOLOGIA**

Esta seção apresenta a caracterização da pesquisa, incluindo os materiais empregados e a metodologia utilizada na condução dos experimentos.

#### **3.1 Caracterização metodológica**

Esta pesquisa foi classificada de natureza aplicada, uma vez que foi projetada para adquirir novos conhecimentos e responder a perguntas específicas, destinadas a resolver problemas (FOMUNYAM, 2020). Sua abordagem foi classificada como quantitativa, pois emprega valores numéricos derivados de observações para explicar e descrever os fenômenos que as observações refletem sobre as variáveis do estudo (TAHERDOOST, 2022).

Em relação aos objetivos, foi classificada como explicativa, visto que todos os fenômenos estudados são registrados, analisados, interpretados e descritos, de modo a buscar identificar suas causas (SEVERINO, 2016).

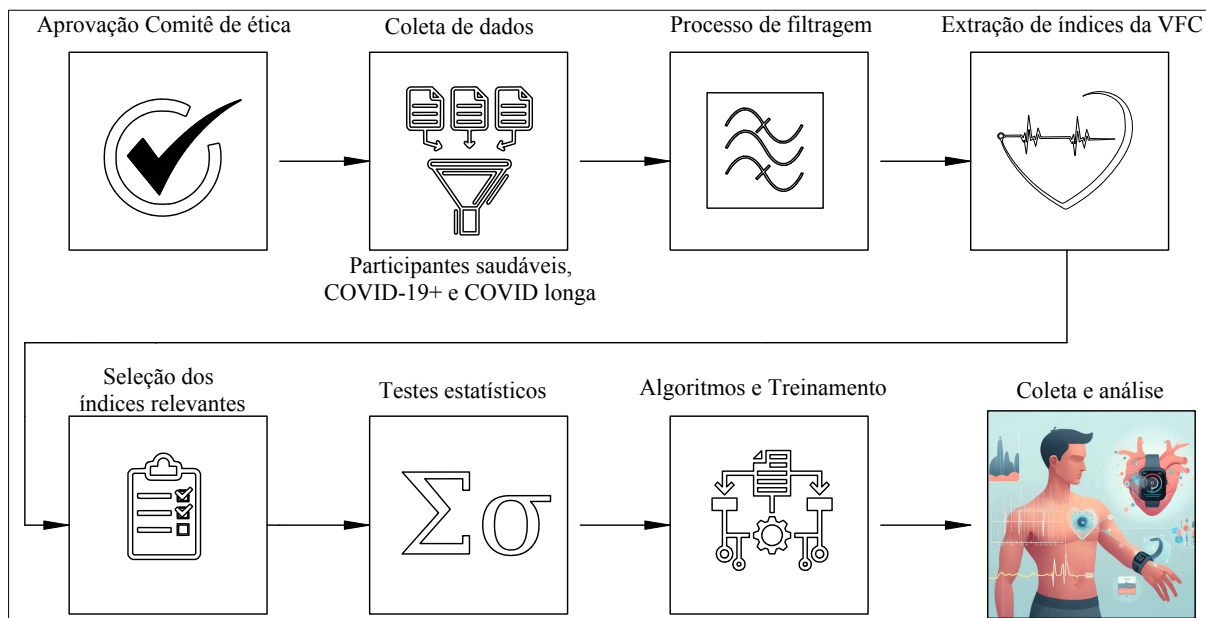
E, sob a ótica técnica, por sua vez, foi classificada como experimental, por examinar a relação causal entre variáveis independentes e dependentes no objeto em estudo. Basicamente, a variável independente é a variável de influência e a variável dependente é a variável que está sendo influenciada (LOEWEN; PLONSKY, 2016).

#### **3.2 Materiais e métodos**

Esta seção apresenta os métodos e materiais utilizados para desenvolver um sistema baseado em aprendizado de máquina e dispositivos vestíveis visando auxiliar no diagnóstico e monitoramento da COVID-19. Desse modo, é apresentada a amostra de participantes que compõem o estudo, os dados destes participantes e sua tradução em índices da VFC, a aplicação de algoritmos para treinamento sobre tais dados, o processo de desenvolvimento e a fabricação do oxímetro empregado para coletar os dados da frequência cardíaca, como os dados coletados são armazenados e gerenciados, incluindo informações sobre a estrutura do banco de dados. A aplicação das ferramentas e dos métodos computacionais utilizados para processar os dados dos participantes, incluindo a filtragem de ruído e o processo de tradução dos dados em índices da VFC, a utilização do MATLAB e o Python para treinar o algoritmo, além de apresentar o sistema de coleta, com o desenvolvido do oxímetro, o processamento dos sinais coletados e aplicação do algoritmo treinado, para a apresentação da indicação da probabilidade de um indivíduo estar saudável, infectado por COVID-19 ou acometido pela COVID longa.

A Figura 22 apresenta o macro diagrama dessas etapas.

**Figura 22** – Diagrama macro das etapas da pesquisa



Fonte: Autor (2023).

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho, por meio da Plataforma Brasil, com deferimento em 26/05/2023, Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 68909623.0.0000.55116, parecer número: 6.080.646.

### 3.2.1 Dados utilizados

Os dados dos participantes utilizados neste trabalho, para treinar e validar os algoritmos de *machine learning*, foram obtidos de dois estudos científicos distintos. Os dados dos participantes com COVID longa e saudáveis, foram extraídos do banco de dados públicos: *Body mass and physical activity in autonomic function modulation on post-COVID-19 condition: an observational subanalysis of FIT-COVID study*, Mendeley Data, V1 (FREIRE, 2021). Este banco de dados consiste de 20 participantes saudáveis e 20 participantes com síndrome da COVID longa, e todos os dados já estão na forma de índices da VFC e, de acordo com seus autores, os intervalos RR foram coletados pelo dispositivo “banda inteligente FitBit” e os índices da VFC foram extraídos pelo software Kubios.

Os dados brutos dos pacientes diagnosticados com COVID-19 foram gentilmente, disponibilizados pelo Mestre em Ciências da Reabilitação, Paulo Henrique Leite Souza. Esses dados foram coletados no Hospital Professora Lydia Storópoli como parte de sua dissertação de mestrado, realizada no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (PPGCR) da Universidade Nove de Julho, Campus Vergueiro. A dissertação intitulada *Efeito da estimulação não invasiva do nervo vago na modulação autonômica cardíaca dos pacientes com COVID-19*: Estudo clínico, controlado, cego e randomizado, foi concluída em 2022 (SOUZA, 2022).

O estudo de Souza (2022) recrutou 84 indivíduos, dos quais 39 foram excluídos por testarem negativo para COVID-19, estarem intubados na avaliação inicial, receberem alta hospitalar, desistirem do estudo, evoluírem para o óbito ou não apresentarem um sinal estacionário válido, restando, portanto, 45 participantes.

Todos os 45 participantes possuíam diagnóstico confirmado de COVID-19, sintomas de moderado a grave, com início de 1 a 10 dias, e poderiam encontrar-se sob uso de oxigênio suplementar, recebendo ventilação não invasiva, mas não poderiam estar intubados.

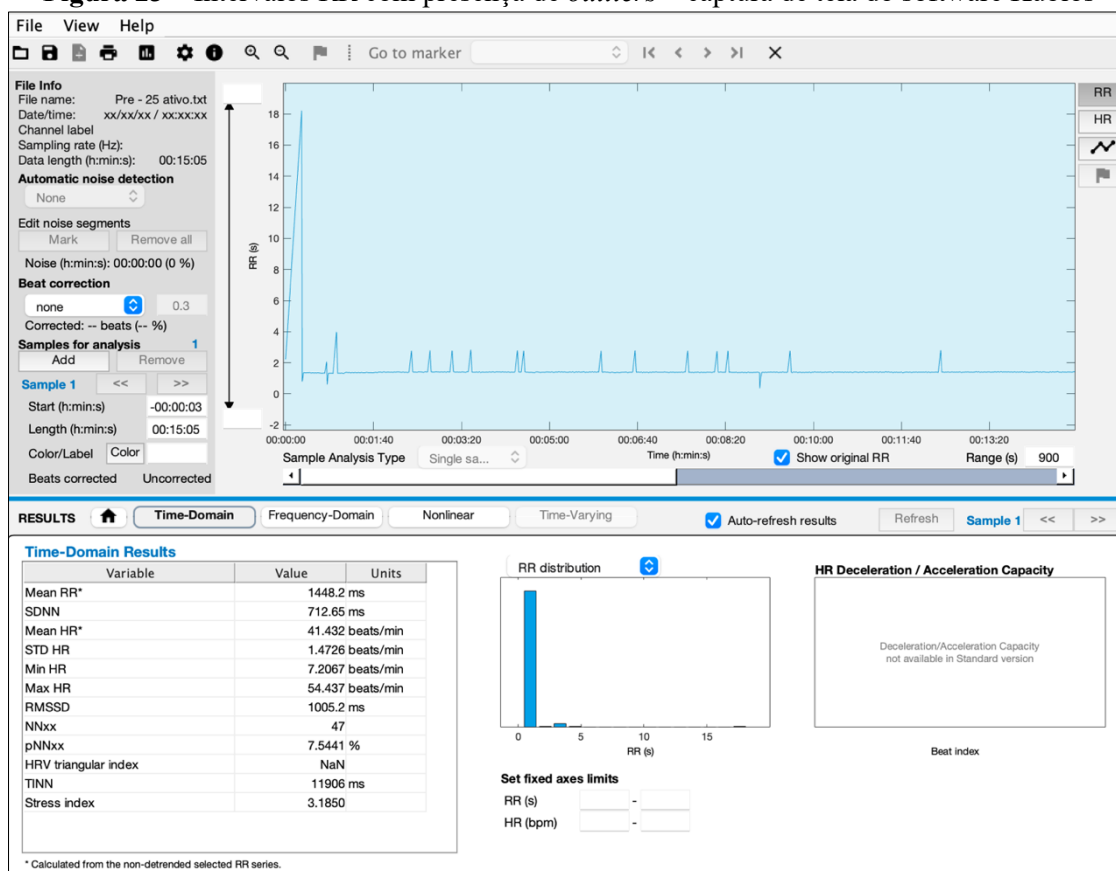
Durante a internação, esses indivíduos tiveram os intervalos entre os batimentos cardíacos coletados. Os participantes realizaram 20 minutos de repouso e, posteriormente, permaneceram 15 minutos na posição supina, durante os quais foram registrados os intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), por meio do monitor de frequência cardíaca V800, Polar Electro.

### **3.2.2 Identificação e remoção de outliers nos dados brutos dos participantes infectados**

Os dados brutos dos participantes infectados com COVID-19, contendo os valores dos intervalos RR, foram, primeiramente, visualizados no software Kubios, (Kubios HRV Standard – versão 3.5.0) e, identificado que todos os participantes, apresentaram sinais com *outliers*, em maior ou menor quantidade.

A Figura 23 mostra o sinal dos intervalos RR de um dos participantes, com a presença de valores discrepantes, que se referem a informações indesejadas, distorcidas ou não representativas que surgem durante a aquisição de dados fisiológicos e podem ocorrer por falha na captação do sinal, movimentos voluntários ou involuntários (contração muscular) do indivíduo, ou por presença de suor do paciente durante a aquisição dos dados (PELTOLA, 2012) e são denominados de artefatos.

**Figura 23** – Intervalos RR com presença de *outliers* – captura de tela do software Kubios



Fonte: Autor (2023).

A presença de artefatos interfere diretamente na análise dos resultados. Segundo Peltola (2012) se a ocorrência de artefatos for pouco frequente, é possível rejeitar ou substituir os artefatos por diferentes métodos de correção e edição antes de realizar a análise da VFC. Na mesma linha, Godoy *et al.* (2005), registram dados eletrocardiográficos com o equipamento Polar Advanced S810 e, para sua análise, realizaram uma filtragem digital, complementada por análise manual para eliminação de artefatos. Conforme Xu *et al.* (2001), os artefatos presentes no período cardíaco ou intervalos RR devem ser removidos antes da análise dos dados.

Estes artefatos, representam dados de valores atípicos, que se afastam substancialmente do padrão observado na maioria dos outros valores dentro de um conjunto de dados. Esses pontos atípicos são, em essência, discrepâncias estatísticas que se desviam significativamente da distribuição esperada dos dados representando *outliers*.

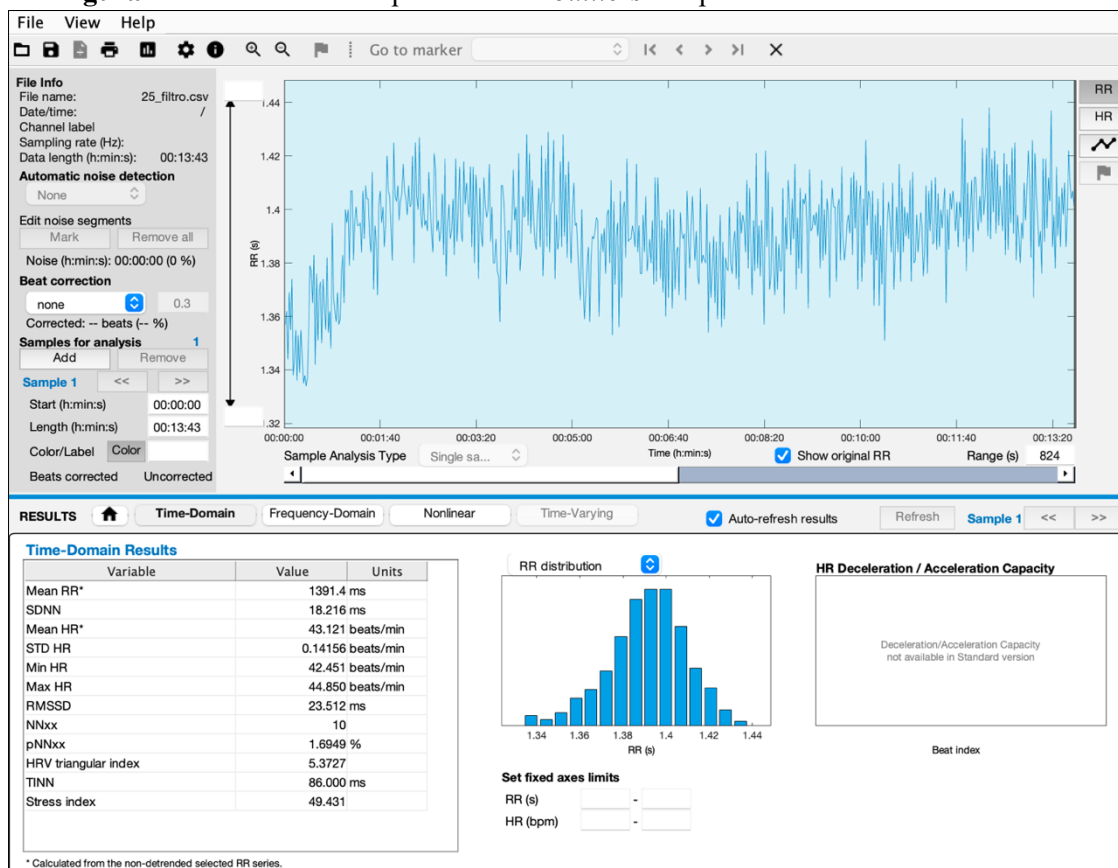
Dessa forma, foi aplicado um filtro para detecção e remoção desses *outliers* utilizando o método de Tukey (1977) o qual se baseia na análise dos quartis dos dados e faz uso do conceito de Amplitude Interquartil (*Interquartile Range* – IQR) para identificar os pontos de dados que se destacam como *outliers*.

Primeiramente, são calculados os quartis Q1 e Q3 dos dados. Q1 representa o primeiro quartil, que é um valor no conjunto de dados em que 25% dos dados estão abaixo dele, e Q3 representa o terceiro quartil, que é um valor no conjunto de dados em que 75% dos dados estão abaixo dele. Na sequência, a IQR é calculada como a diferença entre Q3 e Q1. A IQR é uma medida de dispersão que representa a distância entre o primeiro e o terceiro quartil.

Com base na IQR, são definidos os limites inferior e superior para identificar *outliers*. Normalmente, o limite inferior é calculado subtraindo 1,5 vez o IQR de Q1, enquanto o limite superior é calculado adicionando 1,5 vez o IQR a Q3, e os valores que se situaram abaixo do limite inferior ou acima do limite superior são identificados como outliers. Nesse trabalho, foi utilizado o valor de 2,0 vezes para o IQR, tanto para Q1 como para Q3. Esse valor foi o selecionado em razão da maior eficiência na identificação de *outliers* para esse conjunto de dados. Para aplicar esse filtro aos dados, foi utilizado o software Python, o código para isso é apresentado no apêndice B.

Uma vez realizado esse processo, os dados filtrados foram salvos e, novamente, acessados pelo software Kubios. A Figura 24 mostra o resultado com os dados filtrados do mesmo participante apresentado na Figura 23.

**Figura 24** – Intervalos RR após filtro dos *outliers* – captura de tela do software Kubios



Fonte: Autor (2023).



Do total de 45 participantes, 24 tiveram seus dados brutos descartados devido à presença excessiva de artefatos e/ou ruídos. Os dados dos 21 restantes foram filtrados, obtendo-se, ao menos, 5 minutos de sinais estáveis. Para estes participantes, foram extraídos, individualmente, os índices da VFC, por meio do software Kubios e seus resultados foram salvos e organizados em uma planilha CSV.

### 3.2.3 Tamanho e Características das Amostras

O tamanho das amostras incluídas neste estudo é de:

- 21 participantes infectados pela COVID-19;
- 20 participantes com síndrome da COVID longa;
- 20 participantes saudáveis.

A Tabela 3 apresenta as características dos participantes incluídos neste estudo.

**Tabela 3** – Principais características dos indivíduos incluídos no estudo

Características	Infectados pela COVID-19	Saudáveis	Acometidos pela COVID longa
Sexo F/M	10/11	10/10	9/11
Idade (DP)	49 (18)	26 (5)	29 (6,3)
Peso (Kg) (DP)	84 (16)	74 (16)	76 (14)
Altura (cm) (DP)	166 (8)	173 (9)	170 (9)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) (DP)	30 (5)	24,8 (4,7)	26,7 (5)
PAS (mmHg) (DP)	124 (21)	120 (5,6)	127 (21)
PAD (mmHg) (DP)	80 (15)	80 (2)	80 (4)
Início dos Sintomas (dias) (DP)	6 (2)	-	-

Fonte: Modificado de Souza (2022) e de Freire *et al.* (2022).

Os sintomas dos participantes acometidos pela síndrome da COVID longa são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4** – Presença de sintomas nos pacientes com síndrome da COVID longa

Sintomas	Frequência
Problemas respiratórios	15 (75%)
Dores no corpo	14 (70%)
Dor de cabeça	14 (70%)
Anosmia (perda do olfato)	10 (50%)

Ageusia (perda do paladar)	9 (45%)
Febre	6 (30%)
Diarreia	5 (25%)

Fonte: Modificado de Freire *et al.* (2022).

### 3.2.4 Extração dos dados da VFC

Os índices da VFC são obtidos por meio da análise dos intervalos entre as ondas R, e para a extração dos dados foi utilizado o software Kubios, que fez a leitura dos dados filtrados de cada um dos 21 participantes infectados pela COVID, de forma individual. Os dados extraídos incluíram os principais índices da VFC e foram salvos em um arquivo de planilha do tipo CSV.

Essencialmente, há duas abordagens para quantificar a VFC: o método de análises lineares e o método análises não lineares (STUCKE; GROSSE RUSE; LEBELT, 2015). Os métodos lineares são baseados em técnicas matemáticas simples para mensurar a variabilidade presente nos intervalos RR e são divididos nos domínios do tempo e da frequência. Os métodos não lineares da VFC são baseados em técnicas matemáticas que exploram a não linearidade e a complexidade dos padrões temporais dos intervalos entre as ondas R.

Os Quadros 5, 6 e 7, apresentam os índices da VFC e suas formulações matemáticas para os domínios do tempo, da frequência e para os métodos não lineares.

No domínio do tempo, os valores são calculados com base em métodos estatísticos ou geométricos, como a média, o desvio padrão e os índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR, tal como os principais índices apresentados no Quadro 5.

**Quadro 5** – Índices da VFC no domínio do tempo

Índice	Unidade	descrição
RR	ms (milissegundos)	<p><i>interbeat interval</i> - intervalo de tempo médio entre os batimentos cardíacos consecutivos (ou intervalos RR, apresentado na Figura 3) expresso como:</p> $\overline{RR} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N RR_n \quad (19)$ <p><math>RR_n</math> denota o valor do <math>n</math>'ésimo intervalo RR</p>

FC	bpm (batidas por minuto)	<p>valor médio da frequência cardíaca, expresso como:</p> $\overline{FC} = \frac{60}{\overline{RR}} \quad (20)$ <p><math>\overline{FC}</math> = Frequência Cardíaca, <math>\overline{RR}</math> = Intervalo RR médio</p>
SDNN	ms	<p>desvio-padrão dos intervalos Normais Normais (intervalos RR), expresso como:</p> $SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N (RR_n - \overline{RR})^2} \quad (21)$
SDSD	ms	<p>desvio-padrão de diferenças sucessivas, expresso como:</p> $SDSD = \sqrt{E\{\Delta RR_n^2\} - E\{\Delta RR_n\}^2} \quad (22)$
RMSSD	ms	<p>raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, expresso em milissegundos, expresso como:</p> $RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^{N-1} (RR_{n+1} - RR_n)^2} \quad (23)$
pNN50	%	<p>porcentagem de intervalos RR com diferença &gt; 50 ms de seu adjacente, expresso como:</p> $pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100\% \quad (24)$ <p>NN50: número de vezes que os intervalos NN sucessivos excedem 50ms</p>

Fonte: Autor (2023).

No domínio da frequência, os valores são obtidos a partir da análise da composição espectral do sinal da VFC. Basicamente, as séries temporais (intervalos RR) são transformadas em densidade espectral de potência (*Power Spectral Density* – PSD), para isso, as abordagens comumente utilizadas são a transformada rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform* - FFT) e a análise espectral baseada em autorregressão (*Autoregressive* - AR) (LI; RÜDIGER; ZIEMSEN, 2019).

Os índices, no domínio do tempo, calculam ou quantificam a quantidade absoluta ou relativa de energia do sinal dentro das bandas componentes (STUCKE; GROSSE RUSE; LEBELT, 2015). A Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia (“Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society

of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.”, 1996) dividiu as oscilações da frequência cardíaca em quatro bandas de frequência, a saber:

- frequência ultrabaixa (ULF – *Ultra Low Frequency*)  $f < 0,003 \text{ Hz}$ ;
- frequência muito baixa (VLF – *Very Low Frequency*)  $f \leq 0,003 < 0,040 \text{ Hz}$ ;
- baixa frequência (LF – *Low Frequency*)  $f \leq 0,04 < 0,15 \text{ Hz}$ ;
- alta frequência (HF – *High Frequency*)  $f \leq 0,15 \leq 0,40 \text{ Hz}$ .

Há, ainda, algumas publicações que relatam além das faixas mencionadas a banda de média frequência (*Middle Frequency* – MF), porém seu uso não é comum (YILMAZ; KAYANÇIÇEK; ÇEKICI, 2018).

A duração do período de registro limita a utilização da banda de frequência, sendo recomendado: 24 horas para a faixa de ULF, de 5 minutos a 24 horas para a faixa de VLF com preferência para coletas de 24 horas, 2 minutos para a faixa de LF e, ao menos, 1 minuto para a faixa de HF (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

O Quadro 6, apresenta os índices mais comumente utilizados no domínio da frequência.

**Quadro 6** – Índices da VFC no domínio da frequência

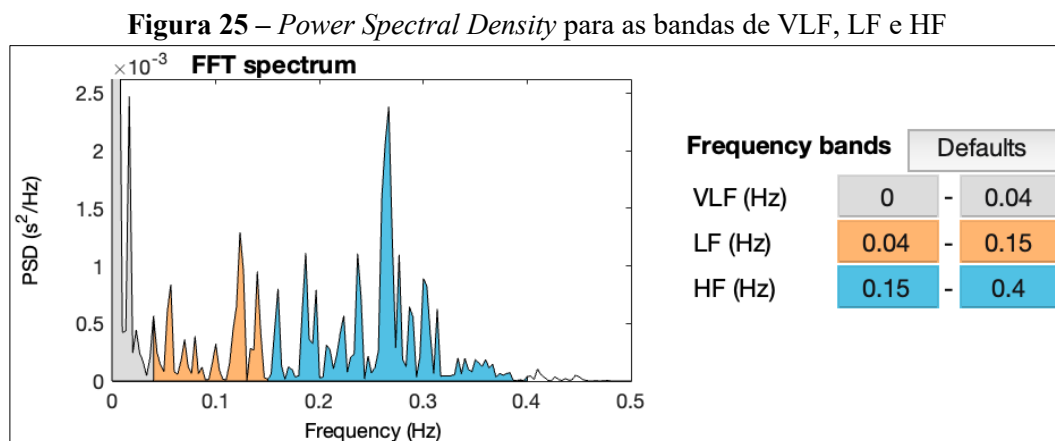
VLF	$\text{ms}^2$	potência absoluta na frequência muito baixa, faixa entre 0,0033–0,04 Hz
LF	$\text{ms}^2$	potência absoluta na baixa frequência, faixa entre 0.04–0.15 Hz
HF	$\text{ms}^2$	potência absoluta na alta frequência, faixa entre 0,15–0,4 Hz
LF/HF	-	relação entre potências de banda LF e HF
P_total	$\text{ms}^2$	potência total, soma da energia nas bandas ULF, VLF, LF e HF para gravações de 24h e nas bandas VLF, LF e HF para coletas de curto prazo (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014)
VLF_perc	%	potência relativa de VLF em relação a potência total $\text{VLF}_{\%} = \frac{\text{VLF}_{\text{ms}^2}}{\text{P}_{\text{total}_{\text{ms}^2}}} \times 100\% \quad (25)$
LF_perc	%	potência relativa de LF $\text{LF}_{\%} = \frac{\text{LF}_{\text{ms}^2}}{\text{P}_{\text{total}_{\text{ms}^2}}} \times 100\% \quad (26)$
HF_perc	%	potência relativa de HF $\text{HF}_{\%} = \frac{\text{HF}_{\text{ms}^2}}{\text{P}_{\text{total}_{\text{ms}^2}}} \times 100\% \quad (27)$

LF_nu	n.u.	potência relativa de LF em unidades normalizadas $LF_{nu} = \frac{LF_{ms^2}}{P_{total_{ms^2}} - VLF_{ms^2}} \times 100\% \quad (28)$
HF_nu	n.u.	potência relativa de HF em unidades normalizadas $HF_{nu} = \frac{HF_{ms^2}}{P_{total_{ms^2}} - VLF_{ms^2}} \times 100\% \quad (29)$

Abreviações: ms<sup>2</sup> = milissegundos ao quadrado (unidade absoluta); n.u. = *normalized units* (unidades normalizadas).

Fonte: Autor (2023).

O termo 'potência', neste caso, refere-se à *Power Spectral Density* (PSD), ou densidade espectral de potência, que representa a distribuição de energia espectral por unidade de tempo dentro de cada banda de frequência, conforme ilustra a Figura 25. A soma ou integração dos componentes espectrais resulta na potência total.



Fonte: Autor (2023).

As medidas no domínio da frequência podem ser expressas em potência absoluta ou relativa. A potência absoluta é calculada como milissegundos ao quadrado dividido por ciclos por segundo (ms<sup>2</sup>/Hz). Por outro lado, a potência relativa é estimada como a porcentagem da potência total, ou em unidades normalizadas (nu), resultante da divisão da potência absoluta de uma dada banda de frequência, pela potência total (KAMATH; WATANABE; UPTON, 2012).

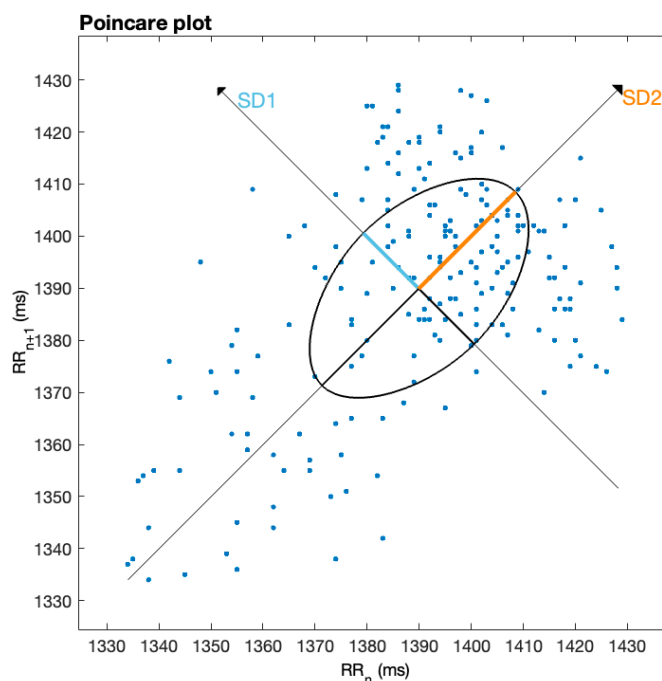
Os métodos não lineares da VFC, por sua vez, são baseados em técnicas matemáticas que exploram a não linearidade e a complexidade dos padrões temporais dos intervalos entre as ondas R. Esses métodos buscam revelar interações complexas de variáveis hemodinâmicas e eletrofisiológicas, embora a interpretação fisiológica de seus resultados seja difícil (FRANCESCO *et al.*, 2012). O Quadro 7 apresenta os índices da VFC dos métodos não lineares.

**Quadro 7** – Índices da VFC, métodos não lineares

SD1	ms	desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, caracterizado como marcador da modulação parassimpática (Um desvio padrão do comprimento da linha transversal no gráfico de Poincaré)
SD2	ms	desvio-padrão a longo prazo de intervalos R-R contínuos, caracterizado como marcador da modulação parassimpática e simpática (Dois desvios padrão do comprimento da linha longitudinal no gráfico de Poincaré)
S	-	<p>área da elipse (variabilidade total), expresso como:</p> $SS = \pi * SD1 * SD2 \quad (30)$ <p>O gráfico de Poincaré é uma representação gráfica de cada intervalo NN plotado contra seu intervalo NN anterior. A elipse que surge é uma quantificação visual da correlação entre sucessivos intervalos NN</p>
SD1/SD2	-	razão entre os componentes de SD1 e SD2, mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR

Fonte: Autor (2023).

O gráfico de Poincaré (também chamado de mapa de retorno) é uma representação bidimensional da correlação entre intervalos RR consecutivos. É um gráfico de dispersão no qual cada ponto tem uma coordenada  $x$  de um intervalo RR em milissegundos e uma coordenada  $y$  do intervalo RR seguinte também em milissegundos (TULPPO *et al.*, 1996; WOO *et al.*, 1992). A dispersão dos pontos perpendiculares ao eixo principal do gráfico representada por SD1 mede a VFC de curto prazo, sendo predominantemente controlada por estímulos parassimpáticos (BRENNAN; PALANISWAMI; KAMEN, 2002; KAMEN; KRUM; TONKIN, 1996). A dispersão de pontos, ao longo do eixo principal do gráfico, representada por SD2 mede a VFC total (BRENNAN; PALANISWAMI; KAMEN, 2002; GUZIK *et al.*, 2007; HOSHI *et al.*, 2013). A Figura 26 apresenta um exemplo de gráfico de Poincaré.

**Figura 26** – Gráfico de Poincaré

Fonte: Autor (2023).

Os dados extraídos dos participantes infectados pela COVID-19, a partir dos intervalos RR, bem como os dados já traduzidos em índices da VFC dos participantes saudáveis e com COVID longa, foram organizados em um arquivo tipo planilha, no formato CSV. O Quadro 8 mostra quais índices foram coletados e/ou extraídos dos participantes.

**Quadro 8** – Índices extraídos e coletados dos participantes

Grupo	Idade	Sexo	IMC	Mean RR	RMSSD	SDNN	
VLF Peak Freq (Hz)	VLF ms <sup>2</sup>	VLF %	LF Peak Freq (Hz)	LF ms <sup>2</sup>	LF %	LF n.u	
HF Peak Freq (Hz)	HF ms <sup>2</sup>	HF %	HF n.u	LF/HF ratio	SD1 ms	SD2 ms	SD2/SD1

Fonte: Autor (2023).

A inclusão de todas as variáveis da VFC nas ferramentas de *machine learning* para avaliação do desempenho de diferentes algoritmos, pode parecer atrativa, no entanto, tal abordagem não é adequada.

A seleção de variáveis para identificar padrões em indivíduos saudáveis, infectados pela COVID-19 ou afetados pela síndrome da COVID-19 longa, é uma etapa fundamental do processo de análise de dados e deve ser orientada pelo conhecimento científico. Cada variável escolhida deve ter uma fundamentação clara em relação ao problema abordado. É essencial considerar não apenas a correlação aparente, mas também entender o contexto biológico e

clínico subjacente. Isso ajuda a reduzir o risco de viés e contribui para a confiabilidade e interpretabilidade dos resultados.

A revisão da literatura relacionada à VFC, no contexto da infecção por COVID-19 e da síndrome da COVID longa, foi essencial para identificar os índices mais relevantes. Conforme detalhado na seção 2.8, pesquisas publicadas identificaram que os índices mais representativos para isso foram o SDNN e RMSSD no domínio do tempo. No domínio da frequência os índices mais utilizados foram o LF e o HF, não havendo trabalhos que indicassem relacionamento entre os métodos não lineares e COVID-19.

Para este trabalho, optou-se por utilizar os índices SDNN e RMSSD no domínio do tempo. No domínio da frequência, foram utilizados os índices  $LF_{\%}$  e  $HF_{\%}$ , que representam a potência relativa em relação à potência total nas faixas de baixa e alta frequências. Trabalhos anteriores, envolvendo COVID-19 e a síndrome da COVID longa, exploraram a variação da potência absoluta ( $ms^2$ ) da LF e HF e identificaram uma redução nesses índices. No entanto, essa abordagem pode apresentar viés, pois a potência absoluta é dependente da frequência cardíaca basal de cada indivíduo (“Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.”, 1996), além de diminuir significativamente com o envelhecimento (MOODITHAYA; AVADHANY, 2012).

Outro ponto considerado é a susceptibilidade a artefatos em avaliações de VFC no curto prazo, que demonstram uma tendência maior a serem afetadas por artefatos adicionais em comparação com as avaliações de longo prazo. As análises no domínio de frequência que consideram a potência absoluta em todas as bandas de frequência, apresentam uma maior sensibilidade em comparação com as análises que utilizam potências relativas (STAPELBERG *et al.*, 2018).

A potência absoluta demonstra maior sensibilidade em relação à frequência cardíaca do indivíduo, o uso da potência relativa reduz essa sensibilidade, tornando a medida menos dependente da frequência cardíaca basal (“Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.”, 1996; KAMATH; WATANABE; UPTON, 2012). Além disso, a potência relativa proporciona maior comparabilidade entre diferentes estudos e populações, facilitando a interpretação e comparação entre diferentes indivíduos, o que resulta em maior generalização.

Desse modo, os dados de SDNN, RMSSD,  $LF_{\%}$  e  $HF_{\%}$  dos 21 participantes infectados com COVID-19, dos 20 controles saudáveis e dos 20 indivíduos com síndrome da COVID



longa foram organizados em uma planilha CSV, para servirem de alimentação aos softwares de ML.

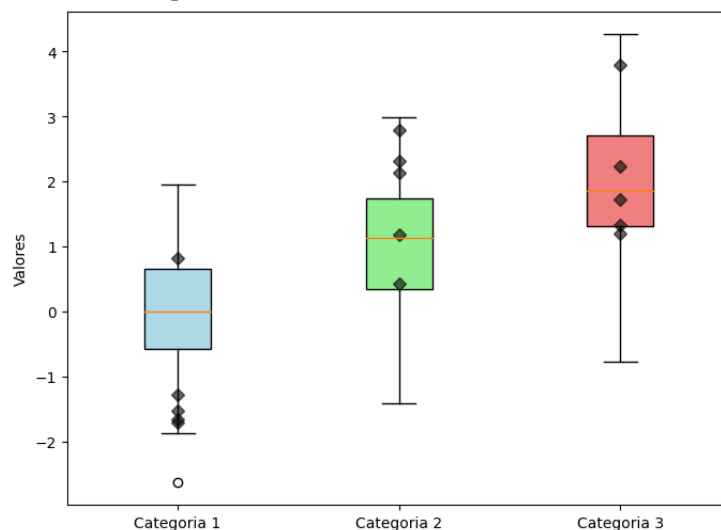
Para estes índices, foram aplicados os testes estáticos de Kolmogorov-Smirnov, para verificar a sua normalidade ou não, e também foram empregados os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e U Mann-Whitney, considerando um nível de significância  $P < 5\%$ .

O teste de Kolmogorov-Smirnov, é uma ferramenta estatística utilizada para determinar se uma amostra segue uma distribuição específica, seja ela normal ou não. Ele compara a distribuição empírica dos dados com a distribuição teórica esperada e avalia a diferença entre elas. Ao realizar o teste de Kolmogorov-Smirnov, se o valor de  $P$  for maior que um determinado limite de significância (geralmente 0,05), não há evidências estatísticas suficientes para rejeitar a hipótese nula de que os dados seguem a distribuição proposta. Se o valor de  $P$  for menor que o limite de significância, há evidências para rejeitar a hipótese nula, indicando que os dados não seguem a distribuição proposta. É uma ferramenta útil para verificar a normalidade dos dados e determinar se eles se ajustam a uma distribuição específica.

Por sua vez, os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney são métodos estatísticos não paramétricos utilizados para comparar grupos independentes, e são aplicados em dados que não seguem uma distribuição normal. O teste de Kruskal-Wallis é empregado para comparar três ou mais grupos independentes, enquanto o teste de Mann-Whitney é utilizado para comparar dois grupos independentes.

Além destes testes, os dados dos índices SDNN, RMSSD, LF% e HF% dos participantes, foram plotados em um diagrama de caixa ou *boxplot*. O diagrama de caixa é uma ferramenta gráfica que representa a distribuição de dados numéricos, conforme mostra a Figura 27.

**Figura 27** – Exemplo de distribuição de dados numéricos com *boxplot*



Fonte: Autor (2023).

O diagrama é construído dos seguintes elementos; Caixa: A caixa em si representa o intervalo interquartil, que é o intervalo entre o primeiro quartil (25%) e o terceiro quartil (75%) dos dados. Seus limites são dados pela linha inferior e superior da caixa, 25% e 75%, respectivamente; Mediana: É a linha que divide a caixa, representando a mediana dos dados, se a linha estiver no meio da caixa, significa que os dados estão distribuídos de forma simétrica, por outro lado, se ela estiver deslocada para um lado da caixa, significa que os dados estão distribuídos de forma assimétrica; *Outliers*: São os pontos individuais representados por símbolos (diamante, círculos, etc.), que são considerados valores atípicos ou excepcionais em relação à distribuição dos dados, que estão fora do intervalo interquartil; *Whiskers* são linhas que se estendem a partir da caixa em direção aos valores máximos e mínimos dos dados, excluindo os outliers. Eles representam a variabilidade fora do intervalo interquartil (IQR), e são usados para indicar a dispersão dos dados além da faixa central, representada pela caixa do *boxplot*. Em alguns casos, os *Whiskers* se estendem até o valor máximo ou mínimo dos dados, mas também podem ser limitados por uma distância específica além do intervalo interquartil, por exemplo, 1,5 vez o IQR. Qualquer ponto fora dessa distância é considerado um *outlier*. Se os *Whiskers* forem longos, significa que há muitos *outliers*, se curtos, significa que há poucos *outliers* e se estiverem desalinhados, pode indicar que os dois conjuntos de dados têm distribuições diferentes.

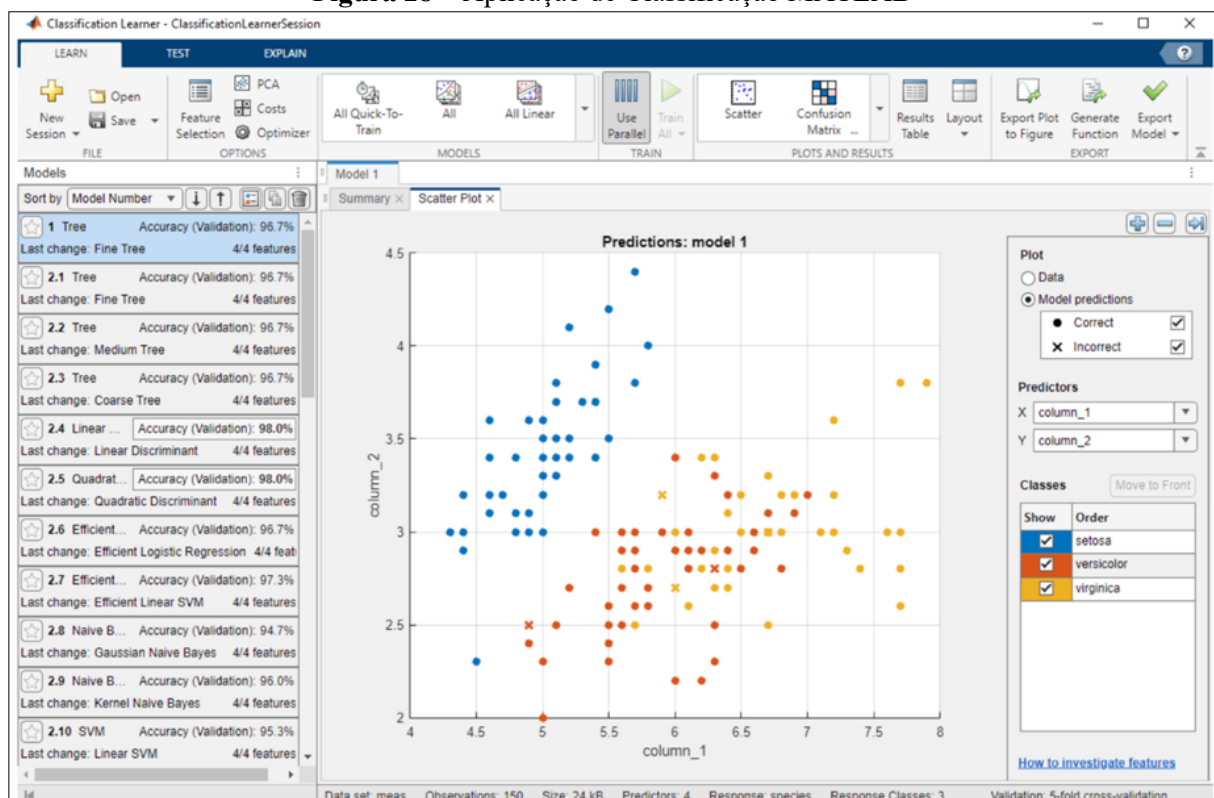
### 3.2.5 Algoritmos e Treinamento

Para otimizar a escolha do melhor algoritmo baseado nos dados disponíveis, foi utilizado inicialmente o software MATLAB (versão R2023b – *Student*). O MATLAB fornece uma *toolbox* com implementações nativas de uma variedade de classificadores, usando algoritmos de otimização modernos, realiza validação cruzada, ajuste de hiperparâmetros e pré-processamento aninhado, além de calcular diversas métricas de classificação e estabelecer sua significância estatística (TREDER, 2020).

A aplicação "*Machine Learning and Deep Learning*" do software MATLAB oferece uma gama de ferramentas disponíveis nativamente. Essas ferramentas permitem ao utilizador pré-processar dados, treinar e testar modelos e avaliar métricas de desempenho. A aplicação fornece uma interface de fácil utilização para explorar e experimentar diferentes algoritmos de aprendizado automático e aprendizado profundo, com a capacidade de otimizar a seleção de algoritmos e de estabelecer a significância estatística.

Para escolher o algoritmo de classificação para o conjunto de dados disponível, o aplicativo de classificação do MATLAB, comparou diferentes algoritmos, tais como árvores de decisão, SVMs, redes neurais artificiais, etc. A classificação é um tipo de aprendizado de máquina supervisionado em que um algoritmo “aprende” a classificar novas observações a partir de exemplos de dados rotulados. O aplicativo avalia o desempenho de cada algoritmo no conjunto de dados, e apresenta o resultado em diferentes formatos de acordo com a aplicação. A Figura 28 mostra um exemplo da tela de classificação do MATLAB.

**Figura 28 – Aplicação de Classificação MATLAB**



Fonte: MATLAB<sup>5</sup> (2023).

Utilizando o conjunto de dados disponível, onde há quatro índices (SDNN, RMSSD, LF% e HF%), foram testados todos os algoritmos de classificação disponíveis no MATLAB. A saída do software apresenta um ranqueamento em forma de tabela baseada na acurácia média, em termos percentuais, para cada algoritmo e tipo de *preset* utilizado, um exemplo deste tipo de saída é apresentado no Quadro 9.

<sup>5</sup> Figura original disponível em: [https://www.mathworks.com/help/stats/classificationlearner-app.html?searchHighlight=classification%20learner&s\\_tid=srchtitle\\_support\\_results\\_1\\_classification%2520learner](https://www.mathworks.com/help/stats/classificationlearner-app.html?searchHighlight=classification%20learner&s_tid=srchtitle_support_results_1_classification%2520learner). Acesso em: 22 out. 2023.

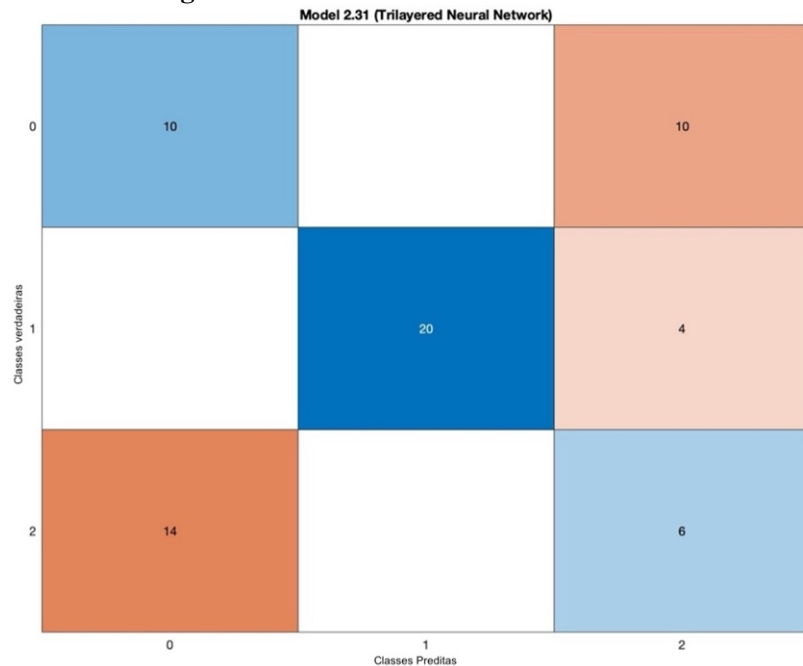
**Quadro 9** – Exemplo de resultado da aplicação Classificação – MATLAB<sup>6</sup>

Model Number	Model Type	Accuracy % (Validation)	Preset
2.1	Tree	NaN	Fine Tree
2.2	Tree	NaN	Medium Tree
2.3	Tree	NaN	Coarse Tree
2.4	Discriminant	NaN	Linear Discriminant
2.5	Discriminant	NaN	Quadratic Discriminant
2.6	Efficient Logistic Regression	NaN	Efficient Logistic Regression
2.7	Efficient Linear SVM	NaN	Efficient Linear SVM
2.8	Naive Bayes	NaN	Gaussian Naive Bayes
2.9	Naive Bayes	NaN	Kernel Naive Bayes
2.10	SVM	NaN	Linear SVM
2.11	SVM	NaN	Quadratic SVM
2.12	SVM	NaN	Cubic SVM
2.13	SVM	NaN	Fine Gaussian SVM
2.14	SVM	NaN	Medium Gaussian SVM
2.15	SVM	NaN	Coarse Gaussian SVM
2.16	KNN	NaN	Fine KNN
2.17	KNN	NaN	Medium KNN
2.18	KNN	NaN	Coarse KNN
2.19	KNN	NaN	Cosine KNN
2.20	KNN	NaN	Cubic KNN
2.21	KNN	NaN	Weighted KNN
2.22	Ensemble	NaN	Boosted Trees
2.23	Ensemble	NaN	Bagged Trees
2.24	Ensemble	NaN	Subspace Discriminant
2.25	Ensemble	NaN	Subspace KNN
2.26	Ensemble	NaN	RUSBoosted Trees
2.27	Neural Network	NaN	Narrow Neural Network
2.28	Neural Network	NaN	Medium Neural Network
2.29	Neural Network	NaN	Wide Neural Network
2.30	Neural Network	NaN	Bilayered Neural Network
2.31	Neural Network	NaN	Trilayered Neural Network
2.32	Kernel	NaN	SVM Kernel
2.33	Kernel	NaN	Logistic Regression Kernel

Fonte: Autor (2023).

Além do ranqueamento por acurácia, a aplicação também apresenta a matriz de confusão para o(s) algoritmo(s) selecionado(s), como apresentado na Figura 29. Ao examinar a Figura 29, as linhas representam as classes reais, enquanto as colunas indicam as classes previstas. Em cenários de validação ou validação cruzada, como é o caso deste trabalho, a matriz de confusão é derivada das predições nas observações mantidas (validação). As células na diagonal principal destacam as instâncias em que as classes reais e previstas coincidem.

<sup>6</sup> Os modelos 2.32 e 2.33 denominados Kernel pelo MATLAB, adotam uma abordagem de classificadores por Suporte Vector Machine e Regressão Logística respectivamente.

**Figura 29** – Matriz de confusão - MATLAB

Fonte: Autor (2023).

A matriz de confusão é uma tabela que mostra o desempenho de um modelo de classificação em um conjunto de dados onde os rótulos verdadeiros são conhecidos, possibilitando visualizar o desempenho desse modelo, comparando as predições feitas com os valores reais dos dados. Em uma matriz de confusão, as predições do modelo são organizadas nas seguintes categorias:

**Verdadeiros Positivos (VP):** São os casos em que o modelo previu corretamente a classe positiva;

**Falsos Positivos (FP):** São os casos em que o modelo previu incorretamente a classe positiva quando na verdade era negativa;

**Falsos Negativos (FN):** São os casos em que o modelo previu incorretamente a classe negativa quando na verdade era positiva;

**Verdadeiros Negativos (VN):** São os casos em que o modelo previu corretamente a classe negativa.

No MATLAB, por padrão, quando as células diagonais são sombreadas em azul, significa que o classificador acertou ao classificar as observações dessa classe específica. A representação visual padrão oferece uma contagem do número de observações em cada célula, proporcionando uma visão mais clara do desempenho do classificador em cada categoria.

Por meio da matriz de confusão é possível calcular ou métricas tais como; Acurácia, Precisão, Recall e F1 score.

**Acurácia:** Representa a proporção de predições corretas feitas por um modelo de classificação, calculada como a porcentagem de acertos em relação ao total de predições realizadas.

**Precisão:** Avalia a proporção de verdadeiros positivos (itens corretamente identificados como positivos) em relação ao total de identificações positivas feitas pelo modelo.

**Recall:** Refere-se à proporção de verdadeiros positivos em relação ao total de exemplos positivos verdadeiros (verdadeiros positivos mais falsos negativos). Essa métrica mede a porcentagem de exemplos positivos corretamente identificados pelo modelo.

**F1 Score:** Combina precisão e recall em uma única medida, calculada como a média harmônica dessas métricas. Podendo ser útil quando há necessidade de balancear precisão e recall para avaliar o desempenho geral do modelo.

O cálculo das métricas Acurácia, Precisão, Recall e F1 score, podem ser realizadas a partir da matriz de confusão, utilizando as seguintes equações:

Acurácia:

$$A = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (31)$$

Na qual, VP: Verdadeiro Positivo; VN: Verdadeiro Negativo; FP: Falso Positivo e FN: Falso Negativo.

Precisão:

$$P = \frac{VP}{VP + FP} \quad (32)$$

Recall:

$$R = \frac{VP}{VP + FN} \quad (33)$$

F1 Score:

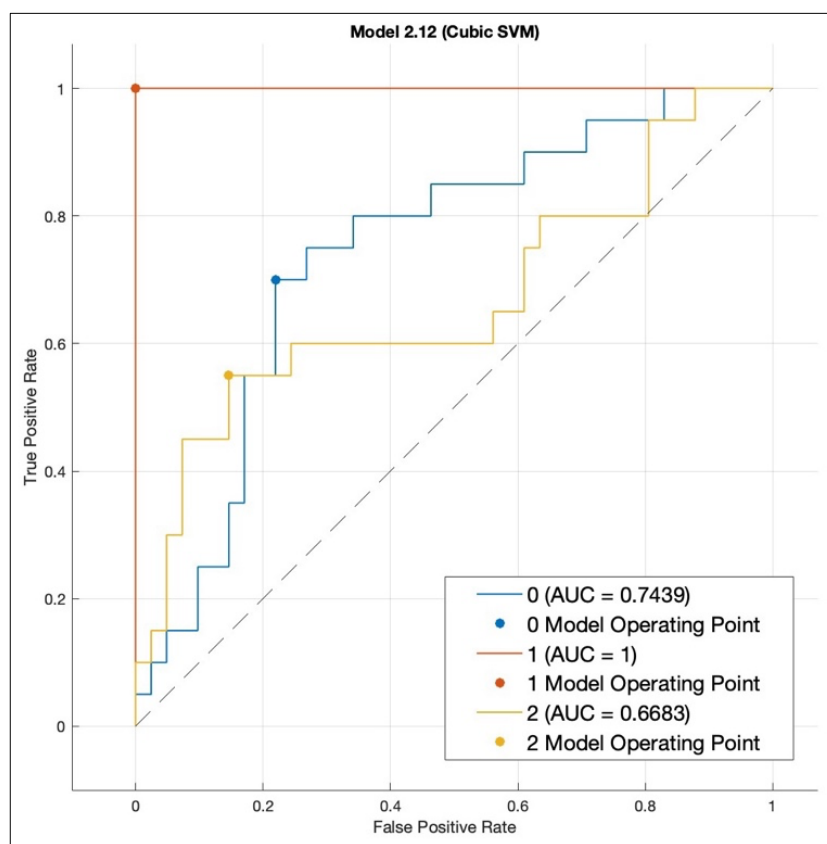
$$F1 = \frac{2 \times (P \times R)}{P + R} \quad (34)$$

Na qual, P: Precisão, dada pela equação 32 e R: Recall, dado pela equação 33.

A Figura 30 apresenta a curva ROC que mostra a taxa de verdadeiros positivos (TVP) versus a taxa de falsos positivos (TFP), para diferentes limites de pontuações de classificação calculados pelo classificador selecionado. Ela representa a capacidade do modelo em diferenciar entre os grupos, o valor de 1 na curva ROC indica um modelo perfeito, enquanto um valor de 0,5 indica um modelo aleatório.

Na Figura 30 o Ponto Operacional do Modelo (*Model Operating Point*) evidencia a taxa de falsos positivos e a taxa de verdadeiros positivos correspondentes ao limite usado pelo classificador para classificar uma observação. Por exemplo, uma taxa de falsos positivos de 0,4 indica que o classificador atribui incorretamente 40% das observações de classe negativas à classe positiva. Uma taxa verdadeira positiva de 0,9 indica que o classificador atribui corretamente 90% das observações positivas da classe a classe positiva.

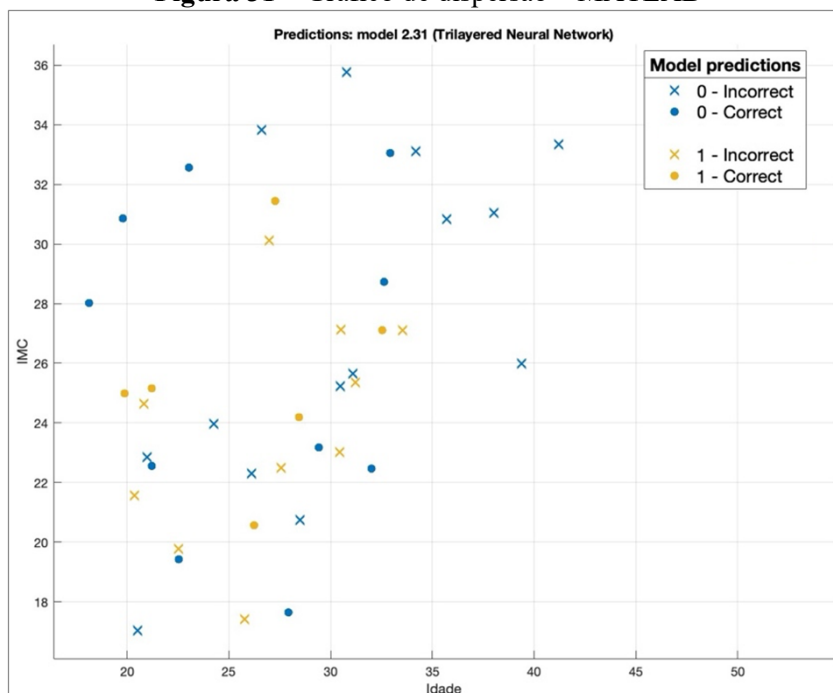
**Figura 30** – Curva ROC – MATLAB



Fonte: Autor (2023).

Outro recurso disponível é o gráfico de dispersão, que mostra os resultados da predição do modelo, informando onde acertou e onde errou em cada classe.

Na Figura 31 é apresentado um exemplo de gráfico de dispersão com os dados preditos por um modelo, indicando as predições corretas e incorretas para cada classe, neste exemplo usando a Idade e Índice de Massa Corporal – IMC.

**Figura 31** – Gráfico de dispersão – MATLAB

Fonte: Autor (2023).

Também é possível realizar os testes no conjunto de dados aplicando o *Principal Component Analysis* (PCA), ou seja, a Análise de Componentes Principais, que é uma técnica de redução de dimensionalidade utilizada em aprendizado de máquina com o objetivo de simplificar a complexidade nos dados, preservando as tendências e os padrões.

A eficácia do PCA tende a variar conforme o domínio específico do problema, em algumas situações, a estrutura dos dados pode não ser ideal para a abordagem da redução de dimensionalidade.

No MATLAB cada algoritmo pode ser otimizado utilizando a função “*optimizer*” onde a seleção de valores de hiperparâmetros é automatizada. Para cada tipo de modelo escolhido, o aplicativo testa diferentes combinações para as variáveis dos hiperparâmetros, usando um esquema de otimização que busca minimizar o erro de classificação do modelo.

Por fim, após o ranqueamento realizado pelo MATLAB, um dos algoritmos foi selecionado e reescrito em Python para ser aplicado no servidor. Esta transição para Python permite uma implementação mais flexível e adaptável, além de facilitar a colaboração e a integração com outras ferramentas e bibliotecas amplamente utilizadas na comunidade de ciência de dados e aprendizado de máquina. Assim, o MATLAB foi a ferramenta para o processo inicial de seleção e otimização dos algoritmos, enquanto o desenvolvimento subsequente em Python permitiu uma abordagem mais adequada para o tratamento e análise dos dados dessa pesquisa.



### 3.2.6 Exportando modelo do MATLAB para Python

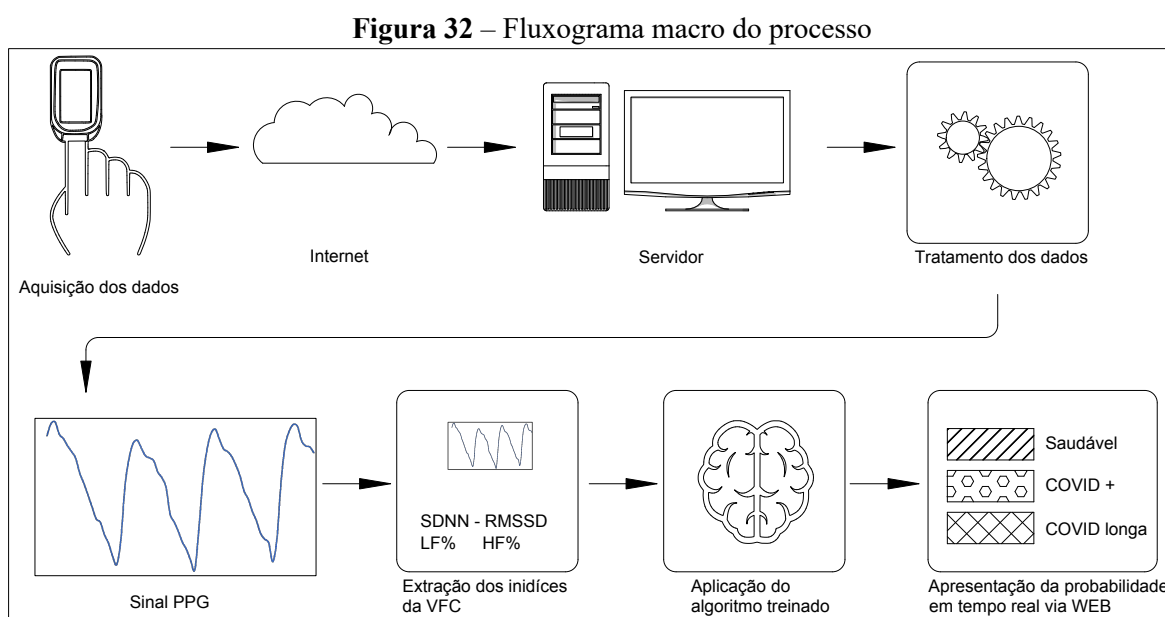
Para exportar o modelo classificador selecionado a partir do MATLAB para a linguagem Python, realizou-se uma análise do algoritmo no MATLAB, identificando os métodos de classificação, estruturas de dados e hiperparâmetros utilizados. Em seguida, foram identificadas alternativas equivalentes em Python para essas funcionalidades específicas.

No decorrer do processo de migração, o código do algoritmo foi reescrito para se adequar à sintaxe e às estruturas de dados do Python. Posteriormente, foram conduzidos testes e validações para assegurar a consistência dos resultados gerados com os obtidos no MATLAB.

Após a exportação para Python, o código foi inserido no servidor que utiliza como sistema operacional a distribuição Ubuntu do Linux.

### 3.3 Sistema de coleta e análise

Para realizar a análise em tempo real do estado de saúde do indivíduo, foram necessários outros desenvolvimentos, além da definição do algoritmo a ser utilizado, na avaliação dos índices da VFC, como um oxímetro especial, banco de dados, códigos em Python para extração e tratamento dos dados brutos, filtragem e extração dos índices da VFC e, por fim, a aplicação do algoritmo especializado para identificação do estado de saúde em relação a COVID-19. A Figura 32, apresenta o fluxograma macro deste processo.



Fonte: Autor (2023).

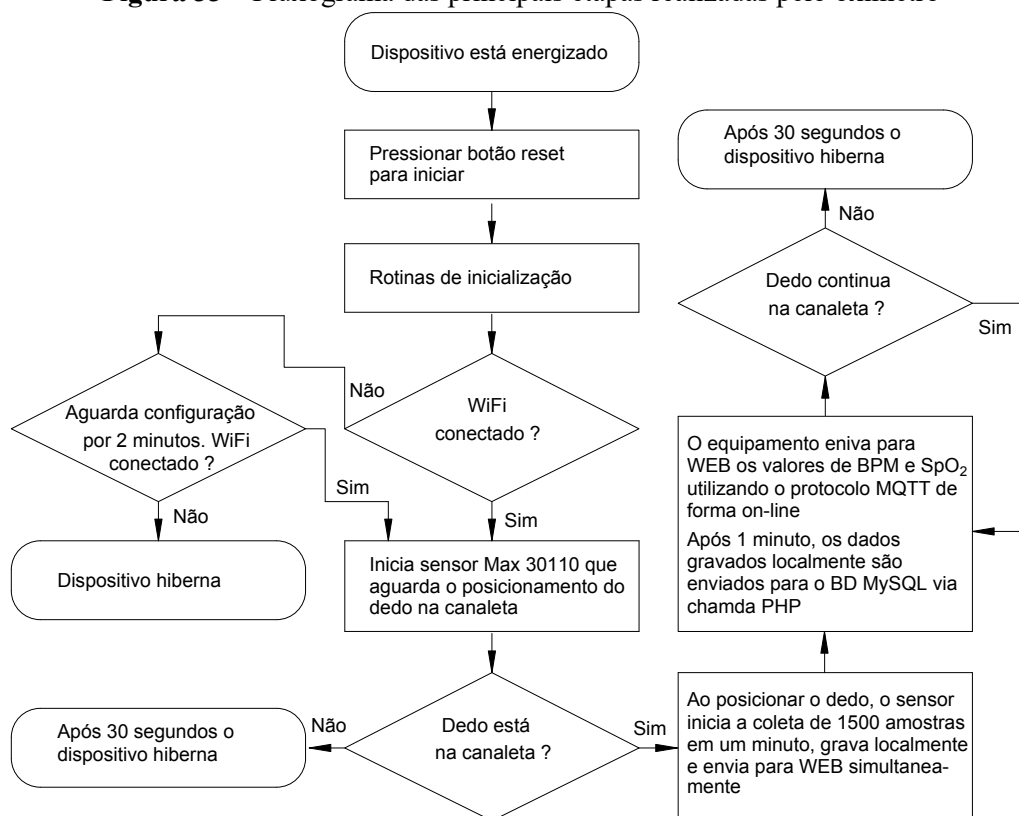
Conforme mostra a Figura 32, os dados coletados pelo oxímetro são enviados via internet para um servidor, nele há um banco de dados (BD) com duas tabelas, na primeira ficam hospedados os dados brutos e na segunda os dados tratados, que posteriormente, são submetidos a extração dos índices da VFC pelo módulo *HeartPy* em Python, e, por último, o algoritmo que realiza a análise dos índices da VFC e disponibiliza, através da interface WEB, o resultado desta análise.

### 3.3.1 Oxímetro de dedo

Os oxímetros comerciais disponíveis no mercado são precisos na medição da saturação de oxigênio ( $SpO_2$ ) e da frequência cardíaca (BPM), possuem hardware dedicado, são de custo acessível e alguns modelos incluem conectividade Bluetooth. No entanto, apesar da capacidade de conexão para acesso às informações, esses oxímetros, em geral, transmitem os resultados para aplicativos somente com os valores absolutos de  $SpO_2$  e BPM. Recentemente, alguns modelos também passaram a apresentar a média da VFC em milissegundos. Entretanto, a medida essencial da VFC para este trabalho é o tempo entre cada pico sistólico do sinal medido, o qual não está disponível nesses modelos. Essa ausência, sem qualquer outra consideração, torna esse tipo de equipamento inadequado para os objetivos deste trabalho.

Outros dispositivos mais especializados, como por exemplo o monitor de frequência cardíaca Polar V800 e o aplicativo Elite HRV, são soluções que permitem a coleta de dados de intervalos RR. No entanto, o Polar V800 requer a conexão a um computador via cabo USB para realizar o upload desses dados. Já o Elite HRV integra-se a dispositivos vestíveis ou cintas torácicas conectadas a smartphones, mas não exporta esses dados de forma automática. Assim, não é possível utilizar essas alternativas para análises online.

Diante disto, para coletar as medidas e enviar os dados de forma automática e em tempo real para o servidor, foi construído um oxímetro, que adquire os dados fisiológicos do usuário (intervalos RR), conecta-se à internet via Wi-Fi e envia, automaticamente, os dados adquiridos ao final de cada medida para o servidor. A construção do oxímetro é detalhada no Apêndice D. O funcionamento básico do oxímetro é apresentado na Figura 33.

**Figura 33** – Fluxograma das principais etapas realizadas pelo oxímetro

Fonte: Autor (2024).

O fluxograma da Figura 33 apresenta as principais etapas realizadas no oxímetro durante a coleta de dados. Os dados coletados são enviados em tempo real via protocolo MQTT para uma página de monitoramento WEB, informando os valores da saturação de oxigênio  $SpO_2$  e dos batimentos cardíacos por minuto BPM. Além disso, a cada 1 minuto, o oxímetro envia as medidas gravadas para o banco de dados no servidor. A página de monitoramento em tempo real pode ser acessada no seguinte endereço: <https://iot.belan.pro.br/Uni9/spo2/>. Também é possível visualizar o sinal PPG salvo no banco de dados, por meio de uma página de gerenciamento no seguinte endereço: <https://iot.belan.pro.br/Uni9/listagem.php>.

### 3.3.2 Banco de dados

O banco utiliza o hardware Raspberry Pi4 – modelo B, QuadCore 1.8GHz, com 8GB de RAM e SSD de 256GB –, conectado à internet com IP fixo e velocidade de 100Mbps.

Nesse hardware foi configurada uma máquina com a distribuição Ubuntu do Linux e servidor Web Apache, com suporte ao uso de scripts do PHP para criação do banco de dados MySQL. Neste banco de dados, foram criadas as tabelas; “freqCardiaca” e “HRV”, em que a primeira contém os dados brutos, oriundos dos oxímetros, e a segunda contém dados após

processamento realizado pelo *HeartPy* no Python. A estrutura da tabela “freCardiaca”, responsável por receber os dados brutos coletados pelos oxímetros, é exibida no Quadro 10.

**Quadro 10** – Estrutura da tabela “freCardiaca”, dados brutos dos oxímetros

ID	device	dia	hora	dados	BPM	SpO <sub>2</sub>
128	12068060	2023-04-25	09:30:14	[5,50444],[6,50496],[7,50610]...	62	96
127	12068060	2023-04-25	09:29:11	[5,49198],[6,49320],[7,49388]...	72	96
126	12068060	2023-04-25	09:28:09	[5,50698],[6,50776],[7,50906]...	68	96

Fonte: Autor (2023).

A tabela “freCardiaca” possui a coluna ID que funciona em auto incremento, a coluna “device” que recebe o número de série do dispositivo, registra a data e horário nas colunas “dia” e “hora”, respectivamente, na coluna “dados” os valores medidos são recebidos em forma de par de dados, formado pelo instante da medida e o valor da amplitude, na sequência, tem-se o valor médio dos batimentos cardíacos por minuto “BPM” e o percentual da saturação do oxigênio no sangue “SpO<sub>2</sub>”.

Na tabela HRV, estão os dados extraídos do sinal PPG pela biblioteca de análise de frequência cardíaca em Python, *HeartPy* (VAN GENT *et al.*, 2019).

**Quadro 11** – Estrutura da tabela “HRV”, dados da VFC extraídos do sinal PPG

ID	Device	data	hora seg	hms	SpO <sub>2</sub>	BPM	IBI	SDNN
SDSD	RMSSD	PNN50	HR MAD	SD1	SD2	S	SD1/SD2	VLF
LF	HF	LF/HF	P total	VLF %	LF %	HF %	LF nu	HF nu

Fonte: Autor (2023).

As métricas apresentadas no Quadro 11, são extraídas do sinal PPG, coletado pelo oxímetro. E, mesmo que várias delas não sejam aplicadas neste trabalho, são armazenadas e estão disponíveis para eventuais análises futuras.

### 3.3.3 Pré-Processamento dos dados

Os dados brutos, armazenados no banco de dados (BD), são tratados para adequar o sinal e remover artefatos de movimento e ruídos. Em seguida, são calculadas diversas métricas da VFC, nos domínios do tempo e da frequência. Para realização de tais atividades, o software livre Python, versão 3.0, foi utilizado em conjunto com a IDE Jupyter notebook.

Os primeiros passos são a concatenação dos intervalos de 1 minuto do indivíduo para formar ao menos 2 minutos de dados coletados, pois essa é a recomendação para análise do sinal LF (*Low Frequency*) da VFC (SHAFFER; GINSBERG, 2017). Como o oxímetro grava

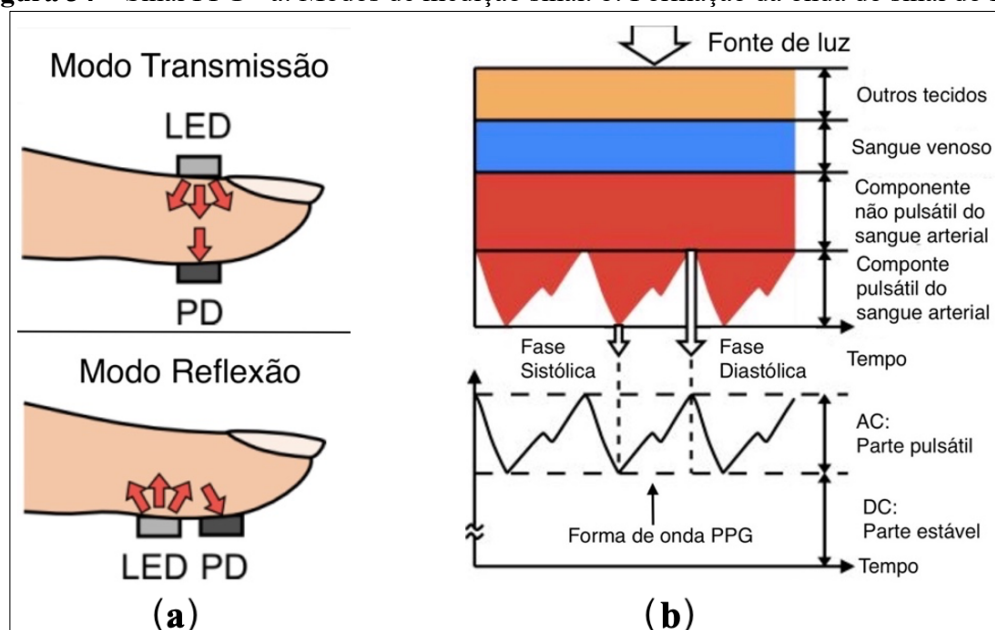
seqüências de dados no BD a cada 1 minuto, esses trechos são concatenados, criando um único intervalo de medida, não havendo qualquer restrição se o período concatenado for superior aos 2 minutos. Na seqüência, é realizada a inversão de fase do sinal coletado e a normalização destes dados.

A saída bruta das formas de onda coletada pelo oxímetro é baseada em como o sensor óptico (MAX30100) foi projetado, a solução mais direta é reportar a luz restante após a absorção pelo corpo, pois é isso que o fotodiodo captura. As formas de onda, tipicamente encontradas na literatura, mostram o sinal de luz total absorvido, que corresponde ao aumento e à diminuição do volume do fluxo sanguíneo, devido à fase sistólica e diastólica do coração. O sinal total absorvido é complementar ao sinal de luz restante, e o *Analog Front End* (AFE – Front-End Analógico) utilizado pelo MAX 30100 exibe o sinal de luz restante capturado pelo fotodiodo.

Considerando que, durante a alta pressão há mais hemoglobina presente, essa maior quantidade de hemoglobina faz com que uma maior quantidade da luz emitida pelo LED seja absorvida nesse momento e, conseqüentemente, menos quantidade de luz seja refletida de volta para o fotodiodo, resultando em uma contagem ADC menor (*Analog Digital Converter* ou Conversor Analógico Digital). A contagem ADC é o número de bits que representa a intensidade do sinal luminoso capturado pelo fotodiodo em um determinado momento.

A pressão e a contagem ADC são inversamente relacionadas, portanto, o pico mínimo na contagem ADC é, na verdade, o pico de pressão máximo. Assim, o sinal PPG é formado conforme ilustrado na Figura 34b.

**Figura 34** – Sinal PPG - a: Modos de medição sinal. b: Formação da onda do sinal do PPG



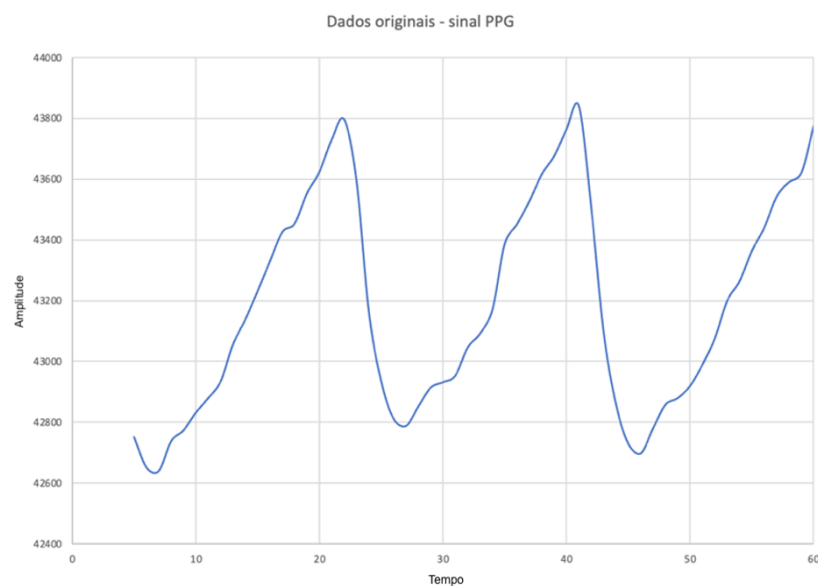
Fonte: Modificado de Tamura *et al.* (2014).

A Figura 34a apresenta dois diferentes modos de medição, porém, indiferente desses modos, a forma de onda resultante irá depender de como o sensor ótico foi projetado (ANALOG DEVICES, 2014). No caso do sensor utilizado neste trabalho, a forma do sinal PPG é exatamente a apresentada na Figura 34b, o que difere em 180° da forma das ondas tipicamente encontradas na literatura, sendo necessária sua adequação para que os algoritmos que trabalham com estes sinais façam a correta detecção dos picos. Para realizar tal operação, os valores de amplitude dos sinais coletados são multiplicados por -1. Essa simples operação representa uma mudança de fase de 180 graus, ou seja, a onda senoidal é deslocada no tempo de forma que a parte positiva da onda se torna negativa e vice-versa, podendo ser representada matematicamente pela equação:

$$y(t) = -x(t) \quad (35)$$

A Figura 35 mostra a representação gráfica do sinal original coletado pelo oxímetro.

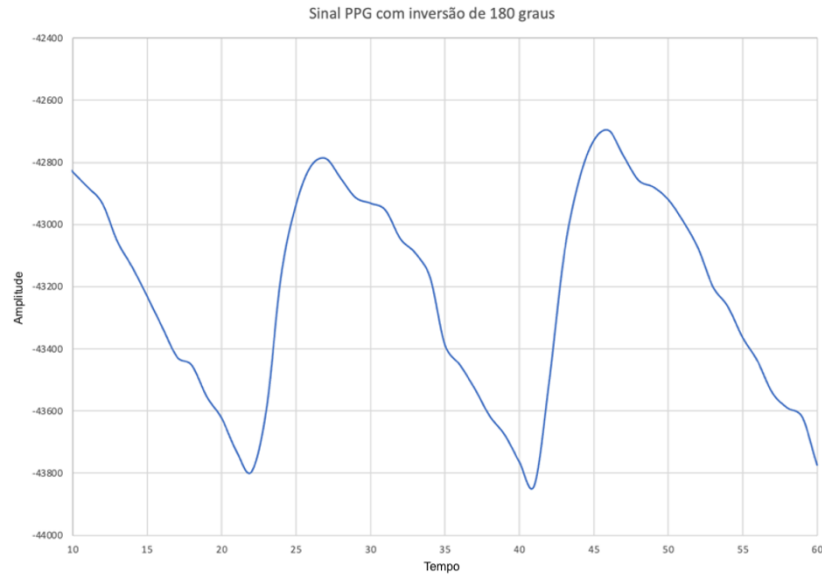
**Figura 35** – Sinal PPG original



Fonte: Autor (2023).

A Figura 36 mostra o mesmo sinal, porém, com a inversão de 180 graus, sendo essa a forma tipicamente encontrada na literatura, e utilizada pelos softwares detectores de picos em sinais PPG.

**Figura 36** – Sinal PPG invertido em 180 graus



Fonte: Autor (2023).

Após a inversão, é executado o processo de normalização. A normalização é essencial ao processar dados que variam de pessoa para pessoa.

Geralmente, a amplitude do sinal PPG difere entre os indivíduos. Assim, um método de normalização deve ser aplicado para comparar os sinais de diferentes pessoas.

Para esse processo, foi utilizada a normalização máxima e mínima, expressa por:

$$\bar{x}_t = \frac{x_t(t) - \min(x)}{\max(x) - \min(x)} \quad (36)$$

Na qual,  $x_t$  : sinal PPG bruto original e  $\bar{x}_t$  : sinal PPG normalizado.

A expressão  $x_t(t) - \min(x)$ , calcula a diferença entre o valor do sinal no instante  $t$  e o valor mínimo do sinal. Em seguida, essa diferença é dividida pela diferença entre o valor máximo e mínimo do sinal [ $\max(x) - \min(x)$ ], de modo a normalizar o sinal no intervalo de 0 a 1.

A normalização por máximo e mínimo preserva a informação da amplitude original dos sinais fisiológicos, sendo um método simples de ser aplicado. Entretanto, se houver presença significativa de valores extremos nos dados (*outliers*), a normalização máximo-mínimo pode ser afetada, comprometendo a qualidade da normalização e a análise subsequente.

No entanto, a biblioteca de processamento para extração dos índices da VFC em Python, incorpora filtros que eliminam ou reduzem a influência de *outliers*, conforme apresentado na seção 3.3.4. Esses filtros minimizam os efeitos negativos dos valores extremos, contribuindo

para uma normalização mais robusta e confiável, permitindo assim análises mais precisas e devido a esses fatores, esse foi o processo de normalização implementado.

Após a normalização, é, então, utilizada a biblioteca *HeartPy* em Python para extração dos diferentes índices da VFC, nos domínios do tempo e da frequência.

Dentre as várias ferramentas para análise e extração das métricas da VFC disponíveis, nesse trabalho, optou-se pela ferramenta *HeartPy* em linguagem Python. Sua escolha foi baseada na simplicidade de uso e implementação, documentação detalhada e por ser concebida para ler sinais ECG e PPG, além de ser construída para operar com sinais PPG que apresentam artefatos de movimento.

O Quadro 12, apresenta uma comparação entre as principais ferramentas para extração de métricas da VFC.

**Quadro 12** – Ferramentas para extração de métricas da VFC

Nome	Sinais	Característica	Linguagem
HeartPy	PPG/ECG	Projetado para lidar com dados ruidosos de sinais PPG	Python
NeuroKit	ECG/PPG	Permite analisar além da VFC, diferentes aspectos relacionados à neurociência	Python
PyHRV	ECG	Agrupar uma seleção de funções para calcular os domínios do tempo e frequência, além de parâmetros não lineares da VFC	Python
hrv	ECG	Permite o processamento de sinais brutos de ECG para extrair inúmeras medidas da VFC	MATLAB

Fonte: Autor (2023).

Esses variados pacotes, estão disponíveis para extração das métricas da VFC, oferecendo algumas opções de linguagem de programação, tais como as opções a seguir.

*HeartPy*: É uma biblioteca em Python que oferece uma interface intuitiva para processamento e análise de VFC. Permite calcular diversas métricas da VFC, como intervalos RR, estatísticas descritivas e plotar gráficos de séries temporais, extraíndo métricas da VFC nos domínios do tempo e da frequência. A biblioteca *HeartPy* fornece recursos para remover artefatos de movimento e realizar uma pré-análise dos dados, possuindo documentação detalhada.

*NeuroKit*: Também é uma biblioteca em Python voltada para análise da VFC, que abrange outros aspectos relacionados à neurociência e à psicofisiologia. Oferece uma ampla



gama de funcionalidades, desde o pré-processamento de dados de ECG/PPG até a extração de métricas avançadas de VFC, como análise no domínio de frequência e do tempo.

*pyHRV*: É uma biblioteca em Python especificamente projetada para análise da VFC. Ela suporta várias técnicas de processamento, como domínio do tempo, domínio da frequência e métodos não lineares. Além disso, a biblioteca *pyHRV* inclui ferramentas para detecção de artefatos de movimento, cálculo de métricas comuns da VFC e visualização de resultados, porém é limitado à análise de sinais ECG.

*hrv*: Também conhecido como *hrv Toolkit*, é um pacote em MATLAB desenvolvido para analisar a VFC. Oferece funcionalidades semelhantes às bibliotecas anteriormente mencionadas, como cálculo de métricas da VFC no domínio do tempo e da frequência. O *hrv* também fornece recursos adicionais, como detecção de arritmias.

### 3.3.4 Filtragem e extração das métricas da VFC

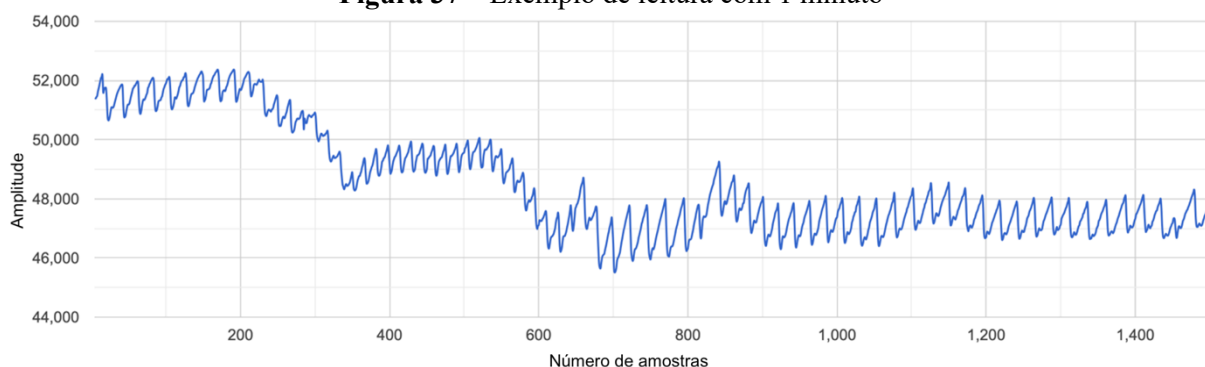
Os dados brutos coletados pelo oxímetro são enviados a cada 1 minuto para o Banco de Dados (BD) em uma tabela específica. Esses dados são constituídos do número do dispositivo, dia, hora, leitura da VFC em forma de par de dados, formado pelo instante da medida e o valor da amplitude, BPM e a Saturação do oxigênio, conforme exibido na Tabela 5.

**Tabela 5** – Exemplo de uma medida de 1 minuto coletada e salva no BD

ID	device	dia	hora	dados	BPM	SpO <sub>2</sub>
1699	1271844	2023-05-08	15:11:50	[5,59152],[6,58858],[7,58742],[8,58740],[9,58784],[10,58852],[11,58934],[12,58954],[13,58976],[14,59014],[15,59072],[16,59102],[17,59142],[18,59134],[19,59174],[20,59180],[21,59128],[22,58850],[23,58778],[24,58802],[25,58820],[26,58944],[27,58964],[28,59038],[29,59060],[30,59078],[31,59118],[32,59130],[33,59182],[34,59176],[35,59206],[36,59216],[37,59064],[38,58862],[39,58868],[40,58918],[41,58958],[42,59024],[43,59048],[44,59122],[45,59146],[46,59174],[47,59164],[48,59208],[49,59254],[50,59272],[51,59288],[52,59154],[53,58926],[54,58852],[55,58902],[56,58922],[57,58996],[58,59046],[59,59116],[60,59146],[61,59182],[62,59210],[63,59226],[64,59264],[65,59288],[66,59284],[67,59210],[68,58960],[69,58858],[70,58872],[71,58908],[72,58960],[73,59008],[74,59098],[75,59094],[76,59172],[77,59184],[78,59222],[79,59232],[80,59286],[81,59280],[82],[102,59052],[103,59066],[104,59134],[105,59182],[106,59236],[107,59260],[108,59296],[109,59328],[110,59320],[111,59388],[112,59374],[113,59324],[114,59026],[115,58898],[116,58818],[117,58876].....[1504,58439]	94	96

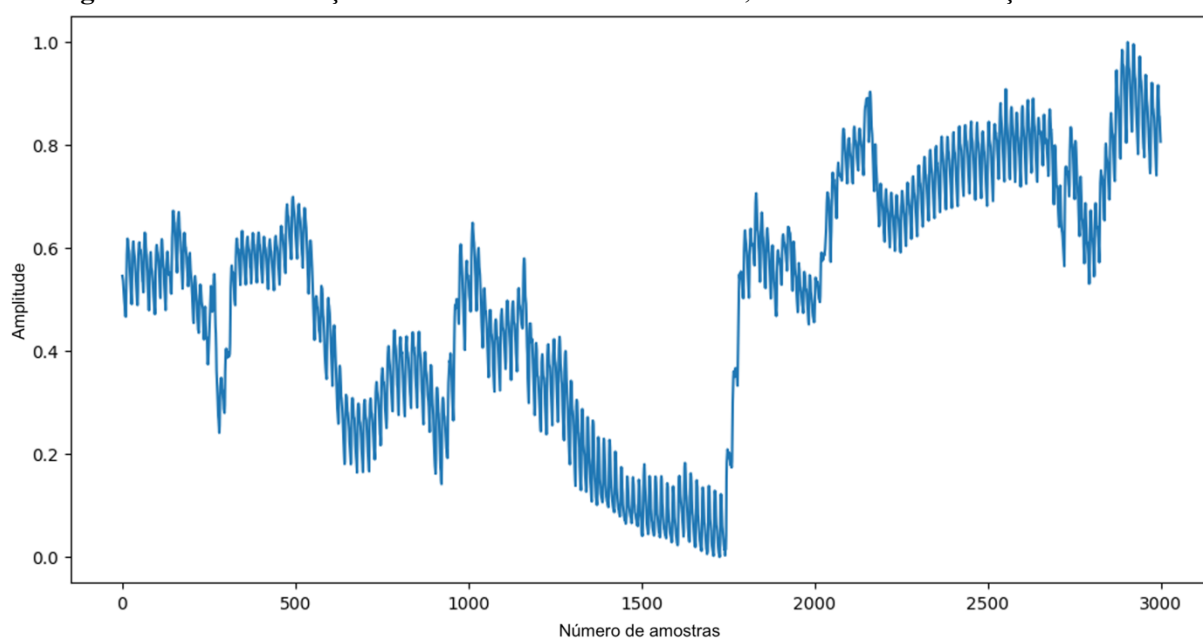
Fonte: Autor (2023).

Os dados estão em formato de *string* e contêm 1500 leituras a cada 1 minuto, com os valores do instante da medida e sua amplitude. A Figura 37 apresenta os dados da Tabela 5 no formato de sinal.

**Figura 37** – Exemplo de leitura com 1 minuto

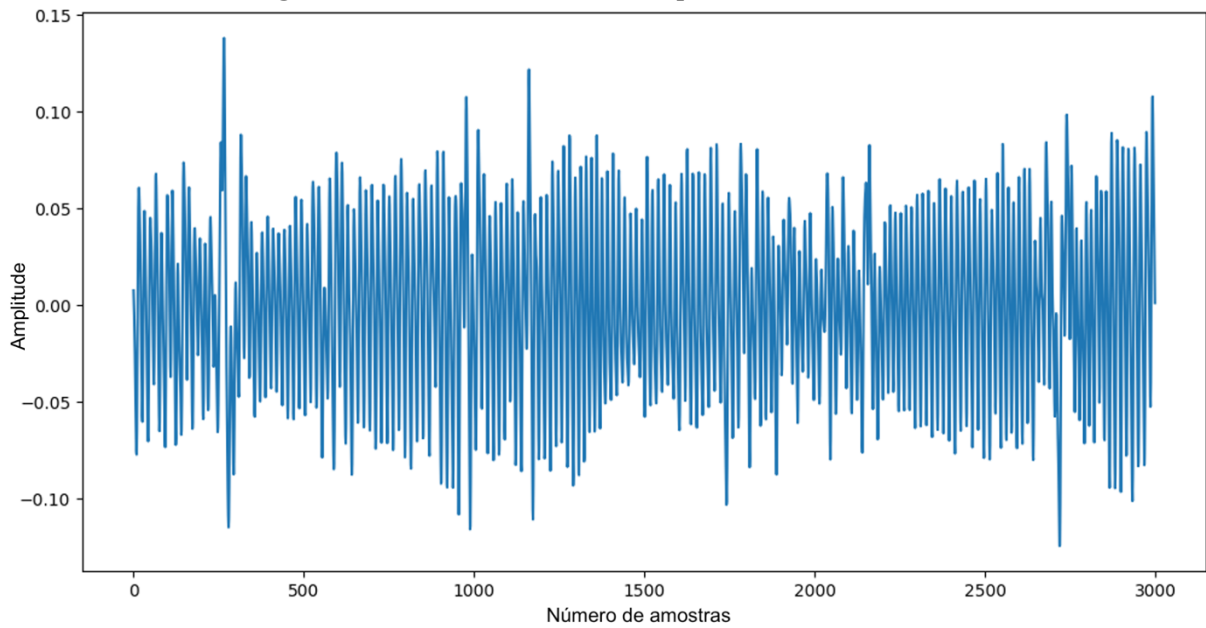
Fonte: Autor (2023).

No próximo passo, o script em Python extrai os dados desta sequência de *strings* e passa para um *dataframe*, faz então a concatenação das leituras de 1 minuto até completar o tempo total de coleta. Na sequência, o sinal é invertido em 180 graus, multiplicando todos valores deste *dataframe* por -1, seguido da normalização desses dados. Essa situação é apresentada na Figura 38.

**Figura 38** – Concatenação dos dois intervalos de 1 minuto, inversão e normalização dos dados

Fonte: Autor (2023).

Após isso, usando a biblioteca *HeartPy*, os dados são filtrados por um filtro passa banda tipo Butterworth. A Figura 39 mostra o resultado após a aplicação do filtro Butterworth, que normalmente é utilizado em processamento de sinais (LYRA *et al.*, 2014).

**Figura 39** – Dados filtrados – filtro passa banda Butterworth

Fonte: Autor (2023).

O filtro do tipo Butterworth permite a passagem de sinais em uma faixa de frequência específica, enquanto atenua as frequências fora dela, ele apresenta uma resposta plana na faixa passante, de forma que a atenuação do sinal é a mesma em todas as frequências dentro desta faixa passante. Neste trabalho a faixa passante utilizada é de 0,5 – 3,5 Hz.

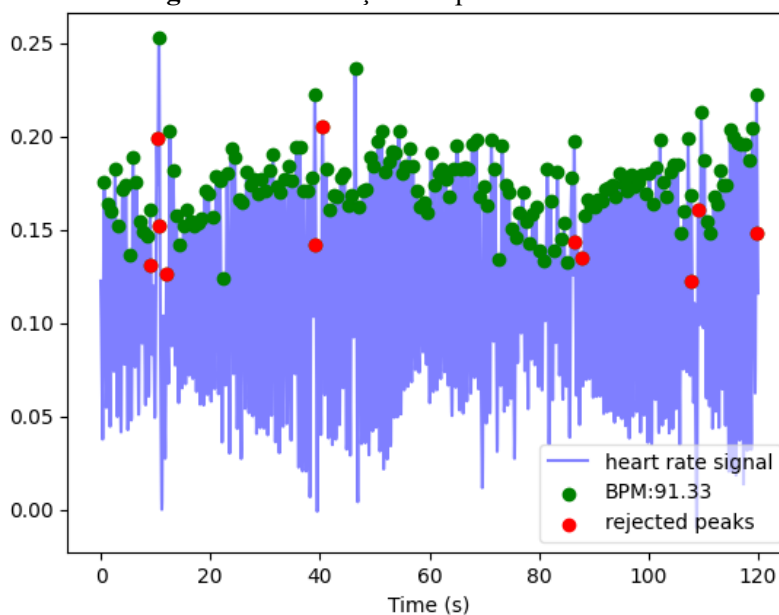
A resposta em frequência de um filtro passa banda tipo Butterworth pode ser expressa por:

$$H(f) = \frac{1}{\sqrt{1 + \left(\frac{f}{f_c}\right)^n}} \quad (37)$$

Na qual,  $H(f)$  é a amplitude da resposta em frequência,  $f$  é a frequência,  $f_c$  é a frequência de corte e  $n$  é a ordem do filtro.

Nesse filtro, a ordem determina a distância entre as frequências de corte. A frequência de corte é aquela em que a resposta em frequência do filtro cai para metade do seu valor máximo na faixa passante. Quanto maior a ordem do filtro, mais estreita será a faixa passante.

Após isso, a biblioteca identifica os picos para calcular os intervalos RR, conforme mostra a Figura 40.

**Figura 40** – Detecção dos picos RR

Fonte: Autor (2023).

Por fim, após a detecção dos intervalos RR, a biblioteca *HeartPy* extrai as variadas métricas da VFC, conforme mostrado na Tabela 6.

**Tabela 6** – Métricas da VFC extraídas pela biblioteca *HeartPy*

BPM	91,32	VLF	1,39
Mean RR	656,98	LF	2,05
SDNN	49,22	HF	1,63
RMSSD	61,09	LF/HF	1,25
pNN50	0,21	Potência total	5,08
SD1	43,18	VLF%	27,27
SD2	50,04	LF%	40,37
S	6789,45	HF%	32,25
SD1/SD2	0,86	LFnu	55,41
		HFnu	44,41

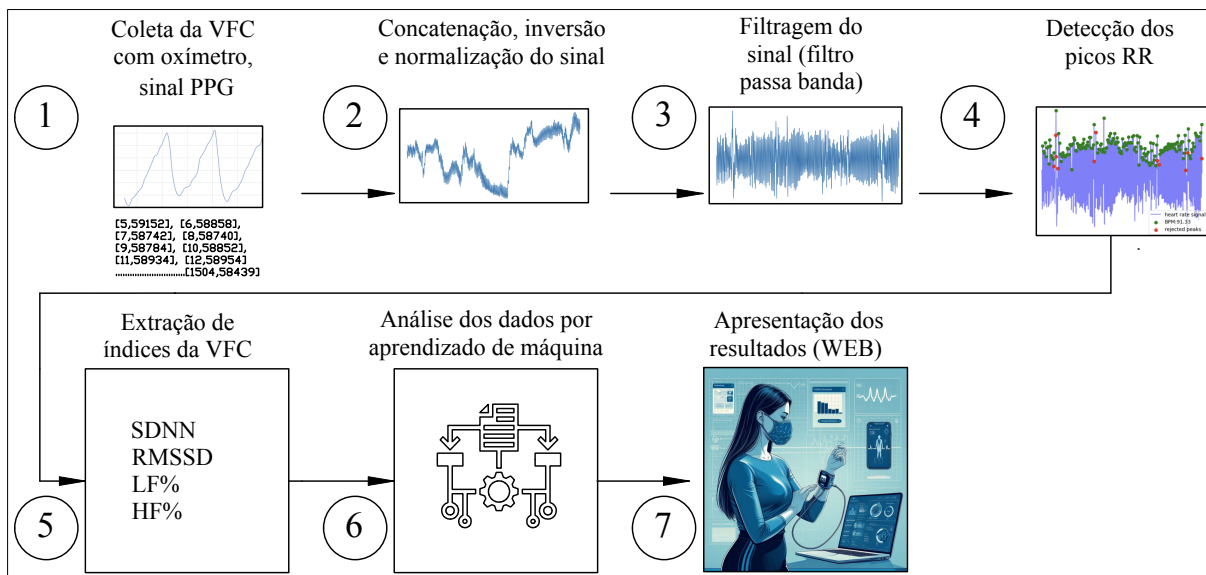
Fonte: Autor (2023).

Todas essas métricas são, então, salvas em tabela apropriada no BD para utilização posterior pelo algoritmo de classificação. O código utilizado para extrair as métricas das medidas da VFC e gravar os resultados no BD é apresentado no Apêndice C.

### 3.3.5 Sequência de processamento do sinal

A Figura 41 apresenta a sequência de processamento dos dados da VFC, desde a coleta até a apresentação dos resultados.

**Figura 41** – Processamento dos sinais até apresentação do resultado



Fonte: Autor (2024).

Os dados fisiológicos são coletados pelo oxímetro na forma de par (tempo e amplitude). Na sequência esses dados são concatenados no servidor para formar ao menos 2 minutos contínuos de sinal. Após isso, esse sinal é invertido em 180 graus e normalizado. Passa então por um filtro passa banda e depois pela biblioteca *HeartPy* do Python, que detecta os picos RR e extrai os índices da VFC, que são submetidos ao modelo de aprendizado de máquina e finalmente os resultados são apresentados na página WEB.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, são apresentados os resultados obtidos, seguidos por uma análise e discussão dos achados. A Tabela 7 apresenta os índices da VFC dos participantes.

**Tabela 7 – Dados extraídos e coletados dos participantes**

ID	G	Idade	Sexo	IMC	Mean RR	RMSSD	Mean HR	SDNN	VLF ms2	VLF %	LF ms2	LF %	LF nu	HF ms2	HF %	HF nu	LF/HF ratio	SD1 ms	SD2 ms	SD2/SD1
11	0	28	m	17,65	672	25,6	89	33,4	57	5,19	797	73	77	238	21,79	22,99	3,35	18,2	43,7	2,406
12	0	23	f	19,77	636	21,2	94	30,2	22	2,42	660	71,39	73,16	242	26,15	26,8	2,73	15	40	2,663
59	0	28	m	22,5	860	25,5	70	33,4	67	4,95	1029	75,73	79,67	262	19,28	20,28	3,928	18,1	43,8	2,421
32	0	31	m	27,13	770	31,2	78	22,1	154	12,97	587	49,4	56,78	447	37,61	43,21	1,314	22,1	50,1	2,265
71	0	18	f	28,02	980	52,8	61	55,7	287	8,69	1793	54,3	59,46	1221	36,97	40,49	1,489	37,5	69,2	1,847
95	0	21	m	22,56	716	36,1	84	44,1	41	2,24	1117	60,74	62,13	681	37,01	37,886	1,641	25,6	56,8	2,218
97	0	20	m	30,86	708	24,8	85	33,7	59	5,51	820	77,03	81,53	186	17,45	18,47	4,414	17,6	43,8	2,494
13	0	22	f	19,43	696	26,4	86	36,6	101	7,61	758	57,41	62,14	462	34,97	37,85	1,642	18,7	48,4	2,585
90	0	20	f	21,56	651	34,8	92	37,4	175	11,1	320	20,27	22,8	1083	68,62	77,19	0,295	24,7	46,8	1,896
78	0	27	f	30,12	610	8,8	98	19,7	94	23,14	254	62,58	81,42	58	14,27	18,57	4,385	6,2	27,1	4,343
72	0	33	m	27,11	845	20,8	71	26,1	14	1,73	603	76,54	77,89	171	21,71	22,09	3,526	14,8	33,9	2,292
73	0	31	f	25,36	854	24	70	26,3	10	1,35	436	60,82	61,65	271	37,81	38,33	1,608	17	33	1,94
61	0	33	m	28,73	714	21,6	84	39,4	380	21,6	1201	68,19	86,98	180	10,21	13,02	6,678	15,3	53,4	3,49
58	0	29	m	23,18	723	28,4	83	41,3	162	11,84	876	64,22	72,84	326	23,93	27,14	2,684	20,2	54,9	2,725
10	0	23	f	32,56	754	20,7	80	24,6	42	6,2	457	67,81	72,29	175	25,98	27,7	2,61	14,7	31,5	2,151
15	0	30	m	23,02	911	17,6	66	22,4	19	3,47	408	76,58	79,33	106	19,93	20,65	3,843	12,5	29,1	2,337
87	0	26	f	17,43	795	30	75	45,5	237	13,36	899	50,74	58,57	636	35,89	41,43	1,414	21,3	60,7	2,853
22	0	32	m	22,47	851	47,8	71	53,4	37	1,26	1995	68,71	69,59	871	30	30,38	2,29	33,9	67,6	1,995
62	0	33	m	33,05	775	32,6	77	41	107	5,7	1106	59,23	62,81	654	35,05	37,17	1,69	23,1	53,3	2,304
80	0	21	m	24,65	688	29,4	87	26,9	112	14,89	266	35,38	41,57	373	49,68	58,37	0,712	20	31,8	1,525
101	1	53	m	30	728,65	9,74	82,34	16,07	132,37	69,6	44,88	23,6	77,63	12,9	6,78	22,31	3,48	6,89	21,64	3,14
102	1	76	m	30	684,09	9,72	87,71	23,47	380,84	77,66	93,5	19,07	85,35	15,56	3,17	14,21	6,01	6,88	32,48	4,72
104	1	45	m	30	672,06	13,95	89,28	21,11	137,64	37,1	88,57	23,87	37,95	144,75	39,01	62,02	0,61	9,88	28,19	2,85
105	1	32	f	30	708,91	10,65	84,64	15,45	99,3	47,32	91,86	43,77	83,08	18,65	8,89	16,87	4,92	7,54	20,52	2,72
107	1	62	m	30	849,76	13,17	70,61	18,33	168,45	56,51	49,72	16,68	38,35	79,84	26,78	61,58	0,62	9,31	24,21	2,6
108	1	29	f	30	777,66	16,38	77,15	23,96	341,62	76,04	86,93	19,35	80,77	20,64	4,59	19,17	4,21	11,6	31,8	2,74
109	1	58	f	30	641,85	3,88	93,48	9,26	59,58	82,57	9,85	13,65	78,27	2,72	3,77	21,6	3,62	27,5	12,81	4,66
111	1	72	m	30	659,74	14,06	90,95	25,75	267,36	82,74	37,41	11,58	67,06	17,77	5,5	31,85	2,11	9,95	34,99	3,52
114	1	44	m	30	704,17	10,83	85,21	19,94	283,64	82,73	39,85	11,62	67,32	19,17	5,59	32,39	2,08	7,66	27,14	3,54
115	1	74	f	30	944,18	13,56	63,55	18,07	84,62	44,93	58,11	30,85	56,02	45,44	24,12	43,8	1,28	3,17	23,6	2,46
113	1	79	m	30	621,39	20,88	96,56	26,25	238,33	42,69	36,8	6,59	11,5	283,05	50,7	88,48	0,13	14,77	34,05	2,3
120	1	32	m	30	635,22	3,07	94,46	10,94	86,17	83,28	15,65	15,12	90,45	1,63	1,58	9,43	9,59	2,17	15,3	7,04
124	1	38	f	30	1186,04	8,28	50,59	10,96	67,52	62,67	25,85	23,99	64,26	14,37	13,34	35,72	1,8	5,86	14,36	2,45
125	1	45	f	30	1391,43	23,51	43,12	18,22	52,26	27,44	31,12	16,34	22,52	106,94	56,16	77,39	0,29	16,64	19,64	1,18
128	1	36	m	30	601,76	5,45	99,71	9,67	38,32	82,05	4,84	10,37	57,75	3,53	7,55	42,08	1,37	3,86	13,13	3,4
138	1	44	m	30	787,29	8,98	76,21	46,34	1650,84	90,64	156,27	8,58	91,68	14,17	0,78	8,31	11,03	6,35	65,15	10,25
140	1	75	m	30	758,05	2,37	79,15	2,06	1,74	78,98	0,17	7,76	36,94	0,29	13,23	62,95	0,59	1,68	2,38	1,42
142	1	32	f	30	617,45	10,45	97,17	13,89	145,99	88,11	12,37	7,47	62,79	7,31	4,41	37,11	1,69	7,4	18,19	2,46
143	1	24	f	30	789,84	4,48	75,96	10,49	64,96	87,48	8,48	11,42	91,19	0,81	1,09	8,69	10,49	3,17	14,49	4,57
144	1	27	f	30	797,04	7,03	75,28	30,86	388,37	90,42	31,37	7,3	76,26	9,75	2,27	23,7	3,22	4,98	43,33	8,7
145	1	52	f	30	651,9	7,78	92,04	15,85	115,6	58,69	71,11	36,1	87,39	10,23	5,19	12,57	6,95	5,5	21,74	3,95
25	2	34	m	33,11	662	10,7	91	18,4	6	2,37	216	89,28	91,44	20	8,34	8,54	10,702	7,6	24,9	3,279
24	2	40	f	25,99	909	24,7	66	32,4	14	1,26	873	76,69	77,67	251	22,03	22,31	3,481	17,5	42,4	2,418
70	2	30	f	25,24	712	17,8	84	27,9	55	6,93	573	71,85	77,2	169	21,2	22,78	3,388	12,6	37,4	2,967
82	2	24	m	23,96	675	34,1	89	43,1	108	7,05	851	55,36	59,57	577	37,53	40,38	1,475	24,1	56	2,321
77	2	26	m	20,57	704	21,2	85	28,1	42	5,39	301	38,41	40,6	440	56,17	59,37	0,684	15	36,8	2,445
68	2	20	m	24,99	606	16,2	99	22,8	35	6,96	308	61,91	66,54	154	30,97	33,28	1,999	11,5	30,1	2,627
67	2	27	f	33,83	561	6,9	107	15,6	96	31,41	180	58,98	85,99	29	9,61	14	6,14	4,9	21,6	4,394
38	2	31	f	35,76	675	13,8	89	19,6	5	1,24	349	80,12	81,12	81	18,51	18,85	4,304	9,8	26	2,646
79	2	21	f	22,85	618	17,9	97	26,9	116	21,68	157	49,07	62,65	157	29,25	37,35	1,677	12,7	35,8	2,823
64	2	36	f	30,84	645	7,2	93	15,1	62	26,67	151	85,15	88,85	19	8,17	11,13	7,979	5,1	20,5	4,001
17	2	41	f	33,33	657	9,7	91	16,7	44	16,68	177	66,71	80,06	44	16,6	19,63	4,018	6,9	22,5	3,274
98	2	26	m	22,3	1028	34,6	58	30,9	21	2,18	476	49,51	50,62	465	48,29	49,37	1,025	24,5	36,4	1,485
21	2	29	f	20,75	817	30,6	73	49,6	201	8,74	1617	70,27	77	483	20,98	22,99	3,349	21,7	66,6	3,068
85	2	27	m	31,44	661	27,6	91	33,8	46	3,91	591	50,12	52,16	542	45,94	47,82	1,091	19,5	43,7	2,237
96	2	31	m	25,65	905	31	66	38,3	41	2,99	807	58,35	60,15	534	38,64	39,83	1,51	22	49,4	2,25
69	2	32	m	27,11	1002	28,6	60	37	186	14,06	876	66,35	77,21	258	19,57	22,77	3,391	20,3	48,4	2,381
28	2	21	m	25,16	732	26,7	82	27,8	50	8,27	254	41,67	45,43	305	19,92	54,42	0,835	19	34,6	1,826
66	2	28	m	24,19	749	28,4	80	35	66	5,78	587	51,04	54,17	496	43,15	45,79	1,183	20,1	45,3	2,254
26	2	21	f	17,04	623	24,2	96	36	85	6,94	638	52,3	56,21	497	40,74	43,78	1,284	17,1	48	2,806
27	2	38	m	31,05	749	27,3	80	27,6	49	6,16	354	44,69	47,62	389	49,08	52,3	0,911	19,3	33,9	1,75

Grupo 0 = Saudáveis, Grupo 1 = Infectados, Grupo 2 = COVID longa

Abreviação: G: Grupo; IMC: índice de Massa Corporal; m: sexo masculino; f: sexo feminino.

Fonte: Autor (2023).

Os dados e índices da VFC de 21 participantes infectados pela COVID-19 extraídos individualmente a partir dos intervalos RR, e os dados e índices da VFC disponíveis dos 20 participantes saudáveis e dos 20 participantes acometidos pela síndrome da COVID longa, foram organizados em um arquivo tipo planilha, no formato CSV, conforme mostra a Tabela 7.

Conforme explanado na seção 3.2.4, somente os índices SDNN, RMSSD, LF% e HF%, foram selecionados para alimentar os softwares de ML e, portanto, eles foram organizados em um outro arquivo do tipo CSV, apresentados na Tabela 8, destinados ao treinamento dos algoritmos.

**Tabela 8 – Índices da VFC utilizados nas ferramentas de ML**

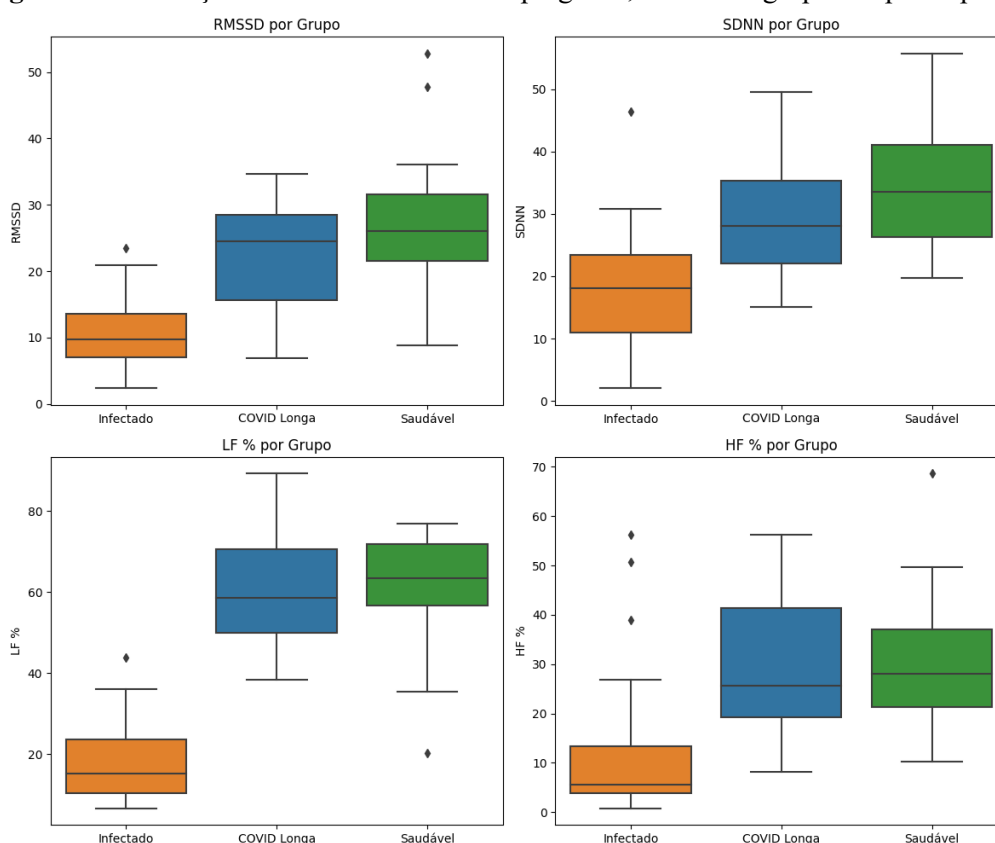
G	RMSSD	SDNN	LF %	HF %	G	RMSSD	SDNN	LF %	HF %	G	RMSSD	SDNN	LF %	HF %
0	25,6	33,4	73,0	21,8	1	9,7	16,1	23,6	6,8	2	10,7	18,4	89,3	8,3
0	21,2	30,2	71,4	26,2	1	9,7	23,5	19,1	3,2	2	24,7	32,4	76,7	22,0
0	25,5	33,4	75,7	19,3	1	14,0	21,1	23,9	39,0	2	17,8	27,9	71,9	21,2
0	31,2	22,1	49,4	37,6	1	10,7	15,5	43,8	8,9	2	34,1	43,1	55,4	37,5
0	52,8	55,7	54,3	37,0	1	13,2	18,3	16,7	26,8	2	21,2	28,1	38,4	56,2
0	36,1	44,1	60,7	37,0	1	16,4	24,0	19,3	4,6	2	16,2	22,8	61,9	31,0
0	24,8	33,7	77,0	17,5	1	3,9	9,3	13,6	3,8	2	6,9	15,6	59,0	9,6
0	26,4	36,6	57,4	35,0	1	14,1	25,8	11,6	5,5	2	13,8	19,6	80,1	18,5
0	34,8	37,4	20,3	68,6	1	10,8	19,9	11,6	5,6	2	17,9	26,9	49,1	29,3
0	8,8	19,7	62,6	14,3	1	13,6	18,1	30,9	24,1	2	7,2	15,1	85,2	8,2
0	20,8	26,1	76,5	21,7	1	20,9	26,2	6,6	50,7	2	9,7	16,7	66,7	16,6
0	24,0	26,3	60,8	37,8	1	3,1	10,9	15,1	1,6	2	34,6	30,9	49,5	48,3
0	21,6	39,4	68,2	10,2	1	8,3	11,0	24,0	13,3	2	30,6	49,6	70,3	21,0
0	28,4	41,3	64,2	23,9	1	23,5	18,2	16,3	56,2	2	27,6	33,8	50,1	45,9
0	20,7	24,6	67,8	26,0	1	5,5	9,7	10,4	7,6	2	31,0	38,3	58,4	38,6
0	17,6	22,4	76,6	19,9	1	9,0	46,3	8,6	0,8	2	28,6	37,0	66,4	19,6
0	30,0	45,5	50,7	35,9	1	2,4	2,1	7,8	13,2	2	26,7	27,8	41,7	19,9
0	47,8	53,4	68,7	30,0	1	10,5	13,9	7,5	4,4	2	28,4	35,0	51,0	43,2
0	32,6	41,0	59,2	35,1	1	4,5	10,5	11,4	1,1	2	24,2	36,0	52,3	40,7
0	29,4	26,9	35,4	49,7	1	7,0	30,9	7,3	2,3	2	27,3	27,6	44,7	49,1
					1	7,8	15,9	36,1	5,2					

Abreviação: G: Grupo; RMSSD: root mean square successive difference; SDNN: standard deviation of NN intervals; LF: Low Frequency; HF: High Frequency

Fonte: Autor (2023).

Na Tabela 8, o grupo 0 representa os indivíduos saudáveis, o grupo 1 os infectados pela COVID-19 e o grupo 2 os participantes acometidos pela síndrome da COVID longa.

Os dados da Tabela 8 foram visualizados através de gráficos *boxplot*, permitindo uma análise da distribuição e variação dos índices de VFC utilizados, conforme apresentado na Figura 42.

**Figura 42** – Variação nos índices da VFC empregados, entre os 3 grupos de participantes

Fonte: Autor (2023).

A análise da Figura 42 revela que, para o grupo infectado, todos os índices foram menores do que nos grupos saudável e COVID-19. Entretanto, a distinção entre os grupos saudável e COVID longa não foi tão clara, especialmente nos índices no domínio da frequência (LF% e HF%).

Além disso, esses índices foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, mostrando não-normalidade. Assim, os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e U Mann-Whitney foram aplicados (nível de significância < 5%). Os resultados destes testes são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9** – Testes estatísticos Kruskal-Wallis e Mann-Whitney

índice	Grupo			Kruskal-Wallis	U Mann-Whitney		
	A = infectado	B = Covid longa	C = Saudável	ABC	A - B	A - C	B - C
<b>SDNN</b>	18,42 (9,38)	29,13 (9,37)	34,66 (10,2)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p = 0,144$
<b>RMSSD</b>	10,39 (5,51)	21,96 (8,88)	28 (9,91)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p = 0,126$
<b>LF %</b>	17,38 (10,04)	60,89 (14,54)	61,5 (14,49)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p = 0,560$
<b>HF %</b>	13,54 (16,41)	29,23 (14,78)	30,21 (13,37)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p = 0,881$

Fonte: Autor (2023).



O teste Kruskal-Wallis apresentou diferenças significativas entre todos os grupos para todos os índices ( $P < 0,05$ ). Entretanto, o teste U Mann-Whitney revelou diferenças significativas apenas nas comparações par-a-par entre os grupos A e B, A e C ( $P < 0,05$ ), não identificando diferenças significativas entre os grupos B e C para nenhum dos índices.

Posteriormente, utilizando o modelo de classificação do MATLAB, conforme discutido na seção 3.2.5, com os dados da Tabela 8, foi obtido um resultado inicial com indicação do melhor modelo baseado na acurácia. A tabela 10, lista esses resultados.

**Tabela 10** – Resultado do modelo de classificação do MATLAB

Número do modelo	Modelo	Acurácia % (Validação)	Pré configuração
2.23	Ensemble	75,41	Bagged Trees
2.3	Tree	73,77	Coarse Tree
2.14	SVM	73,77	Medium Gaussian SVM
2.16	KNN	73,77	Fine KNN
2.25	Ensemble	72,13	Subspace KNN
2.31	Neural Network	72,13	Trilayered Neural Network
2.6	Efficient Logistic Regression	70,49	Efficient Logistic Regression
2.12	SVM	70,49	Cubic SVM
2.33	Kernel	70,49	Logistic Regression Kernel
2.4	Discriminant	68,85	Linear Discriminant
2.19	KNN	68,85	Cosine KNN
2.30	Neural Network	68,85	Bilayered Neural Network
2.1	Tree	67,21	Fine Tree
2.2	Tree	67,21	Medium Tree
2.7	Efficient Linear SVM	67,21	Efficient Linear SVM
2.9	Naive Bayes	67,21	Kernel Naive Bayes
2.10	SVM	67,21	Linear SVM
2.21	KNN	67,21	Weighted KNN
2.27	Neural Network	67,21	Narrow Neural Network
2.17	KNN	65,57	Medium KNN
2.20	KNN	65,57	Cubic KNN
2.28	Neural Network	65,57	Medium Neural Network
2.32	Kernel	65,57	SVM Kernel
2.5	Discriminant	63,93	Quadratic Discriminant
2.15	SVM	63,93	Coarse Gaussian SVM
2.24	Ensemble	63,93	Subspace Discriminant
2.8	Naive Bayes	60,66	Gaussian Naive Bayes
2.11	SVM	60,66	Quadratic SVM
2.29	Neural Network	60,66	Wide Neural Network
2.13	SVM	52,46	Fine Gaussian SVM
2.26	Ensemble	39,34	RUSBoosted Trees
2.18	KNN	32,79	Coarse KNN
2.22	Ensemble	32,79	Boosted Trees

Fonte: Autor (2023).

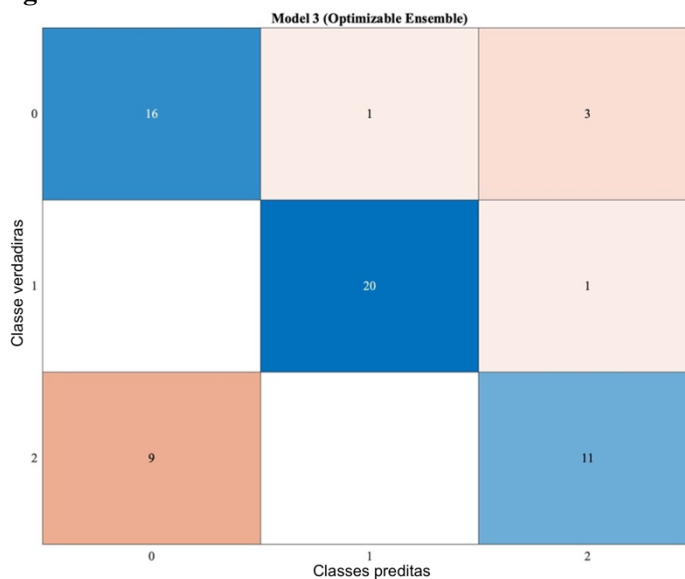
Na sequência, foi aplicado a função “*optimizer*” do MATLAB para os seguintes modelos, Ensemble, Tree, SVM, KNN, Neural Network e Kernel, obtendo os resultados apresentados na tabela 11.

**Tabela 11** – Otimização dos modelos

<b>Modelo</b>	<b>Acurácia antes da otimização %</b>	<b>Acurácia após a otimização %</b>	<b>Hiperparâmetros otimizados</b>
<b>Ensemble</b>	75,41	77,0	Ensemble method: AdaBoost Maximum number of splits: 3 Number of learners: 41 Learning rate: 0.2478
<b>Tree</b>	73,77	75,4	Maximum number of splits: 5 Split criterion: Maximum deviance reduction
<b>SVM</b>	73,77	73,77 Não houve melhoria	Kernel function: Gaussian Kernel scale: 2 Box constraint level: 1 Multiclass coding: One-vs-One Standardize data: Yes
<b>KNN</b>	73,77	77,0	Number of neighbors: 31 Distance metric: Euclidean Distance weight: Inverse Standardize data: No
<b>Neural Network</b>	72,13	72,13 Não houve melhoria	Trilayered Neural Network Number of fully connected layers: 3 First layer size: 10 Second layer size: 10 Third layer size: 10 Activation: ReLU Iteration limit: 1000 Regularization strength (Lambda): 0 Standardize data: Yes
<b>Kernel</b>	70,49	70,49 Não houve melhoria	Preset: Logistic Regression Kernel Learner: Logistic Regression Number of expansion dimensions: Auto Regularization strength (Lambda): Auto Kernel scale: Auto Multiclass coding: One-vs-One Standardize data: Yes Iteration limit: 1000

Fonte: Autor (2024).

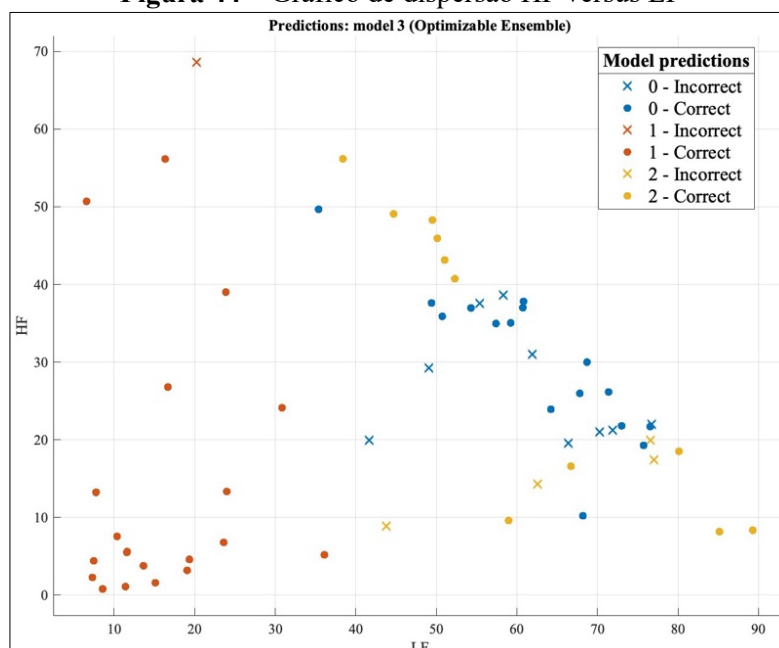
A matriz de confusão para o modelo otimizado Ensemble é apresentada na Figura 43.

**Figura 43** – Matriz de confusão modelo Ensemble otimizado

Fonte: Autor (2024).

Ao interpretar a matriz de confusão da Figura 43, observa-se que 9 casos saudáveis foram erroneamente classificados como COVID longa (falsos positivos), enquanto 3 casos de COVID longa foram incorretamente classificados como saudáveis (falsos negativos). Essa situação destaca a dificuldade do modelo em distinguir adequadamente entre indivíduos saudáveis e aqueles afetados pela COVID longa.

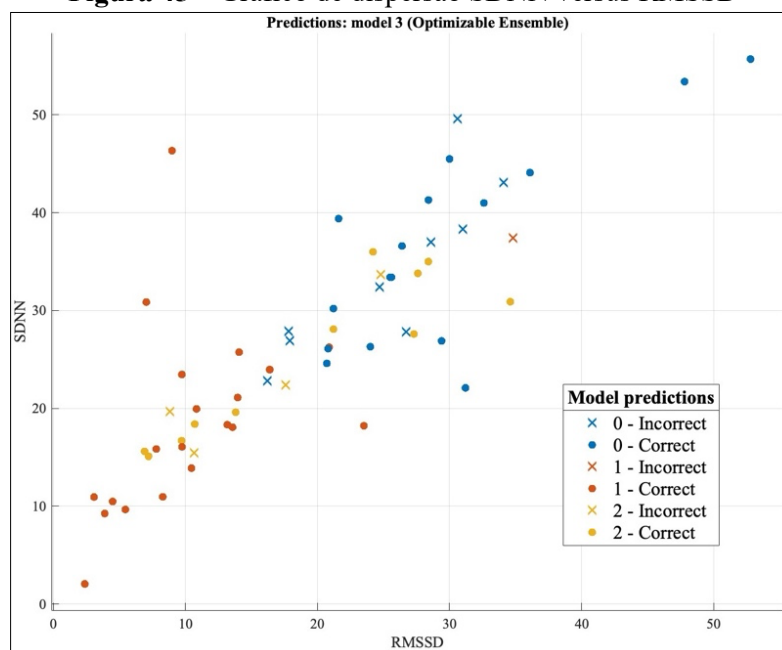
Os gráficos de dispersão utilizando os índices nos domínios da frequência e do tempo, para o modelo Ensemble com *preset Bagged Trees* são apresentados nas Figuras 44 e 45.

**Figura 44** – Gráfico de dispersão HF versus LF

Fonte: Autor (2024).

Em ambos os gráficos é possível visualizar que o maior erro de predição do modelo concentrou-se na comparação entre o grupo saudável representado por 0 e o grupo com síndrome da COVID longa representado por 2.

**Figura 45** – Gráfico de dispersão SDNN versus RMSSD



Fonte: Autor (2024).

Os gráficos de dispersão das Figuras 44 e 45 apresentam resultados na mesma direção da matriz de confusão, apresentada na Figura 43, indicando que o maior erro de predição está na comparação entre o grupo saudável e o grupo com síndrome da COVID longa.

Visando otimizar esse resultado, foi incluída uma variável informando se o indivíduo foi infectado no passado por COVID-19. A adição dessa variável buscou aprimorar a capacidade discriminativa dos modelos, entre os grupos saudáveis e COVID longa.

A nova variável, chamada de "Covidrecent", agrega informações temporais à análise, permitindo que o modelo considere não apenas o estado atual de saúde, mas também o histórico recente de infecção por COVID-19, nesse caso, se o indivíduo teve infecção de COVID-19 nos últimos 3 meses.

Essa variável possui valor igual a 1, para o grupo de indivíduos com histórico recente de infecção ( $\leq 3$  meses) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), 2020), e valor igual a 0 para os demais grupos. Após a inclusão dessa variável, foi utilizado novamente o aplicativo de classificação do MATLAB para o novo conjunto de dados. Assim, a maioria dos algoritmos aumentaram sua acurácia, sendo que 3 modelos falharam, conforme resultado apresentado na Tabela 12.

**Tabela 12** – Resultado do modelo de classificação do MATLAB com a variável Covidrecent

<b>Model Number</b>	<b>Model Type</b>	<b>Accuracy % (Validation)</b>	<b>Preset</b>
2.32	Kernel	100	SVM Kernel
2.10	SVM	98,36	Linear SVM
2.11	SVM	98,36	Quadratic SVM
2.12	SVM	98,36	Cubic SVM
2.14	SVM	98,36	Medium Gaussian SVM
2.16	KNN	98,36	Fine KNN
2.21	KNN	98,36	Weighted KNN
2.27	Neural Network	98,36	Narrow Neural Network
2.28	Neural Network	98,36	Medium Neural Network
2.29	Neural Network	98,36	Wide Neural Network
2.33	Kernel	98,36	Logistic Regression Kernel
2.6	Efficient Logistic Regression	96,72	Efficient Logistic Regression
2.7	Efficient Linear SVM	96,72	Efficient Linear SVM
2.15	SVM	96,72	Coarse Gaussian SVM
2.17	KNN	96,72	Medium KNN
2.30	Neural Network	96,72	Bilayered Neural Network
2.31	Neural Network	96,72	Trilayered Neural Network
2.1	Tree	95,08	Fine Tree
2.2	Tree	95,08	Medium Tree
2.3	Tree	95,08	Coarse Tree
2.19	KNN	95,08	Cosine KNN
2.20	KNN	95,08	Cubic KNN
2.23	Ensemble	95,08	Bagged Trees
2.9	Naive Bayes	91,80	Kernel Naive Bayes
2.13	SVM	88,52	Fine Gaussian SVM
2.24	Ensemble	70,49	Subspace Discriminant
2.25	Ensemble	68,85	Subspace KNN
2.26	Ensemble	45,90	RUSBoosted Trees
2.18	KNN	32,79	Coarse KNN
2.22	Ensemble	32,79	Boosted Trees
2.4	Discriminant	NaN	Linear Discriminant
2.5	Discriminant	NaN	Quadratic Discriminant
2.8	Naive Bayes	NaN	Gaussian Naive Bayes

Fonte: Autor (2024).

Após esse resultado, também foi aplicado a função “*optimizer*” do MATLAB para os seguintes modelos SVM, KNN, Neural Network, e Tree, obtendo os resultados apresentados na tabela 13.

**Tabela 13** – Otimização dos modelos com a variável Covidrecent

<b>Modelo</b>	<b>Acurácia antes da otimização %</b>	<b>Acurácia após a otimização %</b>	<b>Hiperparâmetros otimizados</b>
SVM	98,36	100	Kernel function: Linear Box constraint level: 69.6537 Multiclass coding: One-vs-One Standardize data: No

<b>KNN</b>	98,36	98,36 Não houve melhoria	Preset: Fine KNN Number of neighbors: 1 Distance metric: Euclidean Distance weight: Equal Standardize data: Yes
<b>Neural Network</b>	98,36	98,36 Não houve melhoria	Preset: Narrow Neural Network Number of fully connected layers: 1 First layer size: 10 Activation: ReLU Iteration limit: 1000 Regularization strength (Lambda): 0 Standardize data: Yes
<b>Tree</b>	95,08	95,08 Não houve melhoria	Preset: Coarse Tree Maximum number of splits: 4 Split criterion: Gini's diversity index Surrogate decision splits: Off

Fonte: Autor (2024).

Considerando, que o modelo Kernel (do MATLAB) atingiu sem otimização 100% de acurácia, não houve tentativa para otimizá-lo, para os demais modelos, apenas o SVM teve um incremento em sua acurácia, obtendo 100%, após a otimização de seus hiperparâmetros.

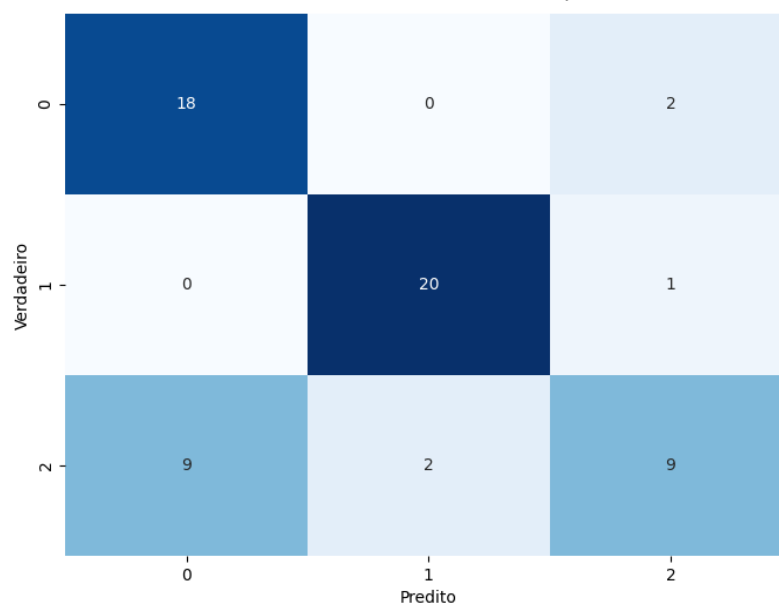
O aumento da capacidade discriminativa dos modelos se deu quando a informação sobre o histórico de infecção do indivíduo está presente.

Nesse caso, quando o indivíduo não sabe se teve ou não infecção recente por COVID-19, este campo ficará em branco, indicando que a informação está ausente ou é desconhecida, assim, o algoritmo interpreta esse campo com valor nulo para análise, reduzindo sua acurácia.

Ao reescrever o código em Python, optou-se pela utilização do algoritmo árvore de decisão. Mesmo sendo menos preciso que os modelos Kernel e SVM, a escolha foi motivada principalmente pela sua natureza interpretável, conforme discutido na seção 2.7.

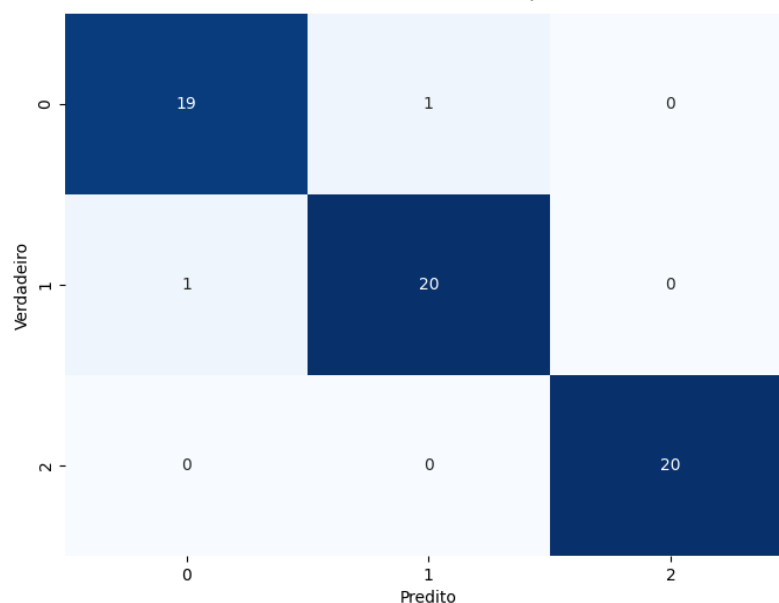
Utilizando a biblioteca scikit-learn do Python com o algoritmo árvore de decisão os seguintes resultados foram obtidos:

Quando o indivíduo sob teste não tem a informação se foi ou não infectado pela COVID-19 nos últimos 3 meses, o modelo responde com uma acurácia média de 77% com a matriz de confusão apresentada pela Figura 46, apresentando uma acurácia ligeiramente superior a obtida com o MATLAB, que foi de 75,4% para esse mesmo algoritmo.

**Figura 46** – Matriz de confusão com árvore de decisão em Python sem a variável Covidrecent

Fonte: Autor (2024).

A Figura 46 mostra que para a classe 0 (saudáveis) o modelo classificou corretamente 18 indivíduos como saudáveis, com 2 instâncias sendo erroneamente classificadas como falsos negativos e com 9 instâncias classificadas como falsos positivos. Na classe 1 (infectados), 20 indivíduos foram corretamente classificados como infectados, com 1 instância sendo erroneamente classificada como falso negativo e 2 instâncias classificadas como falsos positivos. Já para a classe 2 (COVID longa), o modelo classificou corretamente 9 indivíduos como casos de COVID longa, mas falhou em identificar 11 que eram realmente casos de COVID longa, classificando 11 instâncias como falsos negativos e 3 instâncias como falsos positivos. Porém, quando há a informação sobre se o indivíduo sob teste teve ou não infecção por COVID-19 nos últimos 3 meses, a acurácia média sobe para 96,6%, com a matriz de confusão apresentada pela Figura 47. Neste caso, o algoritmo árvore de decisão no Python teve uma acurácia ligeiramente superior a obtida com o MATLAB, que foi de 95,08% para o mesmo algoritmo, mesmo após a otimização.

**Figura 47** – Matriz de confusão com árvore de decisão em Python utilizando a variável Covidrecent

Fonte: Autor (2024).

Nesta condição, a Figura 47 mostra que para a Classe 0 (saudáveis), o modelo classificou corretamente 19 indivíduos como saudáveis, com 1 instância sendo erroneamente classificada como infectada. Na Classe 1 (infectados), 20 indivíduos foram corretamente classificados como infectados, com 1 sendo erroneamente classificado como saudável. Já para a Classe 2 (COVID longa), o modelo classificou corretamente 20 indivíduos como casos de COVID longa, sem nenhum erro de classificação para esta classe.

As tabelas 14 e 15 mostram os resultados para o cálculo dos indicadores Precisão, Recall, F1-Score e Acurácia, utilizando as matrizes de confusão das Figuras 46 e 47 respectivamente.

**Tabela 14** – Precisão, Recall, F1 Score e Acurácia, para o algoritmo Árvore de decisão sem a variável Covidrecent

Classe	Precisão	Recall	F1	Acurácia média
0 = saudável	66,6%	90%	76,6%	77,0%
1 = infectado	91%	95,2%	93%	
2 = COVID longa	75%	45%	56,2%	

Fonte: Autor (2024).

A Tabela 14, mostra que sem a variável “Covidrecent” o modelo obteve uma precisão de 66,6% para classificar casos saudáveis, indicando que a maioria dos casos classificados como



saudáveis realmente são. O recall para essa classe foi de 90%, sugerindo que o modelo deixa passar alguns casos saudáveis.

Para a classe de casos infectados, a precisão foi de 91%, indicando que a maioria dos casos classificados como infectados realmente são. O recall para essa classe foi de 95,2%, mostrando que o modelo identifica corretamente a maioria dos casos reais de infectados.

Para a classe de casos com COVID longa, a precisão foi de 75%, indicando que a maioria das instâncias classificadas como COVID longa são verdadeiramente positivas, no entanto o recall para essa classe foi de 45%, resultando em um número significativo de falsos negativos e um diagnóstico subestimado da COVID longa.

O F1-Score para a classe de casos saudáveis foi de 76,6%, indicando um equilíbrio entre precisão e recall. Para a classe de casos infectados, o F1-Score foi de 93%, indicando uma boa harmonia entre precisão e recall. Para a classe de casos com COVID longa, o F1-Score foi de 56,2%, indicando que há espaço para melhorias na conciliação entre precisão e recall.

A Tabela 15, apresenta os valores com a utilização da variável “Covidrecent”.

**Tabela 15** – Precisão, Recall, F1 Score e Acurácia, para o algoritmo Árvore de decisão com a utilização da variável Covidrecent

Classe	Precisão	Recall	F1	Acurácia média
0 = saudável	95%	95%	95%	96,7%
1 = infectado	95,2%	95,2%	95,2%	
2 = COVID longa	100%	100%	100%	

Fonte: Autor (2024).

A Tabela 15, mostra que o modelo utilizando a variável “Covidrecent” obteve um desempenho robusto para a classe de casos saudáveis, com precisão de 95% e recall de 95%. Isso significa que, entre os casos classificados como saudáveis pelo modelo, 95% realmente são saudáveis, e o modelo identificou quase a totalidade dos casos saudáveis presentes no conjunto de dados.

O desempenho do modelo para a classe de casos infectados também foi sólido, com precisão de 95,2% e recall de 95,2%. Isso significa que o modelo acertou a grande maioria dos casos que classificou como infectados, e identificou quase todos os casos infectados presentes no conjunto de dados.

Por fim, o modelo obteve um desempenho ótimo para a classe de casos com COVID longa, com precisão e recall de 100%. Isso significa que todos os casos classificados como

COVID longa pelo modelo eram realmente COVID longa, e o modelo identificou corretamente todos os casos de COVID longa no conjunto de dados.

A presença da variável "Covidrecent" no modelo teve um impacto significativo na capacidade discriminativa do modelo. Em cenários nos quais o indivíduo desconhece seu passado recente de infecção por COVID-19 esse campo ficará em branco. Deste modo, o algoritmo interpreta esse campo como um valor ausente ou desconhecido, o que reduz a acurácia global, porém ainda assim com uma indicação sólida para os casos de infecção pela COVID-19, com uma precisão de 91% e recall de 95,2%. Por outro lado, quando há informação disponível sobre infecção recente, o modelo atinge uma acurácia média de 96,7% e recall de ao menos 95% na identificação de todos os casos.

O código em Python contendo o algoritmo árvore de decisão treinado, está apresentando no apêndice D.

#### 4.1 Discussão

Os resultados obtidos nesse trabalho se mostram promissores e podem contribuir para pesquisas futuras. No entanto, apesar da VFC ser um método amplamente utilizado para monitorar e avaliar diferentes doenças e, sob várias condições, é importante discutir esses resultados para entender suas implicações.

Do ponto de vista da variabilidade da frequência cardíaca, a revisão sistemática e meta-análise realizada por Shrestha *et al.* (2023) incluindo 8.126.462 indivíduos, sendo 1.321.305 casos com síndrome da COVID longa, e 6.805.157 controles, delineou que esta síndrome está associada a um aumento da carga de manifestações cardiovasculares. Por seu turno, a revisão sistemática e meta-análise conduzida por Sanches *et al.* (2023), revelou uma associação entre a redução de parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca com a infecção e gravidade da COVID-19.

Esses estudos estão em linha com os resultados deste trabalho e apontam a VFC como um parâmetro fisiológico útil para auxiliar na identificação dos diferentes estágios da COVID-19. Contudo, alguns pontos devem ser observados.

O primeiro é o tempo de aquisição dos dados fisiológicos, aqui é utilizado como tempo mínimo de coleta 2 minutos, que está baseado na literatura especializada (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014), tempos de coletas na ordem dos minutos são considerados como coletas de curto prazo, enquanto coletas de 24 horas são categorizadas como longo prazo (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

Para a VFC de curto prazo, os dados são coletados mantendo os indivíduos e o ambiente sob condições específicas. Via de regra, isso é realizado de forma monitorada, controlando os fatores de confusão, como posição do corpo, atividade física, respiração e fatores ambientais como temperatura (LI; RÜDIGER; ZIEMSEN, 2019). Por outro lado, os dados da VFC de longo prazo são, geralmente, registrados por sensores vestíveis (Holters), aplicados em indivíduos que se movimentam livremente durante as atividades rotineiras diárias. Essa diferença é importante para a interpretação da VFC (HAYANO; YUDA, 2019), pois a duração do tempo de coleta influencia de maneira significativa os índices da VFC nos domínios do tempo e da frequência (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017). Os valores adquiridos durante períodos de repouso, em coletas de curto prazo, possuem uma correlação fraca com os índices observados em coletas ao longo de 24 horas, sugerindo possíveis diferenças em seus significados fisiológicos (KAMATH; WATANABE; UPTON, 2012). A análise do estudo realizado por Mooren *et al.* (2023) ilustra esse fato. Nele, os autores comparam os dados de pacientes com COVID longa a participantes saudáveis, com análise dos índices da VFC em 3 janelas distintas, a primeira considerando as 24 horas totais, a segunda apenas 6 horas diurnas e a terceira somente 6 horas noturnas. O resultado mostrou que os índices SDNN, RMSSD, LF e HF, apresentaram diferentes valores quando observados separadamente nessas janelas.

Para alguns índices, como o SDNN e RMSSD, o grupo com COVID longa demonstrou valores maiores, do que o grupo saudável no período de análise de 24 horas. No entanto, ao considerar a janela de observação de 6 horas durante o dia, os valores para essas mesmas métricas eram menores nos pacientes com COVID longa em comparação com o grupo saudável. Enquanto que, na janela de 6 horas durante a noite, os valores variaram, apontando algumas métricas maiores nos pacientes com COVID longa e outras iguais ou menores em relação ao grupo saudável, variações diferentes também ocorreram para os índices  $LF_{nu}$  e  $HF_{nu}$ . Essa diversidade de resultados reforça a complexa relação entre as análises da VFC de curto e longo prazo.

Os dados utilizados neste estudo são exclusivamente de curto prazo e, portanto, diferenças com outros estudos que realizaram medições de longo prazo podem ser encontradas.

A idade e sexo são outros fatores de influência na análise dos índices da VFC de curto prazo (VOSS *et al.*, 2015) mesmo para indivíduos saudáveis, o aumento da idade altera os valores da VFC, bem como a comparação entre os sexos masculino e feminino.

Embora os indivíduos deste estudo tenham sido pareados por sexo, a falta de pareamento por idade é um aspecto a se considerar, especialmente ao observar diferenças na média de idade entre o grupo infectado e os grupos saudáveis e com síndrome da COVID longa.

Os índices da VFC utilizados em algumas pesquisas sobre COVID-19, em especial a síndrome da COVID longa, divergem sobre o utilizado neste trabalho, essencialmente no domínio da frequência, pois, em alguns trabalhos, foi utilizada a potência absoluta dos índices da LF e HF para comparar indivíduos com COVID longa e indivíduos saudáveis, porém, tal comparação pode sofrer de viés. A potência absoluta varia entre os indivíduos, estando diretamente ligada à frequência cardíaca basal de cada pessoa. Mesmo que alguns conjuntos de dados mostrem a redução da potência absoluta, utilizar índices que apresentem potências relativas tem um poder de generalização maior, pois independem da frequência cardíaca basal (“Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.”, 1996; KAMATH; WATANABE; UPTON, 2012).

Um exemplo disso são os valores médios de LF e HF apresentados no trabalho de Aranyó *et al.* (2022). Os autores informam que houve uma diferença significativa  $P < 0,05$ , na redução desses índices em indivíduos infectados quando comparados à saudáveis, no entanto, os valores estão apresentados em potência absoluta, ao convertê-los para potência relativa em percentual e em unidades normalizadas, o índice LF, ao contrário do que informam os autores, é maior nos saudáveis quando comparado a infectados e também maior nos recuperados quando comparados a infectados.

Em resumo, o tempo de coleta dos dados, especialmente as discrepâncias entre análises de curto e longo prazo, juntamente com a importância do pareamento dos participantes, considerando tanto a idade quanto o sexo, e a seleção dos índices da VFC, emergem como elementos fundamentais para uma comparação entre estudos.

Em relação aos algoritmos, temos que a escolha do modelo a ser utilizado no Python teve como critério não apenas a acurácia, mas também a natureza específica do problema, as características dos dados e as restrições práticas. Em alguns contextos, é necessário considerar a interpretabilidade do modelo, especialmente na área médica, conforme discutido na seção 2.7. Além disso, o método de implementação deve ser considerado, pois alguns modelos tendem a ser mais escaláveis para servidores, enquanto outros são mais adequados para aplicativos leves em dispositivos móveis.

A árvore de decisão proporciona uma compreensão clara e transparente, contribuindo para o aumento da confiança dos profissionais de saúde.

Embora o SVM e o Kernel tenham alcançado uma acurácia de 100%, eles podem ser mais intensivos em termos de recursos computacionais. Além disso, em conjuntos de dados menores, o desempenho do SVM e do Kernel pode ser suscetível a *overfitting*, enquanto a

árvore de decisão oferece uma boa generalização. Por fim, modelos mais complexos são menos transparentes, o que pode levantar questões éticas e de privacidade. A simplicidade da árvore de decisão pode contribuir para mitigar essa situação.

## **4.2 Trabalho resultante desta tese**

Um primeiro artigo derivado deste trabalho foi publicado em novembro de 2023 no *Journal of Medical Internet Research* – JMIR, uma publicação especializada na área da saúde digital, com um JIF (*Journal Impact Factor*) de 7,4 em 2023. Esse artigo abrange uma revisão sistemática e meta-análise sobre o uso de dispositivos vestíveis para diagnosticar e monitorar a progressão da COVID-19 através da variabilidade da frequência cardíaca. A primeira página, contendo os objetivos, metodologia e principais resultados está disponível no apêndice A.

## 5 CONCLUSÃO

O registro cada vez mais extenso de características individuais e de dados fisiológicos, através de dispositivos comerciais vestíveis, gerará grandes volumes de dados pessoais e exigirá novas estratégias para desenvolver conceitos de saúde individualizados e baseados em dados.

O resultado deste trabalho mostra que, por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca, é possível fornecer indicações sobre a condição clínica dos participantes sobre os estágios saudável, infectado pela COVID-19 ou acometido pela síndrome da COVID longa, em tempo real.

Neste estudo, foi explorada a combinação de técnicas de *machine learning* com dispositivos vestíveis para identificar as fases da COVID-19, por meio da análise da VFC, que é um método simples, rápido e não invasivo para aquisição de dados fisiológicos.

Os dados da VFC de 61 participantes, divididos em 3 grupos distintos, sendo: 21 infectados com COVID-19, outros 20 indivíduos saudáveis e 20 participantes com síndrome da COVID longa, foram traduzidos em diversos índices da VFC, nos domínios do tempo e da frequência.

Utilizando algoritmos de ML com as variáveis SDNN, RMSSD, HF% e LF% e considerando situações onde o indivíduo sob teste pode ou não saber seu histórico recente sobre infecção pela COVID-19, o classificador mais preciso no MATLAB obteve uma acurácia média de 77%, que se torna mais assertiva quando é incluída a variável que indica se o indivíduo contraiu ou não COVID-19 nos últimos três meses, aumentando a precisão para 100% no conjunto de dados utilizados. Porém, considerando a importância da interpretabilidade e questões éticas, o modelo escolhido para implementação no Python foi a árvore de decisão, que alcançou uma precisão média geral de 77%, melhorando para 96,7%, quando informações sobre infecções recentes por COVID-19 estavam disponíveis.

O desenvolvimento de um oxímetro de dedo, a utilização de uma base de dados e a implementação de códigos em Python, permitiram criar uma estrutura que coleta os dados de indivíduos de forma não invasiva e apresenta, em tempo real, o seu estado de saúde em relação à COVID-19 e a síndrome da COVID longa.

Esses resultados são encorajadores e sugerem que a coleta da VFC, utilizando dispositivos vestíveis em conjunto com técnicas de ML, é uma abordagem promissora para a detecção precoce e o monitoramento dos estágios da COVID-19, incluindo a síndrome da COVID longa.

## 5.1 Contribuições

Este trabalho é pioneiro no desenvolvimento de um sistema capaz de identificar, em tempo real, os diferentes estágios da COVID-19. Esta pesquisa, além de ser a primeira a criar um sistema com capacidade diagnóstica e de monitoramento da doença, também permite a avaliação da probabilidade dos diferentes estágios da COVID-19 em tempo real, por meio de um método simples e não invasivo para coleta de dados utilizando técnicas de aprendizado de máquina.

Até o momento, estudos que buscaram identificar pessoas infectadas com base em índices da VFC, limitaram-se a avaliar retrospectivamente a saúde do indivíduo. Esses estudos coletaram os dados, processaram e compararam os resultados com testes laboratoriais para determinar se as alterações fisiológicas correspondiam ao período de infecção registrado nos exames.

O diferencial desta pesquisa reside em duas abordagens pioneiras. A primeira é a análise, em tempo real, da probabilidade de infecção pela COVID-19 utilizando dados fisiológicos. A segunda é a indicação da probabilidade de acometimento da síndrome da COVID longa, não baseado apenas em exames clínicos como hoje é realizado, mas sim apenas nos dados da VFC. Além disso, este estudo destaca-se pela capacidade de oferecer uma avaliação contínua e proativa dos estágios da doença e suas possíveis ramificações a longo prazo.

## 5.2 Aplicações práticas

A integração da tecnologia com a medicina tem o potencial de melhorar a detecção e o tratamento da COVID-19, com destaque para os benefícios do uso combinado de aprendizado de máquina e dispositivos vestíveis com a prática médica, representando um avanço no diagnóstico e no tratamento da COVID-19, permitindo uma abordagem mais personalizada e eficiente para o cuidado dos pacientes.

Com base nos padrões identificados nesta pesquisa, novas tecnologias e novos dispositivos de monitoramento da COVID-19 podem ser desenvolvidos. Isso inclui dispositivos vestíveis, aplicativos móveis e sistemas de monitoramento remoto, que possibilitam a medição contínua da variabilidade da frequência cardíaca, permitindo a detecção precoce de alterações relacionadas à COVID-19. Sendo possível, assim, aplicar modelos preditivos e sistemas de suporte à decisão que ajudem na identificação e classificação de diferentes estágios da COVID-19 com base em métricas da VFC.

Os resultados desta pesquisa podem ser aplicados em sistemas de saúde inteligentes para auxiliar no diagnóstico, no tratamento e no monitoramento de pacientes com COVID-19, apresentando potencial de aprimoramento da medicina personalizada, com a possibilidade da identificação de perfis de risco, estratificação de pacientes com base em características fisiológicas e adaptação de planos de tratamento para atender necessidades individuais.

Permite, também, que os indivíduos sejam diagnosticados precocemente, o que pode levar a um tratamento mais eficaz e a uma redução do risco de complicações, além de informar sobre a presença da síndrome da COVID longa, o que pode ajudar os indivíduos a tomarem decisões mais rápidas sobre seu tratamento e estilo de vida.

### **5.3 Limitações**

Esta pesquisa possui uma série de limitações, que incluem: o tamanho limitado das amostras, com 60 participantes, o que pode afetar a generalização dos resultados para populações maiores e mais diversas. A pesquisa não incluiu uma análise detalhada das características da população de participantes, como comorbidades, doenças pré-existentes ou outros fatores relevantes. Essa falta de análise detalhada pode limitar a compreensão de como os resultados podem variar em diferentes grupos demográficos.

Os dados dos participantes saudáveis e com síndrome da COVID longa, já estavam traduzidos em índices da VFC, não sendo possível aferir se as medidas realizadas para coleta dos intervalos RR foram de algum modo afetadas por movimentos corporais, posicionamento inadequado do dispositivo, interferências elétricas ou outros artefatos.

A coleta da VFC dos pacientes infectados, foi conduzida exclusivamente em um único centro de pesquisa. Isso, pode introduzir viés geográfico e limitar a representatividade dos resultados, já que diferentes locais podem ter características demográficas e epidemiológicas variadas. O estudo se baseou em dados aquisitados no curto prazo, o que pode diferir de estudos que utilizam dados de longo prazo (por exemplo, Holters com registros de 24 horas), podendo levar a diferenças na interpretação da VFC. O trabalho fornece uma visão instantânea do estado de saúde dos participantes, mas a falta de dados longitudinais pode limitar a capacidade de rastrear a evolução da COVID-19, ao longo do tempo, e avaliação da progressão da COVID longa.

É importante ressaltar que os resultados deste estudo são baseados em probabilidades, o que implica em uma margem de incerteza. A probabilidade pode variar de acordo com diversos fatores, e, portanto, decisões clínicas não devem depender exclusivamente dessas



probabilidades. Por fim, a pesquisa representa um avanço na identificação dos estágios da COVID-19, mas uma validação adicional é necessária para confirmar a precisão dos resultados em uma variedade de contextos clínicos e demográficos.

#### **5.4 Continuidade da Pesquisa**

A continuidade desta pesquisa possui alguns caminhos. No âmbito clínico e da saúde, a realização de estudos com amostras mais amplas e diversificadas, abrangendo diferentes faixas etárias, gêneros, etnias e comorbidades, além da investigação sobre como a VFC varia em subgrupos específicos, como idosos, crianças e pessoas com comorbidades, juntamente com a condução de pesquisas longitudinais de longo prazo para monitorar a evolução da COVID-19 e da síndrome da COVID longa, ao longo do tempo, poderiam permitir um ajuste do sistema e aumentar sua precisão diagnóstica para os diferentes grupos. Resultando em um aumento da robustez e da generalização dos resultados, bem como em uma compreensão mais profunda das mudanças na VFC e sua relação com o curso da doença.

Do ponto de vista tecnológico, a aplicação de técnicas de *machine learning* que investiguem outras abordagens de análise de dados, buscando a identificação de padrões mais sutis nos dados fisiológicos, a criação de aplicativos móveis para o automonitoramento da COVID-19 e COVID longa e o desenvolvimento de sistemas de *machine learning* adaptáveis, que se ajustem continuamente com base em novos dados coletados, são alguns dos caminhos a serem explorados.

## REFERÊNCIAS

- ACANFORA, D.; NOLANO, M.; ACANFORA, C.; COLELLA, C.; PROVITERA, V.; CAPORASO, G.; RODOLICO, G. R.; BORTONE, A. S.; GALASSO, G.; CASUCCI, G. Impaired Vagal Activity in Long-COVID-19 Patients. **Viruses**, v. 14, n. 5, p. 1035, 13 maio 2022. doi: 10.3390/v14051035
- AGATONOVIC-KUSTRIN, S.; BERESFORD, R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 22, n. 5, p. 717–727, jun. 2000. doi: 10.1016/S0731-7085(99)00272-1
- AHMAD, T.; KHAN, M.; HAROON; MUSA, T. H.; NASIR, S.; HUI, J.; BONILLA-ALDANA, D. K.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. COVID-19: Zoonotic aspects. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 36, p. 101607, jul. 2020. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101607
- ALI, O.; ABDELBAKI, W.; SHRESTHA, A.; ELBASI, E.; ALRYALAT, M. A. A.; DWIVEDI, Y. K. A systematic literature review of artificial intelligence in the healthcare sector: Benefits, challenges, methodologies, and functionalities. **Journal of Innovation & Knowledge**, v. 8, n. 1, p. 100333, jan. 2023. doi: 10.1016/j.jik.2023.100333
- ALIANI, C.; ROSSI, E.; LUCHINI, M.; CALAMAI, I.; DEODATI, R.; SPINA, R.; FRANCA, P.; LANATA, A.; BOCCHI, L. Automatic COVID-19 severity assessment from HRV. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1713, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-28681-2
- ALKODAYMI, M. S.; OMRANI, O. A.; FAWZY, N. A.; SHAAR, B. A.; ALMAMLOUK, R.; RIAZ, M.; OBEIDAT, M.; OBEIDAT, Y.; GERBERI, D.; TAHA, R. M.; KASHOUR, Z.; KASHOUR, T.; BERBARI, E. F.; ALKATTAN, K.; TLEYJEH, I. M. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 5, p. 657–666, maio 2022. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014
- ALLEN, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. **Physiological measurement**, v. 28, n. 3, p. R1-39, 2007. doi: 10.1088/0967-3334/28/3/R01
- ALLEN, J.; MURRAY, A. Age-related changes in the characteristics of the photoplethysmographic pulse shape at various body sites. **Physiological Measurement**, v. 24, n. 2, p. 297–307, 1 maio 2003. doi: 10.1088/0967-3334/24/2/306
- ALMEIDA-SANTOS, M. A.; BARRETO-FILHO, J. A.; OLIVEIRA, J. L. M.; REIS, F. P.; DA CUNHA OLIVEIRA, C. C.; SOUSA, A. C. S. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 63, p. 1–8, 2016. doi: 10.1016/j.archger.2015.11.011
- ALQARAAWI, A.; ALWOSHEEL, A.; ALASAAD, A. Heart rate variability estimation in photoplethysmography signals using Bayesian learning approach. **Healthcare Technology Letters**, v. 3, n. 2, p. 136–142, 13 jun. 2016. doi: 10.1049/htl.2016.0006
- ALTMANN, D. M.; WHETTLOCK, E. M.; LIU, S.; ARACHCHILLAGE, D. J.; BOYTON, R. J. The immunology of long COVID. **Nature Reviews Immunology**, v. 23, n. 10, p. 618–634, 11 out. 2023. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7
- ANALOG DEVICES. **Why do the PPG signals collected with PPG sensors look inverted?** Disponível em: <<https://support.analog.com/en-us/knowledgebase/article/000097109>>. Acesso em: 30 abr. 2023.
- ARAGÓN-BENEDÍ, C.; CABALLERO-LOZADA, A. F.; PEREZ-CALATAYUD, A. A.; MARULANDA-YANTEN, A. M.; OLIVER-FORNIES, P.; BOSELLI, E.; DE JONCKHEERE, J.; BERGESE, S. D.; MARTINEZ-UBIETO, J.; PASCUAL-BELLOSTA, A.; ORTEGA-LUCEA, S.; FERNANDEZ, J. P. Q.; CAMACHO, M. Á. M.; GAVIRIA-VILLARREAL, L.; MANTILLA, J. M.; LOPEZ-ARRIBAS, I.; CENTENO-PEREZ, A.;

- MERINO-RUIZ, M.; FERNANDEZ-GARCIA, R.; FAJARDO-PEREZ, M.; LEDOCHOWSKI, S. Prospective multicenter study of heart rate variability with ANI monitor as predictor of mortality in critically ill patients with COVID-19. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 21762, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-25537-z
- ARAGÓN-BENEDÍ, C.; OLIVER-FORNIÉS, P.; YAMAK-ALTINPULLUK, E.; FAJARDO-PEREZ, M. Is the assessment of autonomic nervous system through analgesia nociception index in Covid-19 patients a predictive mortality tool? **Anesthesia and Analgesia**, v. 133, n. 3 SUPPL 2, p. 1905–1906, 2021. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636065096&from=export>>.
- ARANYÓ, J.; BAZAN, V.; LLADÓS, G.; DOMINGUEZ, M. J.; BISBAL, F.; MASSANELLA, M.; SARRIAS, A.; ADELIÑO, R.; RIVEROLA, A.; PAREDES, R.; CLOTET, B.; BAYÉS-GENÍS, A.; MATEU, L.; VILLUENDAS, R. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. **Scientific Reports**, v. 12, 2022. doi: 10.1038/s41598-021-03831-6
- ASARCIKLI, L. D.; HAYIROGLU, M. İ.; OSKEN, A.; KESKIN, K.; KOLAK, Z.; AKSU, T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, v. 63, n. 3, p. 715–721, 1 abr. 2022. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8
- ATKINSON, P. M.; TATNALL, A. R. L. Introduction Neural networks in remote sensing. **International Journal of Remote Sensing**, v. 18, n. 4, p. 699–709, 25 mar. 1997. doi: 10.1080/014311697218700
- AYYADEVARA, V. K. Gradient Boosting Machine. *Em: Pro Machine Learning Algorithms*. Berkeley, CA: Apress, 2018. p. 117–134.
- BAHAD, P.; SAXENA, P. Study of AdaBoost and Gradient Boosting Algorithms for Predictive Analytics. *Em: [s.l.: s.n.]p.* 235–244.
- BANDYOPADHYAY, D.; AKHTAR, T.; HAJRA, A.; GUPTA, M.; DAS, A.; CHAKRABORTY, S.; PAL, I.; PATEL, N.; AMGAI, B.; GHOSH, R. K.; FONAROW, G. C.; LAVIE, C. J.; NAIDU, S. S. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 20, n. 4, p. 311–324, 23 ago. 2020. doi: 10.1007/s40256-020-00420-2
- BARIZIEN, N.; LE GUEN, M.; RUSSEL, S.; TOUCHE, P.; HUANG, F.; VALLÉE, A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 14042, 7 jul. 2021. doi: 10.1038/s41598-021-93546-5
- BARTELS, R.; PEÇANHA, T. HRV: a Pythonic package for Heart Rate Variability Analysis. **Journal of Open Source Software**, v. 5, n. 51, p. 1867, 25 jul. 2020. doi: 10.21105/joss.01867
- BERGERON, C.; BRULOTTE, V.; PELEN, F.; CLAIROUX, A.; BÉLANGER, M.-E.; ISSA, R.; URBANOWICZ, R.; TANOUBI, I.; DROLET, P.; FORTIER, L.-P.; VERDONCK, O.; FORTIER, A.; ESPITALIER, F.; RICHEBÉ, P. Impact of chronic treatment by  $\beta$ 1-adrenergic antagonists on Nociceptive-Level (NOL) index variation after a standardized noxious stimulus under general anesthesia: a cohort study. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 36, n. 1, p. 109–120, 4 fev. 2022. doi: 10.1007/s10877-020-00626-4
- BISHOP, C. M. **Pattern Recognition and Machine Learning: All “just the Facts 101” Material**. [s.l.] Springer (India) Private Limited, 2013.
- BISONG, E. Logistic Regression. *Em: Building Machine Learning and Deep Learning Models on Google Cloud Platform*. Berkeley, CA: Apress, 2019. p. 243–250.
- BONNEMEIER, H.; WIEGAND, U. K. H.; BRANDES, A.; KLUGE, N.; KATUS, H. A.; RICHARDT, G.; POTRATZ, J. Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation

- in Healthy Subjects: **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 14, n. 8, p. 791–799, 2003. doi: 10.1046/j.1540-8167.2003.03078.x
- BOSER, B. E.; GUYON, I. M.; VAPNIK, V. N. A training algorithm for optimal margin classifiers. Em: Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory, 1992, New York, NY, USA. [...]. New York, NY, USA: ACM, 1992. p. 144–152.
- BREIMAN, L. Bagging predictors. **Machine Learning**, v. 24, n. 2, p. 123–140, ago. 1996. doi: 10.1007/BF00058655
- BREIMAN, L. Random Forests. **Machine Learning**, v. 45, n. 1, p. 5–32, 2001. doi: 10.1023/A:1010933404324
- BRENNAN, M.; PALANISWAMI, M.; KAMEN, P. Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 283, n. 5, p. H1873–H1886, 1 nov. 2002. doi: 10.1152/ajpheart.00405.2000
- BREZAK, D.; BACEK, T.; MAJETIC, D.; KASAC, J.; NOVAKOVIC, B. A comparison of feed-forward and recurrent neural networks in time series forecasting. Em: 2012 IEEE Conference on Computational Intelligence for Financial Engineering & Economics (CIFEr), 2012, [...]. IEEE, 2012. p. 1–6.
- BRINTH, L. S.; JØRGENSEN, T.; MEHLSSEN, J.; PETERSEN, M. W.; GORMSEN, L.; LINNEBERG, A.; FINK, P.; BENROS, M. E.; DANTOFT, T. M. Normative values of short-term heart rate variability in a cross-sectional study of a Danish population. The DanFunD study. **Scandinavian Journal of Public Health**, p. 14034948221124020, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/14034948221124020>>. doi: 10.1177/14034948221124020
- CALLARD, F.; PEREGO, E. How and why patients made Long Covid. **Social Science & Medicine**, v. 268, p. 113426, jan. 2021. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
- CASTRO, P.; LIMA, T. de P.; COSTA, R. M. R.; CUNHA, F. A. da; VIGÁRIO, P. dos S. Utilização de cardiofrequencímetros para mensuração da Variabilidade da Frequência Cardíaca no repouso: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e575101120026, 11 set. 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i11.20026
- CAU, R.; FAA, G.; NARDI, V.; BALESTRIERI, A.; PUIG, J.; SURI, J. S.; SANFILIPPO, R.; SABA, L. Long-COVID diagnosis: From diagnostic to advanced AI-driven models. **European Journal of Radiology**, v. 148, p. 110164, mar. 2022. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110164
- CHAUHAN, T.; RAWAT, S.; MALIK, S.; SINGH, P. Supervised and Unsupervised Machine Learning based Review on Diabetes Care. Em: 2021 7th International Conference on Advanced Computing and Communication Systems (ICACCS), 2021, [...]. IEEE, 2021. p. 581–585.
- CHAVDA, V. P.; KAPADIA, C.; SONI, S.; PRAJAPATI, R.; CHAUHAN, S. C.; YALLAPU, M. M.; APOSTOLOPOULOS, V. A global picture: therapeutic perspectives for COVID-19. **Immunotherapy**, v. 14, n. 5, p. 351–371, abr. 2022. doi: 10.2217/imt-2021-0168
- CHEN, M.; QIN, R.; JIANG, M.; YANG, Z.; WEN, W.; LI, J. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 415–422, mar. 2021. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.016
- CHEN, Y.; QIAN, C.; LIU, C.; SHEN, H.; WANG, Z.; PING, J.; WU, J.; CHEN, H. Nucleic acid amplification free biosensors for pathogen detection. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 153, p. 112049, abr. 2020. doi: 10.1016/j.bios.2020.112049
- CHOE, J.; KIM, J.; KWON, H. H.; HONG, H.; JUNG, C. Y.; JEON, C.; PARK, E.; KIM, S. Diagnostic performance of immunochromatography assay for rapid detection of IgM and IgG in coronavirus disease 2019. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 11, p. 2567–2572, 9 nov. 2020. doi: 10.1002/jmv.26060

- CROOK, H.; RAZA, S.; NOWELL, J.; YOUNG, M.; EDISON, P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. **BMJ**, p. n1648, 26 jul. 2021. doi: 10.1136/bmj.n1648
- DA SILVA, S. J. R.; SILVA, C. T. A. da; GUARINES, K. M.; MENDES, R. P. G.; PARDEE, K.; KOHL, A.; PENA, L. Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19. **ACS Infectious Diseases**, v. 6, n. 9, p. 2319–2336, 11 set. 2020. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00274
- DALAL, K. R. Analysing the Role of Supervised and Unsupervised Machine Learning in IoT. Em: 2020 International Conference on Electronics and Sustainable Communication Systems (ICESC), 2020, [...]. IEEE, 2020. p. 75–79.
- DANI, M.; DIRKSEN, A.; TARABORRELLI, P.; TOROCASTRO, M.; PANAGOPOULOS, D.; SUTTON, R.; LIM, P. B. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. **Clinical Medicine**, v. 21, n. 1, p. e63–e67, jan. 2021. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
- DAVIS, H. E.; MCCORKELL, L.; VOGEL, J. M.; TOPOL, E. J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 3, p. 133–146, 13 mar. 2023. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
- DROSTEN, C.; GÜNTHER, S.; PREISER, W.; VAN DER WERF, S.; BRODT, H.-R.; BECKER, S.; RABENAU, H.; PANNING, M.; KOLESNIKOVA, L.; FOUCHIER, R. A. M.; BERGER, A.; BURGUIÈRE, A.-M.; CINATL, J.; EICKMANN, M.; ESCRIOU, N.; GRYWNA, K.; KRAMME, S.; MANUGUERRA, J.-C.; MÜLLER, S.; RICKERTS, V.; STÜRMER, M.; VIETH, S.; KLENK, H.-D.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; SCHMITZ, H.; DOERR, H. W. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1967–1976, 15 maio 2003. doi: 10.1056/NEJMoa030747
- DRURY, R. L.; JARCZOK, M.; OWENS, A.; THAYER, J. F. Wireless Heart Rate Variability in Assessing Community COVID-19. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635335674&from=export>>. doi: 10.3389/fnins.2021.564159
- DUNN, J.; RUNGE, R.; SNYDER, M. Wearables and the medical revolution. **Personalized medicine**, v. 15, n. 5, p. 429–448, 2018. doi: 10.2217/pme-2018-0044
- EDRY, R.; RECEA, V.; DIKUST, Y.; SESSLER, D. I. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index. **Anesthesiology**, v. 125, n. 1, p. 193–203, 1 jul. 2016. doi: 10.1097/ALN.0000000000001130
- ELGAMMAL, M. A.; MOSTAFA, H.; SALAMA, K. N.; NADER MOHIELDIN, A. A. Comparison of Artificial Neural Network(ANN) and Support Vector Machine(SVM) Classifiers for Neural Seizure Detection. Em: 2019 IEEE 62nd International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS), 2019, [...]. IEEE, 2019. p. 646–649.
- ESGALHADO, F.; BATISTA, A.; VASSILENKO, V.; RUSSO, S.; ORTIGUEIRA, M. Peak Detection and HRV Feature Evaluation on ECG and PPG Signals. **Symmetry**, v. 14, n. 6, p. 1139, 1 jun. 2022. doi: 10.3390/sym14061139
- FATISSON, J.; OSWALD, V.; LALONDE, F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview. **Heart international**, v. 11, n. 1, p. e32–e40, 2016. doi: 10.5301/heartint.5000232
- FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; PALACIOS-CEÑA, D.; GÓMEZ-MAYORDOMO, V.; FLORENCIO, L. L.; CUADRADO, M. L.; PLAZA-MANZANO, G.; NAVARRO-SANTANA, M. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Internal Medicine**, v. 92, p. 55–70, out. 2021. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.009

- FILCHAKOVA, O.; DOSSYM, D.; ILYAS, A.; KUANYNSHEVA, T.; ABDIZHAMIL, A.; BUKASOV, R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. **Talanta**, v. 244, p. 123409, jul. 2022. doi: 10.1016/j.talanta.2022.123409
- FINE, J.; BRANAN, K. L.; RODRIGUEZ, A. J.; BOONYA-ANANTA, T.; AJMAL; RAMELLA-ROMAN, J. C.; MCSHANE, M. J.; COTÉ, G. L. Sources of Inaccuracy in Photoplethysmography for Continuous Cardiovascular Monitoring. **Biosensors**, v. 11, n. 4, 2021. doi: 10.3390/bios11040126
- FÖLL, S.; LISON, A.; MARITSCH, M.; KLINGBERG, K.; LEHMANN, V.; ZÜGER, T.; SRIVASTAVA, D.; JEGERLEHNER, S.; FEUERRIEGEL, S.; FLEISCH, E.; EXADAKTYLOS, A.; WORTMANN, F. A Scalable Risk-Scoring System Based on Consumer-Grade Wearables for Inpatients With COVID-19: Statistical Analysis and Model Development. **JMIR Formative Research**, v. 6, n. 6, p. e35717, 2022. doi: 10.2196/35717
- FOMUNYAM, K. G. Pure and Applied Research as the Epicenter of Research in Engineering Education. **International Journal of Engineering Research and Technology**, v. 13, n. 9, p. 2402, 30 set. 2020. doi: 10.37624/IJERT/13.9.2020.2402-2408
- FRANCESCO, B.; MARIA GRAZIA, B.; EMANUELE, G.; VALENTINA, F.; SARA, C.; CHIARA, F.; RICCARDO, M.; FRANCESCO, F. Linear and Nonlinear Heart Rate Variability Indexes in Clinical Practice. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2012, p. 1–5, 2012. doi: 10.1155/2012/219080
- FREIRE, A. P. BODY MASS AND PHYSICAL ACTIVITY IN AUTONOMIC FUNCTION MODULATION ON POST-COVID-19 CONDITION: AN OBSERVATIONAL SUBANALYSIS OF FIT-COVID STUDY”, Mendeley Data, V1. 2021.
- FREIRE, A. P. C. F.; LIRA, F. S.; MORANO, A. E. von A.; PEREIRA, T.; COELHO-E-SILVA, M.-J.; CASEIRO, A.; CHRISTOFARO, D. G. D.; MARCHIOTO JÚNIOR, O.; DORNELES, G. P.; MINUZZI, L. G.; PINHO, R. A.; SILVA, B. S. de A. Role of Body Mass and Physical Activity in Autonomic Function Modulation on Post-COVID-19 Condition: An Observational Subanalysis of Fit-COVID Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 4, p. 2457, 21 fev. 2022. doi: 10.3390/ijerph19042457
- FRIEDMAN, J. H. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. **The Annals of Statistics**, v. 29, n. 5, 1 out. 2001. doi: 10.1214/aos/1013203451
- FULLER, D.; COLWELL, E.; LOW, J.; ORYCHOCK, K.; TOBIN, M. A.; SIMANGO, B.; BUOTE, R.; VAN HEERDEN, D.; LUAN, H.; CULLEN, K.; SLADE, L.; TAYLOR, N. G. A. Reliability and Validity of Commercially Available Wearable Devices for Measuring Steps, Energy Expenditure, and Heart Rate: Systematic Review. **JMIR mHealth and uHealth**, v. 8, n. 9, p. e18694, 8 set. 2020. doi: 10.2196/18694
- GADALETA, M.; RADIN, J. M.; BACA-MOTES, K.; RAMOS, E.; KHETERPAL, V.; TOPOL, E. J.; STEINHUBL, S. R.; QUER, G. Passive detection of COVID-19 with wearable sensors and explainable machine learning algorithms. **npj Digital Medicine**, v. 4, n. 1, p. 166, 8 dez. 2021. doi: 10.1038/s41746-021-00533-1
- GODOY, M. F.; TAKAKURA, I. T.; CORREA, P. R. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. **Arq ciênc saúde**, v. 12, n. 4, p. 167–171, 2005.
- GOLDSTEIN, D. S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. **Clinical Autonomic Research**, v. 30, n. 4, p. 299–315, 22 ago. 2020. doi: 10.1007/s10286-020-00714-0
- GOMES, P.; MARGARITOFF, P.; SILVA, H. pyHRV: Development and evaluation of an open-source python toolbox for heart rate variability (HRV). **Proc. Int'l Conf. on Electrical, Electronic and Computing Engineering (IcETRAN)**, p. 822–828, 2019.
- GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. **Deep Learning**. [s.l.] MIT Press, 2016.

- GUAN, Y.; ZHENG, B. J.; HE, Y. Q.; LIU, X. L.; ZHUANG, Z. X.; CHEUNG, C. L.; LUO, S. W.; LI, P. H.; ZHANG, L. J.; GUAN, Y. J.; BUTT, K. M.; WONG, K. L.; CHAN, K. W.; LIM, W.; SHORTRIDGE, K. F.; YUEN, K. Y.; PEIRIS, J. S. M.; POON, L. L. M. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. **Science**, v. 302, n. 5643, p. 276–278, 10 out. 2003. doi: 10.1126/science.1087139
- GUK, K.; HAN, G.; LIM, J.; JEONG, K.; KANG, T.; LIM, E.-K.; JUNG, J. Evolution of Wearable Devices with Real-Time Disease Monitoring for Personalized Healthcare. **Nanomaterials**, v. 9, n. 6, p. 813, 29 maio 2019. doi: 10.3390/nano9060813
- GUTIÉRREZ, A. F.; BONOFILIO, F. C.; KARIPPACHERIL, J. G.; REDELICO, F. O.; ITURRALDE, M. L. A. Heart rate variability follow-up during COVID-19: A case report. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 75, n. 1, p. 86–96, 2022. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015502022&from=export>>. doi: 10.4097/kja.21338
- GUZIK, P.; PISKORSKI, J.; KRAUZE, T.; SCHNEIDER, R.; WESSELING, K. H.; WYKRETOWICZ, A.; WYSOCKI, H. Correlations between the Poincaré Plot and Conventional Heart Rate Variability Parameters Assessed during Paced Breathing. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 57, n. 1, p. 63–71, 2007. doi: 10.2170/physiolsci.RP005506
- HALDORAI, A.; RAMU, A.; SURIYA, M. Organization Internet of Things (IoTs): Supervised, Unsupervised, and Reinforcement Learning. *Em*: [s.l.: s.n.]p. 27–53.
- HAN, Q.; ZHENG, B.; DAINES, L.; SHEIKH, A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. **Pathogens**, v. 11, n. 2, p. 269, 19 fev. 2022. doi: 10.3390/pathogens11020269
- HARPER, P. R. A review and comparison of classification algorithms for medical decision making. **Health Policy**, v. 71, n. 3, p. 315–331, mar. 2005. doi: 10.1016/j.healthpol.2004.05.002
- HASAN, R.; PALANIAPPAN, S.; RAZIFF, A. R. A.; MAHMOOD, S.; SARKER, K. U. Student Academic Performance Prediction by using Decision Tree Algorithm. *Em*: 2018 4th International Conference on Computer and Information Sciences (ICCOINS), 2018, [...]. IEEE, 2018. p. 1–5.
- HASSANI NEJAD, Z.; FATEMI, F.; RANAEI SIADAT, S. E. An outlook on coronavirus disease 2019 detection methods. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 12, n. 2, p. 205–214, abr. 2022. doi: 10.1016/j.jpha.2021.11.003
- HASTY, F.; GARCÍA, G.; DÁVILA, C. H.; WITTELS, S. H.; HENDRICKS, S.; CHONG, S. Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients. **Military medicine**, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633455724&from=export>>. doi: 10.1093/milmed/usaa405
- HAYANO, J.; YUDA, E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 38, n. 1, p. 3, 13 dez. 2019. doi: 10.1186/s40101-019-0193-2
- HE, J.; BAXTER, S. L.; XU, J.; XU, J.; ZHOU, X.; ZHANG, K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. **Nature medicine**, v. 25, n. 1, p. 30–36, jan. 2019. doi: 10.1038/s41591-018-0307-0
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–65, 1 mar. 1996.
- HERNANDO, D.; ROCA, S.; SANCHO, J.; ALESANCO, Á.; BAILÓN, R. Validation of the Apple Watch for Heart Rate Variability Measurements during Relax and Mental Stress in Healthy Subjects. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 18, n. 8, 2018. doi: 10.3390/s18082619

- HIJAZI, H.; ABU TALIB, M.; HASASNEH, A.; BOU NASSIF, A.; AHMED, N.; NASIR, Q. Wearable Devices, Smartphones, and Interpretable Artificial Intelligence in Combating COVID-19. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 21, n. 24, 2021. doi: 10.3390/s21248424
- HINDE, K.; WHITE, G.; ARMSTRONG, N. Wearable Devices Suitable for Monitoring Twenty Four Hour Heart Rate Variability in Military Populations. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 21, n. 4, 2021. doi: 10.3390/s21041061
- HIRTEN, R. P.; DANIELETTI, M.; TOMALIN, L.; CHOI, K. H.; ZWEIG, M.; GOLDEN, E.; KAUR, S.; HELMUS, D.; BIELLO, A.; PYZIK, R.; CHARNEY, A.; MIOTTO, R.; GLICKSBERG, B. S.; LEVIN, M.; NABEEL, I.; ABERG, J.; REICH, D.; CHARNEY, D.; BOTTINGER, E. P.; KEEFER, L.; SUAREZ-FARINAS, M.; NADKARNI, G. N.; FAYAD, Z. A. Use of Physiological Data From a Wearable Device to Identify SARS-CoV-2 Infection and Symptoms and Predict COVID-19 Diagnosis: Observational Study. **Journal of Medical Internet Research**, v. 23, n. 2, p. e26107, 22 fev. 2021. doi: 10.2196/26107
- HOLTER, N. J.; GENERELLI, J. Remote recording of physiological data by radio. **Rocky Mt Med Journal**, 1949.
- HOSHI, R. A.; PASTRE, C. M.; VANDERLEI, L. C. M.; GODOY, M. F. Poincaré plot indexes of heart rate variability: Relationships with other nonlinear variables. **Autonomic Neuroscience**, v. 177, n. 2, p. 271–274, out. 2013. doi: 10.1016/j.autneu.2013.05.004
- HU, Z.; SONG, C.; XU, C.; JIN, G.; CHEN, Y.; XU, X.; MA, H.; CHEN, W.; LIN, Y.; ZHENG, Y.; WANG, J.; HU, Z.; YI, Y.; SHEN, H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 5, p. 706–711, 4 maio 2020. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4
- HUARNG, K.-H.; YU, T. H.-K.; LEE, C. fang. Adoption model of healthcare wearable devices. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 174, p. 121286, 2022. doi: 10.1016/j.techfore.2021.121286
- HUHN, S.; AXT, M.; GUNGA, H.-C.; MAGGIONI, M. A.; MUNGA, S.; OBOR, D.; SIÉ, A.; BOUDO, V.; BUNKER, A.; SAUERBORN, R.; BÄRNIGHAUSEN, T.; BARTEIT, S. The Impact of Wearable Technologies in Health Research: Scoping Review. **JMIR mHealth and uHealth**, v. 10, n. 1, p. e34384, 2022. doi: 10.2196/34384
- IQBAL, S. M. A.; MAHGOUB, I.; DU, E.; LEAVITT, M. A.; ASGHAR, W. Advances in healthcare wearable devices. **npj Flexible Electronics**, v. 5, n. 1, p. 9, 12 abr. 2021. doi: 10.1038/s41528-021-00107-x
- ISMAIL, S.; AKRAM, U.; SIDDIQI, I. Heart rate tracking in photoplethysmography signals affected by motion artifacts: a review. **EURASIP Journal on Advances in Signal Processing**, v. 2021, n. 1, p. 5, 11 jan. 2021. doi: 10.1186/s13634-020-00714-2
- JAIN, A. K.; JIANCHANG MAO; MOHIUDDIN, K. M. Artificial neural networks: a tutorial. **Computer**, v. 29, n. 3, p. 31–44, mar. 1996. doi: 10.1109/2.485891
- JANG, D.-G.; FAROOQ, U.; PARK, S.-H.; HAHN, M. A Robust Method for Pulse Peak Determination in a Digital Volume Pulse Waveform With a Wandering Baseline. **IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems**, v. 8, n. 5, p. 729–737, out. 2014. doi: 10.1109/TBCAS.2013.2295102
- JANIESCH, C.; ZSCHECH, P.; HEINRICH, K. Machine learning and deep learning. **Electronic Markets**, v. 31, n. 3, p. 685–695, 8 set. 2021. doi: 10.1007/s12525-021-00475-2
- JIMAH, T.; KEHOE, P.; BORG, H.; PIMENTEL, P.; RAHMANI, A.; DUTT, N.; GUO, Y. A Micro-Level Analysis of Physiological Responses to COVID-19: Continuous Monitoring of Pregnant Women in California. **Frontiers in public health**, v. 10, p. 808763, 2022. doi: 10.3389/fpubh.2022.808763
- JOHNSTON, B. W.; BARRETT-JOLLEY, R.; KRIGE, A.; WELTERS, I. D. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. **Journal of the**



- Intensive Care Society**, v. 21, n. 2, p. 148–157, 11 maio 2020. doi: 10.1177/1751143719853744
- JUNARTA, J.; RILEY, J. M.; PAVRI, B. B. Describing heart rate variability in patients with chronic atrial fibrillation during hospitalization for COVID-19. **Journal of Arrhythmia**, v. 37, n. 4, p. 893–898, 2021. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2012842256&from=export>>. doi: 10.1002/joa3.12569
- KAKODKAR, P.; KAKA, N.; BAIG, M. N. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Cureus**, v. 12, n. 4, p. e7560, 2020. doi: 10.7759/cureus.7560
- KALCHEVA, N.; MARINOVA, G.; TODOROVA, M.; PENEV, I. Comparing Accuracy and Time of Support Vector Machine with Different Kernels for Handwritten Digits Classification. Em: 2023 International Conference Automatics and Informatics (ICAI), 2023, [...]. IEEE, 2023. p. 41–44.
- KAMALESWARAN, R.; SADAN, O.; KANDIAH, P.; LI, Q.; COOPERSMITH, C. M.; BUCHMAN, T. G. Altered Heart Rate Variability Early in ICU Admission Differentiates Critically Ill Coronavirus Disease 2019 and All-Cause Sepsis Patients. **Critical care explorations**, v. 3, n. 12, p. e0570, 2021. Disponível em: <Attachments/Altered Heart Rate Variability Early in ICU.pdf>. doi: 10.1097/CCE.0000000000000570
- KAMATH, M. V.; WATANABE, M.; UPTON, A. Heart rate variability (HRV) signal analysis: clinical applications. 2012.
- KAMEN, P. W.; KRUM, H.; TONKIN, A. M. Poincaré Plot of Heart Rate Variability Allows Quantitative Display of Parasympathetic Nervous Activity in Humans. **Clinical Science**, v. 91, n. 2, p. 201–208, 1 ago. 1996. doi: 10.1042/cs0910201
- KAPLAN BERKAYA, S.; UYSAL, A. K.; SORA GUNAL, E.; ERGIN, S.; GUNAL, S.; GULMEZOGLU, M. B. A survey on ECG analysis. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 43, p. 216–235, maio 2018. doi: 10.1016/j.bspc.2018.03.003
- KAUFMANN, T.; SÜTTERLIN, S.; SCHULZ, S. M.; VÖGELE, C. ARTiiFACT: a tool for heart rate artifact processing and heart rate variability analysis. **Behavior Research Methods**, v. 43, n. 4, p. 1161–1170, 14 dez. 2011. doi: 10.3758/s13428-011-0107-7
- KAZEMI, K.; LAITALA, J.; AZIMI, I.; LILJEBERG, P.; RAHMANI, A. M. Robust PPG Peak Detection Using Dilated Convolutional Neural Networks. **Sensors**, v. 22, n. 16, p. 6054, 13 ago. 2022. doi: 10.3390/s22166054
- KHAN, T. M.; ROBLES-KELLY, A. Machine Learning: Quantum vs Classical. **IEEE Access**, v. 8, p. 219275–219294, 2020. doi: 10.1109/ACCESS.2020.3041719
- KHUNTI, K. Accurate interpretation of the 12-lead ECG electrode placement: A systematic review. **Health Education Journal**, v. 73, n. 5, p. 610–623, 18 set. 2014. doi: 10.1177/0017896912472328
- KIM, D.; LEE, J.; BAL, J.; CHONG, C.-K.; LEE, J. H.; PARK, H. Clinical Evaluation of an Immunochromatographic-Based IgM/IgG Antibody Assay (GenBody™ COVI040) for Detection of Antibody Seroconversion in Patients with SARS-CoV-2 Infection. **Diagnostics**, v. 11, n. 3, p. 537, 17 mar. 2021. doi: 10.3390/diagnostics11030537
- KIM, H.-C.; PANG, S.; JE, H.-M.; KIM, D.; YANG BANG, S. Constructing support vector machine ensemble. **Pattern Recognition**, v. 36, n. 12, p. 2757–2767, dez. 2003. doi: 10.1016/S0031-3203(03)00175-4
- KOENIG, J.; THAYER, J. F. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 64, p. 288–310, 2016. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.007
- KOTSIANTIS, S. B. Decision trees: a recent overview. **Artificial Intelligence Review**, v. 39, n. 4, p. 261–283, 29 abr. 2013. doi: 10.1007/s10462-011-9272-4

- LABORDE, S.; MOSLEY, E.; THAYER, J. F. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research—recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. **Frontiers in psychology**, v. 8, p. 213, 2017.
- LAI, Y.-J.; LIU, S.-H.; MANACHEVAKUL, S.; LEE, T.-A.; KUO, C.-T.; BELLO, D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. **Frontiers in Medicine**, v. 10, 20 jan. 2023. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988
- LAMPSAS, S.; OIKONOMOU, E.; SOUVALIOTIS, N.; GOLIOPOULOU, A.; PAPAMIKROULIS, G. A.; ANASTASIOU, A.; THEOFILIS, P.; ZAKYNTINOS, G.; GIALAMAS, I.; PANTELIDIS, P.; GOUNARIDI, M. A.; TSATSARAGKOU, A.; SIASOS, G.; TOUSOULIS, D.; VAVURANAKIS, M. Impaired heart rate variability one and six months post acute COVID-19. **European Heart Journal**, v. 43, n. Supplement\_2, 3 out. 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.402
- LANGER, M. Arteries of the finger. **10.13140/2.1.2000.5127**, 18 set. 1998.
- LAU, S. K. P.; WOO, P. C. Y.; LI, K. S. M.; HUANG, Y.; TSOI, H.-W.; WONG, B. H. L.; WONG, S. S. Y.; LEUNG, S.-Y.; CHAN, K.-H.; YUEN, K.-Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 39, p. 14040–14045, 27 set. 2005. doi: 10.1073/pnas.0506735102
- LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. **Nature**, v. 521, n. 7553, p. 436–444, 28 maio 2015. doi: 10.1038/nature14539
- LI, K.; RÜDIGER, H.; ZIEMSEN, T. Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 29 maio 2019. doi: 10.3389/fneur.2019.00545
- LI, W.; SHI, Z.; YU, M.; REN, W.; SMITH, C.; EPSTEIN, J. H.; WANG, H.; CRAMERI, G.; HU, Z.; ZHANG, H.; ZHANG, J.; MCEACHERN, J.; FIELD, H.; DASZAK, P.; EATON, B. T.; ZHANG, S.; WANG, L.-F. Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. **Science**, v. 310, n. 5748, p. 676–679, 28 out. 2005. doi: 10.1126/science.1118391
- LIU, J.; MIAO, F.; YIN, L.; PANG, Z.; LI, Y. A Noncontact Ballistocardiography-Based IoMT System for Cardiopulmonary Health Monitoring of Discharged COVID-19 Patients. **IEEE Internet of Things Journal**, v. 8, n. 21, p. 15807–15817, 1 nov. 2021. doi: 10.1109/JIOT.2021.3063549
- LIU, Y.; WANG, Y.; ZHANG, J. New Machine Learning Algorithm: Random Forest. *Em: Information Computing and Applications*. [s.l: s.n.]p. 246–252.
- LOEWEN, S.; PLONSKY, L. An A–Z of Applied Linguistics Research Methods. *Em: An A–Z of Applied Linguistics Research Methods*. London: Macmillan Education UK, 2016. p. 1–205.
- LONINI, L.; SHAWEN, N.; BOTONIS, O.; FANTON, M.; JAYARAMAN, C.; MUMMIDISSETTY, C. K.; SHIN, S. Y.; RUSHIN, C.; JENZ, S.; XU, S.; ROGERS, J. A.; JAYARAMAN, A. Rapid Screening of Physiological Changes Associated with COVID-19 Using Soft-Wearables and Structured Activities: A Pilot Study. **IEEE journal of translational engineering in health and medicine**, v. 9, 2021. doi: export
- LU, L.; ZHANG, J.; XIE, Y.; GAO, F.; XU, S.; WU, X.; YE, Z. Wearable Health Devices in Health Care: Narrative Systematic Review. **JMIR mHealth and uHealth**, v. 8, n. 11, p. e18907, 9 nov. 2020. doi: 10.2196/18907
- LYRA, M.; PLOUSSI, A.; ROUCHOTA, M.; SYNEFIA, S. Filters in 2D and 3D Cardiac SPECT Image Processing. **Cardiology Research and Practice**, v. 2014, p. 1–11, 2014. doi: 10.1155/2014/963264
- MACEDO, A. C. L.; PRESTES, G. da S.; COLONETTI, T.; CANDIDO, A. C. R.; UGGIONI, M. L. R.; GOMES, A. C.; SILVA, F. R.; CERETTA, L. B.; GRANDE, A. J.; DA ROSA, M. I. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of SARS-COV-2 IGM

- and IGG tests in individuals with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 148, p. 105121, mar. 2022. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105121
- MAHASE, E. Covid-19: First coronavirus was described in *The BMJ* in 1965. **BMJ**, p. m1547, 16 abr. 2020. doi: 10.1136/bmj.m1547
- MAKOWSKI, D.; PHAM, T.; LAU, Z. J.; BRAMMER, J. C.; LESPINASSE, F.; PHAM, H.; SCHÖLZEL, C.; CHEN, S. H. A. NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing. **Behavior Research Methods**, v. 53, n. 4, p. 1689–1696, 2 ago. 2021. doi: 10.3758/s13428-020-01516-y
- MALIK, Y. S.; SIRCAR, S.; BHAT, S.; SHARUN, K.; DHAMA, K.; DADAR, M.; TIWARI, R.; CHAICUMPA, W. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. **Veterinary Quarterly**, v. 40, n. 1, p. 68–76, 1 jan. 2020. doi: 10.1080/01652176.2020.1727993
- MARQUES, K. C.; QUARESMA, J. A. S.; FALCÃO, L. F. M. Cardiovascular autonomic dysfunction in “Long COVID”: pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 10, 1 set. 2023. doi: 10.3389/fcvm.2023.1256512
- MARQUES, K. C.; SILVA, C. C.; TRINDADE, S. da S.; SANTOS, M. C. de S.; ROCHA, R. S. B.; VASCONCELOS, P. F. da C.; QUARESMA, J. A. S.; FALCÃO, L. F. M. Reduction of Cardiac Autonomic Modulation and Increased Sympathetic Activity by Heart Rate Variability in Patients With Long COVID. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, 29 abr. 2022. doi: 10.3389/fcvm.2022.862001
- MARTINA, B. E. E.; HAAGMANS, B. L.; KUIKEN, T.; FOUCHIER, R. A. M.; RIMMELZWAAN, G. F.; VAN AMERONGEN, G.; PEIRIS, J. S. M.; LIM, W.; OSTERHAUS, A. D. M. E. SARS virus infection of cats and ferrets. **Nature**, v. 425, n. 6961, p. 915–915, out. 2003. doi: 10.1038/425915a
- MASON, A. E.; HECHT, F. M.; DAVIS, S. K.; NATALE, J. L.; HARTOGENSIS, W.; DAMASO, N.; CLAYPOOL, K. T.; DILCHERT, S.; DASGUPTA, S.; PURAWAT, S.; VISWANATH, V. K.; KLEIN, A.; CHOWDHARY, A.; FISHER, S. M.; ANGLO, C.; PULDON, K. Y.; VEASNA, D.; PRATHER, J. G.; PANDYA, L. S.; FOX, L. M.; BUSCH, M.; GIORDANO, C.; MERCADO, B. K.; SONG, J.; JAIMES, R.; BAUM, B. S.; TELFER, B. A.; PHILIPSON, C. W.; COLLINS, P. P.; RAO, A. A.; WANG, E. J.; BANDI, R. H.; CHOE, B. J.; EPEL, E. S.; EPSTEIN, S. K.; KRASNOFF, J. B.; LEE, M. B.; LEE, S.-W.; LOPEZ, G. M.; MEHTA, A.; MELVILLE, L. D.; MOON, T. S.; MUJICA-PARODI, L. R.; NOEL, K. M.; OROSCO, M. A.; RIDEOUT, J. M.; ROBISHAW, J. D.; RODRIGUEZ, R. M.; SHAH, K. H.; SIEGAL, J. H.; GUPTA, A.; ALTINTAS, I.; SMARR, B. L. Detection of COVID-19 using multimodal data from a wearable device: results from the first TempPredict Study. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 3463, 2 mar. 2022. doi: 10.1038/s41598-022-07314-0
- MATTHEWS, Q.; DA SILVA, S. J. R.; NOROUZI, M.; PENA, L. J.; PARDEE, K. Adaptive, diverse and de-centralized diagnostics are key to the future of outbreak response. **BMC Biology**, v. 18, n. 1, p. 153, 28 dez. 2020. doi: 10.1186/s12915-020-00891-4
- MAXIM INTEGRATED PRODUCTS. **Pulse Oximeter and Heart-Rate Sensor IC for Wearable Health**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/max30100.pdf>>. Acesso em: 26 abr. 2023.
- MAYR, A.; BINDER, H.; GEFELLER, O.; SCHMID, M. The Evolution of Boosting Algorithms. **Methods of Information in Medicine**, v. 53, n. 06, p. 419–427, 20 jan. 2014. doi: 10.3414/ME13-01-0122
- MCCRATY, R.; SHAFFER, F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health Risk. **Global Advances in Health and Medicine**, v. 4, n. 1, p. 46–61, 1 jan. 2015. doi: 10.7453/gahmj.2014.073

- MENEZES JUNIOR, A. da S.; SCHRÖDER, A. A.; BOTELHO, S. M.; RESENDE, A. L. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 1, p. 100, 22 dez. 2022. doi: 10.3390/jcm12010100
- MILLER, T. E.; GARCIA BELTRAN, W. F.; BARD, A. Z.; GOGAKOS, T.; ANAHTAR, M. N.; ASTUDILLO, M. G.; YANG, D.; THIERAUF, J.; FISCH, A. S.; MAHOWALD, G. K.; FITZPATRICK, M. J.; NARDI, V.; FELDMAN, J.; HAUSER, B. M.; CARADONNA, T. M.; MARBLE, H. D.; RITTERHOUSE, L. L.; TURBETT, S. E.; BATTEN, J.; GEORGANTAS, N. Z.; ALTER, G.; SCHMIDT, A. G.; HARRIS, J. B.; GELFAND, J. A.; POZNANSKY, M. C.; BERNSTEIN, B. E.; LOUIS, D. N.; DIGHE, A.; CHARLES, R. C.; RYAN, E. T.; BRANDA, J. A.; PIERCE, V. M.; MURALI, M. R.; IAFRATE, A. J.; ROSENBERG, E. S.; LENNERZ, J. K. Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. **The FASEB Journal**, v. 34, n. 10, p. 13877–13884, 28 out. 2020. doi: 10.1096/fj.202001700RR
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel Coronavírus**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 7 jan. 2024.
- MISHRA, T.; WANG, M.; METWALLY, A. A.; BOGU, G. K.; BROOKS, A. W.; BAHMANI, A.; ALAVI, A.; CELLI, A.; HIGGS, E.; DAGAN-ROSENFELD, O.; FAY, B.; KIRKPATRICK, S.; KELLOGG, R.; GIBSON, M.; WANG, T.; HUNTING, E. M.; MAMIC, P.; GANZ, A. B.; ROLNIK, B.; LI, X.; SNYDER, M. P. Pre-symptomatic detection of COVID-19 from smartwatch data. **Nature Biomedical Engineering**, v. 4, n. 12, p. 1208–1220, 18 nov. 2020. doi: 10.1038/s41551-020-00640-6
- MITRATZA, M.; GOODALE, B. M.; SHAGADATOVA, A.; KOVACEVIC, V.; VAN DE WIJGERT, J.; BRAKENHOFF, T. B.; DOBSON, R.; FRANKS, B.; VEEN, D.; FOLARIN, A. A.; STOLK, P.; GROBBEE, D. E.; CRONIN, M.; DOWNWARD, G. S. The performance of wearable sensors in the detection of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. **The Lancet Digital Health**, v. 4, n. 5, p. e370–e383, 2022. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00019-X
- MOL, M. B. A.; STROUS, M. T. A.; VAN OSCH, F. H. M.; VOGELAAR, F. J.; BARTEN, D. G.; FARCHI, M.; FOUADRINE, N. A.; GIDRON, Y. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. **PLoS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0258841, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0258841
- MOODITHAYA, S.; AVADHANY, S. T. Gender Differences in Age-Related Changes in Cardiac Autonomic Nervous Function. **Journal of Aging Research**, v. 2012, p. 1–7, 2012. doi: 10.1155/2012/679345
- MOOREN, F. C.; BÖCKELMANN, I.; WARANSKI, M.; KOTEWITSCH, M.; TESCHLER, M.; SCHÄFER, H.; SCHMITZ, B. Autonomic dysregulation in long-term patients suffering from Post-COVID-19 Syndrome assessed by heart rate variability. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 15814, 22 set. 2023. doi: 10.1038/s41598-023-42615-y
- MORAES, J.; ROCHA, M.; VASCONCELOS, G.; VASCONCELOS FILHO, J.; DE ALBUQUERQUE, V.; ALEXANDRIA, A. Advances in Photoplethysmography Signal Analysis for Biomedical Applications. **Sensors**, v. 18, n. 6, p. 1894, 9 jun. 2018. doi: 10.3390/s18061894
- MOUSAVI, S. S.; FIROUZMAND, M.; CHARMI, M.; HEMMATI, M.; MOGHADAM, M.; GHORBANI, Y. Blood pressure estimation from appropriate and inappropriate PPG signals using A whole-based method. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 47, p. 196–206, jan. 2019. doi: 10.1016/j.bspc.2018.08.022
- MUHAMMAD, K.; KHAN, S.; SER, J. Del; ALBUQUERQUE, V. H. C. de. Deep Learning for Multigrade Brain Tumor Classification in Smart Healthcare Systems: A Prospective Survey. **IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems**, v. 32, n. 2, p. 507–522, fev. 2021. doi: 10.1109/TNNLS.2020.2995800

- NAIMI, A. I.; BALZER, L. B. Stacked generalization: an introduction to super learning. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 5, p. 459–464, 10 maio 2018. doi: 10.1007/s10654-018-0390-z
- NATARAJAN, A.; SU, H.-W.; HENEGHAN, C. Assessment of physiological signs associated with COVID-19 measured using wearable devices. **npj Digital Medicine**, v. 3, n. 1, p. 156, 30 nov. 2020. doi: 10.1038/s41746-020-00363-7
- NATARAJAN, A.; SU, H.-W.; HENEGHAN, C. **Occurrence of relative bradycardia and relative tachycardia in individuals diagnosed with COVID-19**medRxiv2022. doi: export
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>>. Acesso em: 21 nov. 2023.
- NGO, G.; BEARD, R.; CHANDRA, R. Evolutionary bagging for ensemble learning. **Neurocomputing**, v. 510, p. 1–14, out. 2022. doi: 10.1016/j.neucom.2022.08.055
- NICE. **COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19**. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>>. Acesso em: 7 nov. 2023.
- OBERMEYER, Z.; EMANUEL, E. J. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 13, p. 1216–1219, 29 set. 2016. doi: 10.1056/NEJMp1606181
- OLIVEIRA, M. C.; SCHARAN, K. O.; THOMÉS, B. I.; BERNARDELLI, R. S.; REESE, F. B.; KOZESINSKI-NAKATANI, A. C.; MARTINS, C. C.; LOBO, S. M. A.; RÉA-NETO, Á. Diagnostic accuracy of a set of clinical and radiological criteria for screening of COVID-19 using RT-PCR as the reference standard. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 23, n. 1, p. 81, 9 mar. 2023. doi: 10.1186/s12890-023-02369-9
- PAN, Y.; YU, Z.; YUAN, Y.; HAN, J.; WANG, Z.; CHEN, H.; WANG, S.; WANG, Z.; HU, H.; ZHOU, L.; LAI, Y.; ZHOU, Z.; WANG, Y.; MENG, G.; YU, L.; JIANG, H. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 2021. doi: 10.3389/fphys.2021.630038
- PELTOLA, M. A. Role of editing of R–R intervals in the analysis of heart rate variability. **Frontiers in Physiology**, v. 3, 2012. doi: 10.3389/fphys.2012.00148
- PISE, N. N.; KULKARNI, P. A Survey of Semi-Supervised Learning Methods. Em: 2008 International Conference on Computational Intelligence and Security, 2008, [...]. IEEE, 2008. p. 30–34.
- PROBST, P.; WRIGHT, M. N.; BOULESTEIX, A. Hyperparameters and tuning strategies for random forest. **WIREs Data Mining and Knowledge Discovery**, v. 9, n. 3, 28 maio 2019. doi: 10.1002/widm.1301
- PUMPLUN, L.; FECHO, M.; WAHL, N.; PETERS, F.; BUXMANN, P. Adoption of Machine Learning Systems for Medical Diagnostics in Clinics: Qualitative Interview Study. **Journal of Medical Internet Research**, v. 23, n. 10, p. e29301, 15 out. 2021. doi: 10.2196/29301
- PYRC, K.; BERKHOUT, B.; VAN DER HOEK, L. The Novel Human Coronaviruses NL63 and HKU1. **Journal of Virology**, v. 81, n. 7, p. 3051–3057, abr. 2007. doi: 10.1128/JVI.01466-06
- QUER, G.; RADIN, J. M.; GADALETA, M.; BACA-MOTES, K.; ARINIELLO, L.; RAMOS, E.; KHETERPAL, V.; TOPOL, E. J.; STEINHUBL, S. R. Wearable sensor data and self-reported symptoms for COVID-19 detection. **Nature Medicine**, v. 27, n. 1, p. 73–77, 29 jan. 2021. doi: 10.1038/s41591-020-1123-x
- RADIN, J. M.; QUER, G.; JALILI, M.; HAMIDEH, D.; STEINHUBL, S. R. The hopes and hazards of using personal health technologies in the diagnosis and prognosis of infections. **The Lancet Digital Health**, v. 3, n. 7, p. e455–e461, 2021. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00064-9

- RAJENDRA ACHARYA, U.; PAUL JOSEPH, K.; KANNATHAL, N.; LIM, C. M.; SURI, J. S. Heart rate variability: a review. **Medical & biological engineering & computing**, v. 44, n. 12, p. 1031–1051, 2006. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0
- RANARD, B. L.; MEGJHANI, M.; TERILLI, K.; YARMOHAMMADI, H.; AUSIELLO, J.; PARK, S. Heart rate variability and adrenal size provide clues to sudden cardiac death in hospitalized COVID-19 patients. **Journal of Critical Care**, v. 71, p. 154114, 2022. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154114
- RAVEENDRAN, A. V.; JAYADEVAN, R.; SASHIDHARAN, S. Long COVID: An overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 3, p. 869–875, maio 2021. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
- RISCH, M.; GROSSMANN, K.; AESCHBACHER, S.; WEIDELI, O. C.; KOVAC, M.; PEREIRA, F.; WOHLWEND, N.; RISCH, C.; HILLMANN, D.; LUNG, T.; RENZ, H.; TWERENBOLD, R.; ROTHENBÜHLER, M.; LEIBOVITZ, D.; KOVACEVIC, V.; MARKOVIC, A.; KLAVER, P.; BRAKENHOFF, T. B.; FRANKS, B.; MITRATZA, M.; DOWNWARD, G. S.; DOWLING, A.; MONTES, S.; GROBBEE, D. E.; CRONIN, M.; CONEN, D.; GOODALE, B. M.; RISCH, L. Investigation of the use of a sensor bracelet for the presymptomatic detection of changes in physiological parameters related to COVID-19: an interim analysis of a prospective cohort study (COVI-GAPP). **BMJ Open**, v. 12, n. 6, p. e058274, 2022. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058274
- S. PAVIA, C.; M. PLUMMER, M. The evolution of rapid antigen detection systems and their application for COVID-19 and other serious respiratory infectious diseases. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 54, n. 5, p. 776–786, out. 2021. doi: 10.1016/j.jmii.2021.06.003
- SAENG TABTIM, K.; LEELAWAT, N.; TANG, J.; TREERANURAT, W.; WISITTIWONG, N.; SUPPASRI, A.; PAKOKSUNG, K.; IMAMURA, F.; TAKAHASHI, N.; CHARVET, I. Predictive Analysis of the Building Damage From the 2011 Great East Japan Tsunami Using Decision Tree Classification Related Algorithms. **IEEE Access**, v. 9, p. 31065–31077, 2021. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3060114
- SAH, P.; FITZPATRICK, M. C.; ZIMMER, C. F.; ABDOLLAHI, E.; JUDEN-KELLY, L.; MOGHADAS, S. M.; SINGER, B. H.; GALVANI, A. P. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 34, 24 ago. 2021. doi: 10.1073/pnas.2109229118
- SAMMITO, S.; BÖCKELMANN, I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. **Heart Rhythm**, v. 13, n. 6, p. 1309–1316, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527116001697>>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.006>
- SAMUEL, A. L. Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers. **IBM Journal of Research and Development**, v. 3, n. 3, p. 210–229, jul. 1959. doi: 10.1147/rd.33.0210
- SANCHES, C. A.; SILVA, G. A.; LIBRANTZ, A. F. H.; SAMPAIO, L. M. M.; BELAN, P. A. Wearable Devices to Diagnose and Monitor the Progression of COVID-19 Through Heart Rate Variability Measurement: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of medical Internet research**, v. 25, p. e47112, 14 nov. 2023. doi: 10.2196/47112
- SANCHEZ-MARTINEZ, S.; CAMARA, O.; PIELLA, G.; CIKES, M.; GONZÁLEZ-BALLESTER, M. Á.; MIRON, M.; VELLIDO, A.; GÓMEZ, E.; FRASER, A. G.; BIJNENS, B. Machine Learning for Clinical Decision-Making: Challenges and Opportunities in Cardiovascular Imaging. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, 4 jan. 2022. doi: 10.3389/fcvm.2021.765693

- SCHONLAU, M.; ZOU, R. Y. The random forest algorithm for statistical learning. **The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata**, v. 20, n. 1, p. 3–29, 24 mar. 2020. doi: 10.1177/1536867X20909688
- SENEVIRATNE, S.; HU, Y.; NGUYEN, T.; LAN, G.; KHALIFA, S.; THILAKARATHNA, K.; HASSAN, M.; SENEVIRATNE, A. A Survey of Wearable Devices and Challenges. **IEEE Communications Surveys & Tutorials**, v. 19, n. 4, p. 2573–2620, 26 jul. 2017. doi: 10.1109/COMST.2017.2731979
- SERRANO, E.; BLAS, J. G.; CARRETERO, J.; ABELLA, M.; DESCO, M. Medical Imaging Processing on a Big Data Platform Using Python: Experiences with Heterogeneous and Homogeneous Architectures. Em: 2017 17th IEEE/ACM International Symposium on Cluster, Cloud and Grid Computing (CCGRID), 2017, [...]. IEEE, 2017. p. 830–837.
- SEVERINO, A. J. **Metodologia do trabalho Científico**. 23. ed. São Paulo: Cortez, 2016.
- SHA'ABANI, M. N. A. H.; FUAD, N.; JAMAL, N.; ISMAIL, M. F. kNN and SVM Classification for EEG: A Review. *Em: [s.l: s.n.]*p. 555–565.
- SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, v. 5, 28 set. 2017. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258
- SHAFFER, F.; MCCRATY, R.; ZERR, C. L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. **Frontiers in Psychology**, v. 5, 30 set. 2014. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040
- SHAH, B.; KUNAL, S.; BANSAL, A.; JAIN, J.; POUNDRIK, S.; SHETTY, M. K.; BATRA, V.; CHATURVEDI, V.; YUSUF, J.; MUKHOPADHYAY, S.; TYAGI, S.; MEENAHALLI PALLEDA, G.; GUPTA, A.; GUPTA, M. D. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. **Indian Pacing and Electrophysiology Journal**, v. 22, n. 2, p. 70–76, mar. 2022. doi: 10.1016/j.ipej.2022.01.004
- SHAN, T.; TAY, F. R.; GU, L. Application of Artificial Intelligence in Dentistry. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 3, p. 232–244, 29 mar. 2021. doi: 10.1177/0022034520969115
- SHANDHI, M. M. H.; CHO, P. J.; ROGHANIZAD, A. R.; SINGH, K.; WANG, W.; ENACHE, O. M.; STERN, A.; SBAHI, R.; TATAR, B.; FISCUS, S.; KHOO, Q. X.; KUO, Y.; LU, X.; HSIEH, J.; KALODZITSA, A.; BAHMANI, A.; ALAVI, A.; RAY, U.; SNYDER, M. P.; GINSBURG, G. S.; PASQUALE, D. K.; WOODS, C. W.; SHAW, R. J.; DUNN, J. P. A method for intelligent allocation of diagnostic testing by leveraging data from commercial wearable devices: a case study on COVID-19. **npj Digital Medicine**, v. 5, n. 1, p. 130, 1 set. 2022. doi: 10.1038/s41746-022-00672-z
- SHIVAPPRIYA, S. N. Performance Comparison of Pan Tompkins and Wavelet Transform Based Ecg Feature Extraction Techniques. **Bioscience Biotechnology Research Communications**, v. 13, n. 11, p. 133–137, 25 dez. 2020. doi: 10.21786/bbrc/13.11/28
- SHRESTHA, A. B.; MEHTA, A.; POKHAREL, P.; MISHRA, A.; ADHIKARI, L.; SHRESTHA, S.; YADAV, R. S.; KHANAL, S.; SAH, R.; NOWROUZI-KIA, B.; PADHI, B. K.; CHATTU, V. K. Long COVID Syndrome and Cardiovascular Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diagnostics**, v. 13, n. 3, p. 491, 29 jan. 2023. doi: 10.3390/diagnostics13030491
- SMARR, B. L.; ASCHBACHER, K.; FISHER, S. M.; CHOWDHARY, A.; DILCHERT, S.; PULDON, K.; RAO, A.; HECHT, F. M.; MASON, A. E. Feasibility of continuous fever monitoring using wearable devices. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 21640, 14 dez. 2020. doi: 10.1038/s41598-020-78355-6
- SOLÉ MORILLO, Á.; LAMBERT CAUSE, J.; BACIU, V.-E.; DA SILVA, B.; GARCIA-NARANJO, J. C.; STIENS, J. PPG EduKit: An Adjustable Photoplethysmography Evaluation System for Educational Activities. **Sensors**, v. 22, n. 4, p. 1389, 11 fev. 2022. doi: 10.3390/s22041389

- SORIANO, J. B.; MURTHY, S.; MARSHALL, J. C.; RELAN, P.; DIAZ, J. V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. e102–e107, abr. 2022. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- SOUZA, P. H. L. **Efeito da estimulação não invasiva do nervo vago na modulação autonômica cardíaca dos pacientes com covid-19: Estudo clínico, controlado, cego e randomizado**. 2022. Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2022.
- STAPELBERG, N. J. C.; NEUMANN, D. L.; SHUM, D. H. K.; MCCONNELL, H.; HAMILTON-CRAIG, I. The sensitivity of 38 heart rate variability measures to the addition of artifact in human and artificial 24-hr cardiac recordings. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 23, n. 1, 2 jan. 2018. doi: 10.1111/anec.12483
- STOUMPOS, A. I.; KITSIOS, F.; TALIAS, M. A. Digital Transformation in Healthcare: Technology Acceptance and Its Applications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 4, p. 3407, 15 fev. 2023. doi: 10.3390/ijerph20043407
- STUCKE, D.; GROSSE RUSE, M.; LEBELT, D. Measuring heart rate variability in horses to investigate the autonomic nervous system activity – Pros and cons of different methods. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 166, p. 1–10, maio 2015. doi: 10.1016/j.applanim.2015.02.007
- SUBRAMANIAN, A.; NIRANTHARAKUMAR, K.; HUGHES, S.; MYLES, P.; WILLIAMS, T.; GOKHALE, K. M.; TAVERNER, T.; CHANDAN, J. S.; BROWN, K.; SIMMS-WILLIAMS, N.; SHAH, A. D.; SINGH, M.; KIDY, F.; OKOTH, K.; HOTHAM, R.; BASHIR, N.; COCKBURN, N.; LEE, S. I.; TURNER, G. M.; GKOUTOS, G. V.; AIYEBUSI, O. L.; MCMULLAN, C.; DENNISTON, A. K.; SAPEY, E.; LORD, J. M.; WRAITH, D. C.; LEGGETT, E.; ILES, C.; MARSHALL, T.; PRICE, M. J.; MARWAHA, S.; DAVIES, E. H.; JACKSON, L. J.; MATTHEWS, K. L.; CAMARADOU, J.; CALVERT, M.; HAROON, S. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. **Nature Medicine**, v. 28, n. 8, p. 1706–1714, 25 ago. 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w
- SUI, J.; AIRD, D. R.; TAMIN, A.; MURAKAMI, A.; YAN, M.; YAMMANURU, A.; JING, H.; KAN, B.; LIU, X.; ZHU, Q.; YUAN, Q.; ADAMS, G. P.; BELLINI, W. J.; XU, J.; ANDERSON, L. J.; MARASCO, W. A. Broadening of Neutralization Activity to Directly Block a Dominant Antibody-Driven SARS-Coronavirus Evolution Pathway. **PLoS Pathogens**, v. 4, n. 11, p. e1000197, 7 nov. 2008. doi: 10.1371/journal.ppat.1000197
- SYARIF, I.; ZALUSKA, E.; PRUGEL-BENNETT, A.; WILLS, G. Application of Bagging, Boosting and Stacking to Intrusion Detection. *Em: [s.l: s.n.]p.* 593–602.
- TAHERDOOST, H. What are Different Research Approaches? Comprehensive Review of Qualitative, Quantitative, and Mixed Method Research, Their Applications, Types, and Limitations. **Journal of Management Science & Engineering Research**, v. 5, n. 1, p. 53–63, 22 abr. 2022. doi: 10.30564/jmser.v5i1.4538
- TAMURA, T.; MAEDA, Y.; SEKINE, M.; YOSHIDA, M. Wearable Photoplethysmographic Sensors—Past and Present. **Electronics**, v. 3, n. 2, p. 282–302, 23 abr. 2014. doi: 10.3390/electronics3020282
- TAPARI, A.; BRALIOU, G. G.; PAPAETHIMIOU, M.; MAVRIKI, H.; KONTOU, P. I.; NIKOLOPOULOS, G. K.; BAGOS, P. G. Performance of Antigen Detection Tests for SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diagnostics**, v. 12, n. 6, p. 1388, 4 jun. 2022. doi: 10.3390/diagnostics12061388
- TAVABI, N.; LERMAN, K. Pattern Discovery in Time Series with Byte Pair Encoding. 29 maio 2021.
- TAVAKOLI GOLPAYGANI, A.; MEHDIZADEH, A. R. Future of Wearable Health Devices: Smartwatches VS Smart Headphones. **Journal of Biomedical Physics & Engineering**, v. 11, n. 5, p. 561–562, 2021. doi: 10.31661/jbpe.v0i0.2109-1396



- TIWARI, R.; DHAMA, K.; SHARUN, K.; IQBAL YATOO, Mohd.; MALIK, Y. S.; SINGH, R.; MICHALAK, I.; SAH, R.; BONILLA-ALDANA, D. K.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links. **Veterinary Quarterly**, v. 40, n. 1, p. 169–182, 1 jan. 2020. doi: 10.1080/01652176.2020.1766725
- TIWARI, R.; KUMAR, R.; MALIK, S.; RAJ, T.; KUMAR, P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. **Current Cardiology Reviews**, v. 17, n. 5, set. 2021. doi: 10.2174/1573403X16999201231203854
- TREDER, M. S. MVPA-Light: A Classification and Regression Toolbox for Multi-Dimensional Data. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 4 jun. 2020. doi: 10.3389/fnins.2020.00289
- TRIVEDI, G.; SABOO, B.; SINGH, R.; MAHESHWARI, A.; SHARMA, K.; VERMA, N. Can decreased heart rate variability be a marker of autonomic dysfunction, metabolic syndrome and diabetes? **Journal of Diabetology**, v. 10, n. 2, p. 48, 2019. doi: 10.4103/jod.jod\_17\_18
- TUKEY, J. W. **Exploratory data analysis**. [s.l.] Reading, MA, 1977. v. 2
- TULPPO, M. P.; MAKIKALLIO, T. H.; TAKALA, T. E.; SEPPANEN, T.; HUIKURI, H. V. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 271, n. 1, p. H244–H252, 1 jul. 1996. doi: 10.1152/ajpheart.1996.271.1.H244
- VAN GENT, P.; FARAH, H.; VAN NES, N.; VAN AREM, B. Analysing Noisy Driver Physiology Real-Time Using Off-the-Shelf Sensors: Heart Rate Analysis Software from the Taking the Fast Lane Project. **Journal of Open Research Software**, v. 7, n. 1, p. 32, 29 out. 2019. doi: 10.5334/jors.241
- VAN KESSEL, S. A. M.; OLDE HARTMAN, T. C.; LUCASSEN, P. L. B. J.; VAN JAARSVELD, C. H. M. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. **Family Practice**, v. 39, n. 1, p. 159–167, 19 jan. 2022. doi: 10.1093/fampra/cmab076
- VICENTE, A. M.; BALLENSIEFEN, W.; JÖNSSON, J.-I. How personalised medicine will transform healthcare by 2030: the ICPeMed vision. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 180, 28 dez. 2020. doi: 10.1186/s12967-020-02316-w
- VIDAL, C.; MALYSZ, P.; KOLLMEYER, P.; EMADI, A. Machine Learning Applied to Electrified Vehicle Battery State of Charge and State of Health Estimation: State-of-the-Art. **IEEE Access**, v. 8, p. 52796–52814, 2020. doi: 10.1109/ACCESS.2020.2980961
- VIEIRA, S.; LOPEZ PINAYA, W. H.; MECHELLI, A. Introduction to machine learning. *Em: Machine Learning*. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 1–20.
- VOLPATO, L.; DEL RÍO CARRAL, M.; SENN, N.; SANTIAGO DELEFOSSE, M. General Practitioners' Perceptions of the Use of Wearable Electronic Health Monitoring Devices: Qualitative Analysis of Risks and Benefits. **JMIR mHealth and uHealth**, v. 9, n. 8, p. e23896, 2021. doi: 10.2196/23896
- VOSS, A.; SCHROEDER, R.; HEITMANN, A.; PETERS, A.; PERZ, S. Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects. **PLOS ONE**, v. 10, n. 3, p. e0118308, 30 mar. 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0118308
- VOULGARIS, Z. **Julia for data science**. [s.l.] Technics Publications, 2016.
- Welltory Help-How to Use Welltory for Research**. Disponível em: <<https://support.welltory.com/article/show/62787-how-to-use-welltory-for-research>>. Acesso em: 5 jun. 2023.
- WHO, world health organization. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/data>>. Acesso em: 7 jan. 2024.
- WILLIAMS, D. P.; KOENIG, J.; CARNEVALI, L.; SGOIFO, A.; JARCZOK, M. N.; STERNBERG, E. M.; THAYER, J. F. Heart rate variability and inflammation: A meta-

- analysis of human studies. **Brain, behavior, and immunity**, v. 80, p. 219–226, 2019. doi: 10.1016/j.bbi.2019.03.009
- WOLPERT, D. H. Stacked generalization. **Neural Networks**, v. 5, n. 2, p. 241–259, jan. 1992. doi: 10.1016/S0893-6080(05)80023-1
- WOO, M. A.; STEVENSON, W. G.; MOSER, D. K.; TRELEASE, R. B.; HARPER, R. M. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. **American Heart Journal**, v. 123, n. 3, p. 704–710, mar. 1992. doi: 10.1016/0002-8703(92)90510-3
- XIE, J.-W.; HE, Y.; ZHENG, Y.-W.; WANG, M.; LIN, Y.; LIN, L.-R. Diagnostic accuracy of rapid antigen test for SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis of 166,943 suspected COVID-19 patients. **Microbiological Research**, v. 265, p. 127185, dez. 2022. doi: 10.1016/j.micres.2022.127185
- XING, W.; BEI, Y. Medical Health Big Data Classification Based on KNN Classification Algorithm. **IEEE Access**, v. 8, p. 28808–28819, 2020. doi: 10.1109/ACCESS.2019.2955754
- XU, X.; SCHUCKERS, S. Automatic detection of artifacts in heart period data. **Journal of Electrocardiology**, v. 34, n. 4, p. 205–210, out. 2001. doi: 10.1054/jelc.2001.28876
- YANG, X.; SONG, Z.; KING, I.; XU, Z. A Survey on Deep Semi-Supervised Learning. **IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering**, v. 35, n. 9, p. 8934–8954, 1 set. 2023a. doi: 10.1109/TKDE.2022.3220219
- YANG, X.; ZHANG, Y.; ZHOU, D.; JI, Y.; SONG, X.; LI, D.; ZHU, Z.; WANG, Z.; LIU, Z. Drilling Conditions Classification Based on Improved Stacking Ensemble Learning. **Energies**, v. 16, n. 15, p. 5747, 1 ago. 2023b. doi: 10.3390/en16155747
- YASAR, A.; SARITAS, M. M. Performance Analysis of ANN and Naive Bayes Classification Algorithm for Data Classification. **International Journal of Intelligent Systems and Applications in Engineering**, v. 7, n. 2, p. 88–91, 30 jan. 2019. doi: 10.18201/ijisae.2019252786
- YEH, Y.-C.; WANG, W.-J. QRS complexes detection for ECG signal: The Difference Operation Method. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 91, n. 3, p. 245–254, set. 2008. doi: 10.1016/j.cmpb.2008.04.006
- YILMAZ, M.; KAYANÇIÇEK, H.; ÇEKICI, Y. Heart rate variability: Highlights from hidden signals. **J. Integr. Cardiol**, v. 4, p. 1–8, 2018.
- YOUNG, L. C.; ROEDIGER, M. P.; GRANDITS, G.; BAKER, J.; SOMBOONWIT, C.; WILLIAMS, I.; LUNDGREN, J. D.; NEATON, J. D.; SOLIMAN, E. Z. Relationship between inflammatory and coagulation biomarkers and cardiac autonomic function in HIV-infected individuals. **Biomarkers in Medicine**, v. 8, n. 9, p. 1073–1083, out. 2014. doi: 10.2217/bmm.14.27
- ZHANG, H.; LI, D. Naive Bayes Text Classifier. Em: 2007 IEEE International Conference on Granular Computing (GRC 2007), 2007, [...]. IEEE, 2007. p. 708–708.
- ZHANG, S. Challenges in KNN Classification. **IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering**, v. 34, n. 10, p. 4663–4675, 1 out. 2022. doi: 10.1109/TKDE.2021.3049250
- ZHANG, S.; LI, J. KNN Classification with One-step Computation. **IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering**, p. 1–1, 2021. doi: 10.1109/TKDE.2021.3119140

## APÊNDICES

### Apêndice A – Artigo publicado

JOURNAL OF MEDICAL INTERNET RESEARCH

Sanches et al

#### Review

## Wearable Devices to Diagnose and Monitor the Progression of COVID-19 Through Heart Rate Variability Measurement: Systematic Review and Meta-Analysis

Carlos Alberto Sanches\*, MSc; Graziella Alves Silva\*, MSc; Andre Felipe Henriques Librantz\*, PhD; Luciana Maria Malosa Sampaio\*, PhD; Peterson Adriano Belan\*, PhD

Universidade Nove de Julho, São Paulo, Brazil

\* all authors contributed equally

#### Corresponding Author:

Carlos Alberto Sanches, MSc  
Universidade Nove de Julho  
Rua Vergueiro, 235/249 - liberdade  
São Paulo, 01525-000  
Brazil  
Phone: 55 3385 9078 ext 9078  
Email: [carlos.sanches@uni9.edu.br](mailto:carlos.sanches@uni9.edu.br)

#### Abstract

**Background:** Recent studies have linked low heart rate variability (HRV) with COVID-19, indicating that this parameter can be a marker of the onset of the disease and its severity and a predictor of mortality in infected people. Given the large number of wearable devices that capture physiological signals of the human body easily and noninvasively, several studies have used this equipment to measure the HRV of individuals and related these measures to COVID-19.

**Objective:** The objective of this study was to assess the utility of HRV measurements obtained from wearable devices as predictive indicators of COVID-19, as well as the onset and worsening of symptoms in affected individuals.

**Methods:** A systematic review was conducted searching the following databases up to the end of January 2023: Embase, PubMed, Web of Science, Scopus, and IEEE Xplore. Studies had to include (1) measures of HRV in patients with COVID-19 and (2) measurements involving the use of wearable devices. We also conducted a meta-analysis of these measures to reduce possible biases and increase the statistical power of the primary research.

**Results:** The main finding was the association between low HRV and the onset and worsening of COVID-19 symptoms. In some cases, it was possible to predict the onset of COVID-19 before a positive clinical test. The meta-analysis of studies reported that a reduction in HRV parameters is associated with COVID-19. Individuals with COVID-19 presented a reduction in the SD of the normal-to-normal interbeat intervals and root mean square of the successive differences compared with healthy individuals. The decrease in the SD of the normal-to-normal interbeat intervals was 3.25 ms (95% CI –5.34 to –1.16 ms), and the decrease in the root mean square of the successive differences was 1.24 ms (95% CI –3.71 to 1.23 ms).

**Conclusions:** Wearable devices that measure changes in HRV, such as smartwatches, rings, and bracelets, provide information that allows for the identification of COVID-19 during the presymptomatic period as well as its worsening through an indirect and noninvasive self-diagnosis.

(*J Med Internet Res* 2023;25:e47112) doi: [10.2196/47112](https://doi.org/10.2196/47112)

#### KEYWORDS

heart rate variability; HRV; wearable device; COVID-19; SARS-CoV-2; wearable; diagnosis; mobile phone

#### Introduction

##### Background

COVID-19 was declared a pandemic by the World Health Organization in March 2020 because of the global logarithmic

expansion of cases, which resulted in considerable morbidity and mortality. Although the respiratory system is predominantly affected, multiple organ dysfunctions, including cardiac injury, have been widely reported [1,2].

**Apêndice B – Código em Python para aplicação do filtro para *outliers***

```
import pandas as pd
import numpy as np
# Lê dados brutos de cada participante
df = pd.read_csv('arquivo_bruto_participante_n.csv')
# Calcula o primeiro quartil (Q1) e o terceiro quartil (Q3)
Q1 = df['RR'].quantile(0.25)
Q3 = df['RR'].quantile(0.75)
# Calcula a amplitude interquartil (IQR)
IQR = Q3 - Q1
# Define o limite inferior e superior com base no método de Tukey
limite_inferior = Q1 - 2.0 * IQR
limite_superior = Q3 + 2.0 * IQR
# Filtra os outliers
df_filtrado = df[(df['RR'] >= limite_inferior) & (df['RR'] <= limite_superior)]
# Salva arquivo filtrado
df_filtrado.to_csv('arquivo_filtrado_participante_n.csv')
```

## Apêndice C – Código Python para extração dos índices da VFC

```
#importa bibliotecas
from sqlalchemy import create_engine
import pandas as pd
import numpy as np
from ast import literal_eval
import HeartPy as hp
import matplotlib.pyplot as plt
%matplotlib inline

#cria conexao com o BD
def mysql_connection(host, user, passwd, database=None):
    engine = create_engine(f'mysql+pymysql://{user}:{passwd}@{host}/{database}')
    return engine.connect()

#acessa BD
connection = mysql_connection('iot.belan.pro.br', 'spo2_Uni9', '03396244', 'spo2_Uni9')
#faz a pesquisa por data e hora
query = """
SELECT * FROM freqCardiaca WHERE dia='2023-12-04' AND hora > '15:12:00' AND hora <
'18:30:00'
"""

result = connection.execute(query).fetchall()
#cria o dataframe pd com o resultado da pesquisa
df = pd.DataFrame(result)
#Quantidade de leituras validas
QLV=2

# Extrai resultados do DataFrame
resultados = []
for i in range(QLV):
    t1 = df.iat[i, 8]
    t1 = [t1]
    t2 = list(literal_eval(t1[0]))
    VFC = pd.DataFrame(t2, columns=['tempo', 'BPM'])
    VFC['tempo'] = VFC['tempo'] * 40
    resultados.append(VFC)

#concatena os resultados extraidos
resultado = pd.concat(resultados, ignore_index=True)
#multiplica por -1 para inverter 180 graus o sinal medido
resultado["BPM"] = resultado["BPM"]*-1
#normalizacao max/min - todos dentro de 0 e 1
def minmax_norm(df_input):
    column = 'BPM'
    return (resultado[column] - resultado[column].min()) / ( resultado[column].max() -
resultado[column].min())
normalizacao = minmax_norm(resultado)

#inseri o valor normalizado no pd resultado
resultado["BPM"] = normalizaçao

#Filtra e extrai os indices da VFC utilizando o HeartPy e grava o resulato destes indices na tabela
HRV
data=resultado["BPM"]
plt.figure(figsize=(12,6))
```

```

plt.plot(data)
plt.show()
sample_rate = 25
filtered = hp.filter_signal(data, [0.3, 3.5], sample_rate=sample_rate,
                             order=2, filtype='bandpass')

#plota o mesmo segmento com zoom
plt.figure(figsize=(12,6))
plt.plot(filtered[0:((QLV*60)*sample_rate)])
plt.show()
wd, m = hp.process(filtered, sample_rate=sample_rate,
                    high_precision = True, calc_freq=True, freq_method="fft")
#plt.figure(figsize=(12,6))
hp.plotter(wd, m)

for key in m.keys():
    print('%s: %f %(key, m[key]))
df1 = pd.DataFrame([m])

HRV.iat[0,0]=name
HRV.iat[0,1]=condicao
HRV.iat[0,2]=posicao
HRV.iat[0,3]=df.iat[0,4]
HRV.iat[0,4]=df.iat[0,5]
HRV.iat[0,5]=df.iat[0,6]
HRV.iat[0,6]=df.iat[0,7]
HRV.iat[0,7]=df.iat[0,10]
HRV.iat[0,8]=df1.iat[0,0]
HRV.iat[0,9]=df1.iat[0,1]
HRV.iat[0,10]=df1.iat[0,2]
HRV.iat[0,11]=df1.iat[0,3]
HRV.iat[0,12]=df1.iat[0,4]
HRV.iat[0,13]=df1.iat[0,5]
HRV.iat[0,14]=df1.iat[0,6]
HRV.iat[0,15]=df1.iat[0,7]
HRV.iat[0,16]=df1.iat[0,8]
HRV.iat[0,17]=df1.iat[0,9]
HRV.iat[0,18]=df1.iat[0,10]
HRV.iat[0,19]=df1.iat[0,11]
HRV.iat[0,20]=df1.iat[0,12]
HRV.iat[0,21]=df1.iat[0,13]
HRV.iat[0,22]=df1.iat[0,14]
HRV.iat[0,23]=df1.iat[0,15]
HRV.iat[0,24]=df1.iat[0,16]
HRV.iat[0,25]=df1.iat[0,17]
HRV.iat[0,26]=df1.iat[0,18]
HRV.iat[0,27]=df1.iat[0,19]
HRV.iat[0,28]=df1.iat[0,20]
HRV.iat[0,29]=df1.iat[0,21]
HRV.iat[0,30]=df1.iat[0,22]

HRV.to_sql(name='HRV', con=connection, if_exists = 'append', index=False)

```

## Apêndice D – Código em Python para treinamento do algoritmo

```
import pandas as pd
from sklearn.tree import DecisionTreeClassifier
from sklearn.model_selection import cross_val_predict, cross_val_score, KFold
from sklearn.metrics import accuracy_score, confusion_matrix

# Leitura do arquivo CSV
df = pd.read_csv('arquivo_indices_VFC.csv')

# Definição das variáveis preditoras (X) e da variável resposta (y)
X = df[['RMSSD', 'SDNN', 'LF', 'HF', 'covidrecent']]
y = df['Grupo']

# Definição do modelo de árvore de decisão com os hiperparâmetros especificados
tree_model = DecisionTreeClassifier(criterion='gini', max_depth=4, splitter='best',
random_state=42)

# Configuração do KFold para 5 folds
kf = KFold(n_splits=15, shuffle=True, random_state=42)

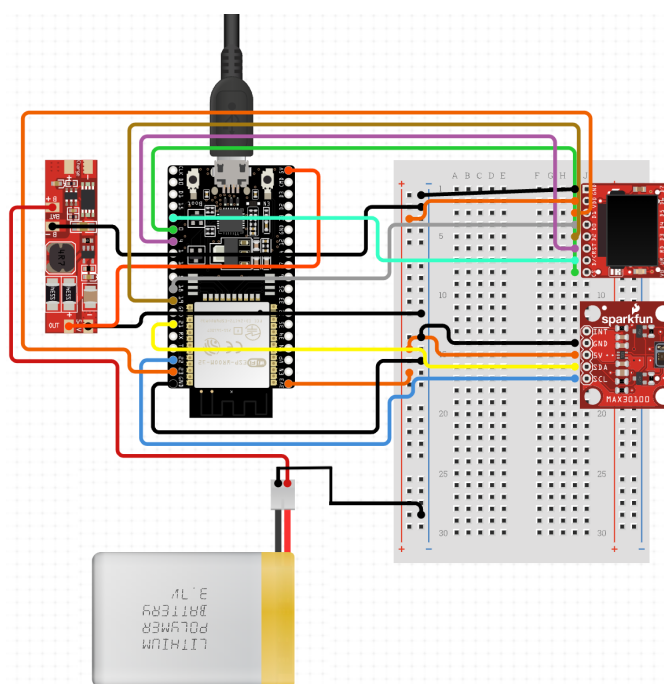
# Realização da validação cruzada
predictions = cross_val_predict(tree_model, X, y, cv=kf)
accuracy = cross_val_score(tree_model, X, y, cv=kf, scoring='accuracy')
```

## Apêndice E – Construção do oxímetro

Na construção do oxímetro, optou-se pelo microcontrolador ESP32, que possui Wi-Fi embutido e poder de processamento para realizar todas as operações necessárias. Para a aquisição do sinal, o módulo MAX30100 foi o escolhido, ele combina dois LEDs (vermelho e infravermelho), um fotodetector e processadores de sinal, que fornecem dados de oximetria e frequência cardíaca, adicionalmente, foi aplicado um display colorido OLED 128×64 para visualização das informações, uma bateria recarregável de 3.7 V e 500 mAh e, finalmente, um módulo carregador de bateria TP4056.

A construção do dispositivo vestível foi realizada utilizando os componentes citados, seguindo o diagrama esquemático da figura a seguir.

**Figura 1** – Diagrama esquemático do oxímetro



Fonte: Autor (2023).

### Componentes do equipamento

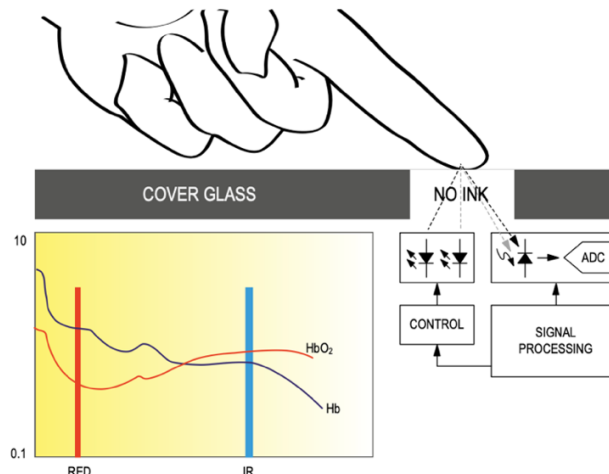
**Microcontrolador:** O ESP32 é microcontrolador de baixo custo e baixo consumo de energia, que dispõe de memória SRAM de 520 KB, memória flash de 16MB, dois núcleos de processamento capaz de operar em 240 MHz, WiFi 802.11 b/g/n, Bluetooth, tensão operacional de 2,3V à 3,7V, conector USB e criptografia com chave RSA de 4096 bits.

**Sensor:** O MAX30100 é uma solução integrada de sensor de oximetria e monitor de frequência cardíaca, combina dois LEDs (vermelho e infravermelho) e um fotodetector. O



módulo utiliza comunicação I2C, com alimentação de 1,8 V e 3,3 V e pode ser desligado por meio de software.

**Figura 2** – Diagrama de blocos do sistema - sensor MAX 30100



Fonte: Maxim Integrated Products (MAXIM INTEGRATED PRODUCTS, 2014).

O MAX30100 integra um driver para acionar os pulsos de dois LEDs, vermelho e infravermelho, com comprimentos de onda de 660nm e 880nm, para medições de SpO<sub>2</sub> e Frequência Cardíaca respectivamente. A corrente do LED pode ser programada de 0mA a 50mA e a largura de pulso do LED pode ser programada de 200µs a 1,6ms, visando a otimização entre a precisão da medida e o consumo de energia.

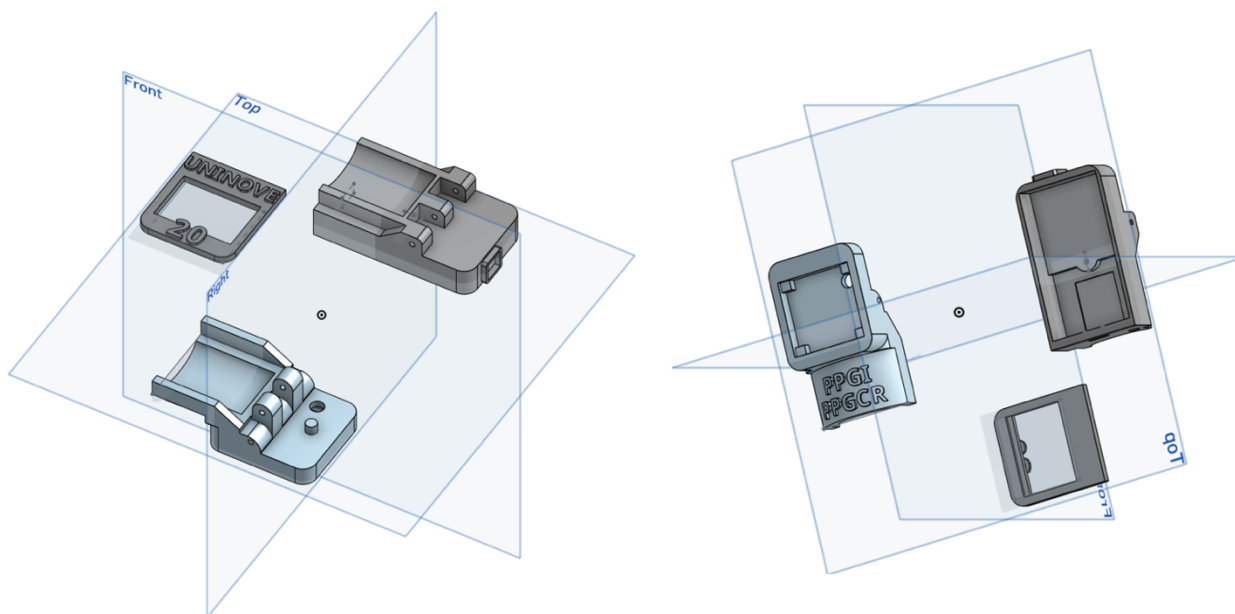
**Carregador de bateria:** O módulo TP4056 é um carregador linear completo de corrente constante/tensão constante para baterias de íon-lítio. A tensão de carga é fixa e a corrente de carga pode ser programada utilizando um único resistor, o módulo encerra automaticamente o ciclo de carga quando a corrente de carga cai para 1/10 do valor programado depois que a tensão de flutuação final é atingida.

**Bateria:** Bateria recarregável de polímero de lítio, de 3.7v 500mAh.

**Display:** Display Colorido OLED de 128×64 pixels que são controlados individualmente via comunicação I2C, possui luz própria, dispensando a necessidade de *backlight*, reduzindo o consumo de energia.

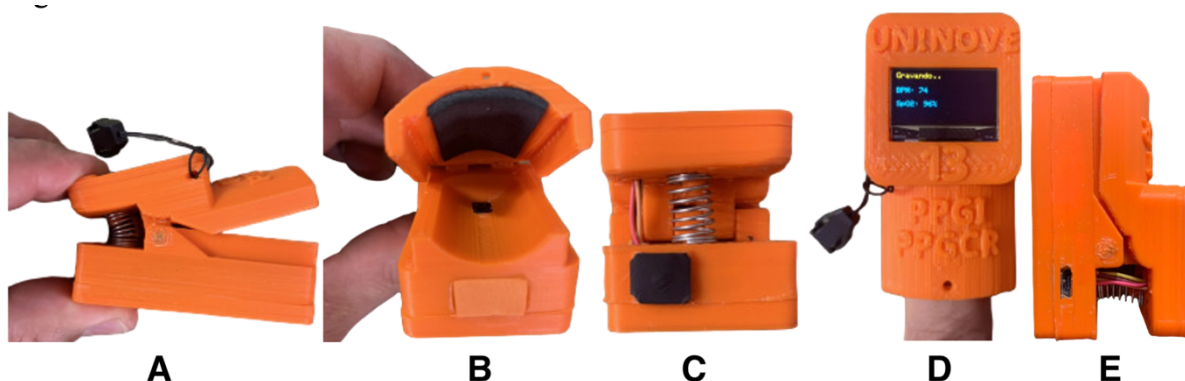
Em conjunto com a parte eletrônica, foi desenvolvido uma caixa apropriada para abrigar os componentes e realizar as leituras, a caixa foi impressa em plástico ABS, por meio de uma impressora 3D.

**Figura 3** – Partes da caixa para produção em impressora 3D



Fonte: Autor (2013).

**Figura 4** – Vista externa do oxímetro – A: Abertura lateral. B: Canaleta para descanso do dedo. C: Botão de reset. D: Vista frontal. E: parte lateral com conector de carregamento da bateria.



Fonte: Autor (2023).

### Princípio de funcionamento

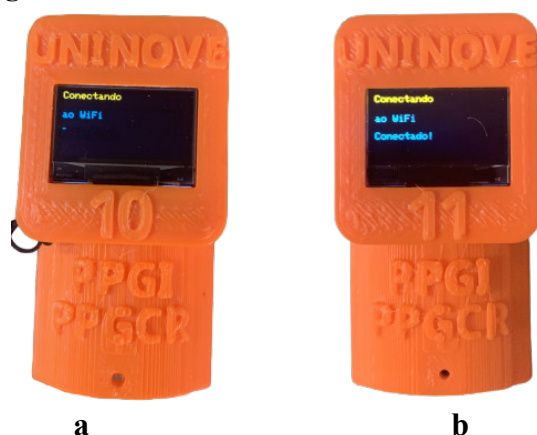
Quando o oxímetro é energizado, o microcontrolador realiza as configurações internas, da comunicação I2C, do sensor MAX 30100 e do WiFi. O Algoritmo com as configurações de conexão com o WiFi e banco de dados, incluindo endereçamento IP, configuração de hibernação por falta de uso, apresentação dos dados no display e as configurações do sensor MAX 30100, como taxa de amostragem e potência dos LEDs, foi desenvolvido utilizando o Ambiente de Desenvolvimento Integrado do Arduino (*Integrated Development Environment – IDE*), com o uso das bibliotecas, Wi-Fi, MQTT, wire, SSD1306 (display) e do sensor MAX30100.

O Wi-Fi do oxímetro busca as redes existentes e, caso encontre alguma em que esteja configurado, o sensor MAX30100 energiza os LEDs e o dispositivo fica aguardando a colocação do dedo na canaleta, ao identificar a presença do dedo, a leitura é iniciada. Essa leitura será realizada indefinidamente até que o dedo seja retirado ou que o sensor seja reiniciado através do botão de reset. O sensor lê e arquiva localmente 1500 amostras por minuto, assim, a cada 40 milissegundos é realizada uma leitura, ao fim de um minuto, o sensor envia ao banco dados (via Wi-Fi) os dados armazenados localmente, para isso, o oxímetro estabelece uma conexão/chamada PHP com o banco de dados MySQL que utiliza o sistema de gerenciamento de banco de dados PHPMyAdmin. Durante a leitura, os valores exibidos no display representam a média das 10 últimas leituras, para evitar a volatilidade de flutuação.

Há qualquer momento que o botão reset for pressionado, o sistema será reiniciado e os dados arquivados localmente serão expurgados, aguardando novamente um minuto de leitura, para envio ao servidor. Caso o dedo seja retirado do sensor, essa ação será detectada devido às medidas de SpO<sub>2</sub> e BPM estarem igual a zero, e se iniciará a contagem para o processo de hibernação, que ocorrerá em 30 segundos se nenhuma medida maior que zero de SpO<sub>2</sub> e BPM não for identificada. Uma vez hibernado, basta pressionar o botão de reset para o dispositivo reiniciar o processo.

O dispositivo disponibiliza também o monitoramento remoto e individual das medidas de cada equipamento durante seu uso, pois além de enviar os dados armazenados via chamada PHP para o banco de dados, ele também envia os dados de forma online, em tempo real para uma página WEB, utilizando o protocolo MQTT. O *Message Queuing Telemetry Transport* (MQTT) é um protocolo de comunicação que funciona, basicamente, na troca de informações entre cliente e servidor, permitindo que o cliente faça postagens e/ou publicações, enquanto o servidor administra o envio e o recebimento desses dados.

**Figura 5** – Conexão com o Wi-Fi. A: Sistema aguardando a conexão. B: Sistema conectado



Fonte: Autor (2023).

Caso o Wi-Fi não esteja cadastrado previamente, o sensor ficará em modo de espera, aguardando a configuração do Wi-Fi do dispositivo com alguma rede sem fio existente, conforme mostra a Figura 5a. Caso o dispositivo já esteja cadastrado na rede existente ele se conectará automaticamente, conforme Figura 5b.