



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro de Tecnologia e Ciências**

**Faculdade de Engenharia**

**Erito Marques de Souza Filho**

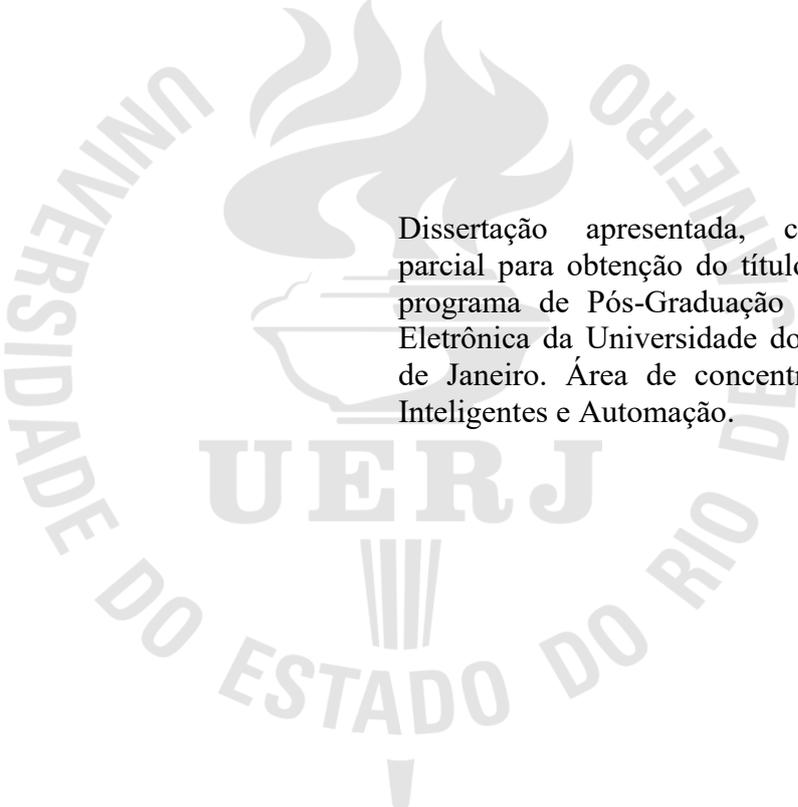
**Triagem de pacientes com depressão na atenção primária usando  
ferramentas de Aprendizado de Máquina**

Rio de Janeiro

2022

Erito Marques de Souza Filho

**Triagem de pacientes com depressão na atenção primária usando ferramentas de  
Aprendizado de Máquina**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao programa de Pós-Graduação em Engenharia Eletrônica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Sistemas Inteligentes e Automação.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luís Machado do Amaral

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC/B

S729 Souza Filho, Erito Marques de.  
Triagem de pacientes com depressão na atenção primária usando ferramentas de aprendizado de máquinas / Erito Marques de Souza Filho. – 2022.  
129f.

Orientador: Jorge Luís Machado do Amaral.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Engenharia.

1. Engenharia eletrônica - Teses. 2. Aprendizado do computador - Teses. 3. Diagnóstico - Teses. 4. Algoritmos computacionais - Teses. I. Amaral, Jorge Luís Machado do. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Engenharia. III. Título.

CDU 004.891.3

Bibliotecária: Júlia Vieira – CRB7/6022

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Erito Marques de Souza Filho

**Triagem de pacientes com depressão na atenção primária usando ferramentas de  
Aprendizado de Máquina**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao programa de Pós-Graduação em Engenharia Eletrônica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Sistemas Inteligentes e Automação.

Aprovado em

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Jorge Luís Machado do Amaral (Orientador)  
Faculdade de Engenharia – UERJ

---

Prof. Dr. Mauro Vitor Mendlowicz  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

---

Prof. Dr. Carlos Roberto Hall Barbosa  
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC-RIO

---

Prof. Dr. Douglas Mota Dias  
Faculdade de Engenharia – UERJ

Rio de Janeiro

2022

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para sua realização.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os amigos, amigas e familiares que puderam nos ajudar ao longo desta árdua caminhada. Agradeço a todos aqueles que sempre nos incentivaram e que estiveram sempre prontos para estender a mão quando precisamos, de trazer um sorriso nos momentos de angústia, de trazer palavras de incentivo quando pensamos em desistir e de trazer uma torcida imensa para que tudo desse certo. Sem dúvida, um muito obrigado a todos vocês. Ao professor Jorge Amaral, pela orientação, pelo apoio e pela abnegação para que tudo desse certo. À professora Helena Cramer, muito obrigado pela parceria e incentivo. Ao professor Douglas Motta muito obrigado pelas reflexões que tivemos durante a disciplina de Programação Genética. Ao professor Aguinaldo Ricieri obrigado por ter acreditado em mim desde os tempos da caserna em São Paulo. Aos professores Carlos Hall e Mauro Mendlowicz por terem aceitado participar dessa banca. Aos veteranos do grupo Iceberg – Elan, Allan, George e José Rodrigo – pelos debates e pelo apoio. Por fim, deixo um agradecimento especial ao criador da existência, onipresente e onipotente e que nos tem dado força e alento para adiante durante esse período de pandemia e durante os tempos difíceis.

Qual o sentido da vida? Vamos começar uma nova pesquisa. Essa tarefa não é fácil, vai me dar trabalho e suar a camisa. Citando um grande poeta, que em sua nobreza nos eternizou:

‘Vamos deixar um mundo (melhor), um mundo melhor do que a gente encontrou’.

*Erito Marques e Flávio Galiza*

*[in Sentido da Vida - <https://www.youtube.com/watch?v=hJjpz3HspQ4>]*

## RESUMO

SOUZA FILHO, Erito Marques. *Triagem de pacientes com depressão na atenção primária usando ferramentas de Aprendizado de Máquina*. 129 f. 2020. Dissertação (Mestrado em Engenharia Eletrônica) – Faculdade de Engenharia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

A depressão é uma doença onipresente, com uma alta prevalência no mundo, elevado ônus econômico e geralmente associada como fator de risco para absenteísmo no trabalho e suicídio. Por outro lado, o advento da pandemia por COVID-19 trouxe uma miríade de desafios e obstáculos a serem transpostos, como o desemprego, o isolamento social, o uso obrigatório de máscara, a necessidade de uma etiqueta respiratória, a impossibilidade de frequentar diversos locais para lazer e entretenimento, a diminuição de contato com familiares e a perda de entes queridos— panorama esse que aumentou a prevalência de sintomas depressivos. O tratamento dessa doença envolve o uso de diversos métodos, como o uso de antidepressivos e psicoterapia. No entanto, muitos indivíduos não recebem tratamento adequado, simplesmente porque permanecem sem diagnóstico. Nesse contexto, no presente trabalho foram utilizadas ferramentas de Aprendizado de Máquina para avaliar seu desempenho no tocante à triagem diagnóstica de pacientes com depressão não diagnosticada. Foram utilizados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais coletados no período de 2016 a 2018 pela Rede de Pesquisa de Doenças Cardiovasculares e testados oito modelos distintos, a saber, *Logistic Regression*, *K-Nearest Neighbors*, *Classification And Regression Trees*, *Adaptive Boosting*, *Gradient Boosting*, *Extreme Gradient Boosting*, *CatBoost*, *Support Vector Machine* e *Random Forest*. *Support Vector Machine* teve o melhor desempenho, tendo obtido área abaixo da curva característica de operação do receptor igual a 0,74 e acurácia de 0,77. Do ponto de vista do tratamento, representa uma nova ferramenta de rastreamento, que pode auxiliar na redução do número de casos não diagnosticados da doença, além de facilitar o início precoce do tratamento.

Palavras-chave: Depressão. Triagem Diagnóstica. Aprendizado de Máquina.

## ABSTRACT

SOUZA FILHO, Erito Marques. *Screening patients with depression in primary care using Machine Learning*. 129 f. 2020. Dissertação (Mestrado em Engenharia Eletrônica) – Faculdade de Engenharia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Depression is an omnipresent disease, with a high prevalence in the world, high economic burden and generally associated as a risk factor for absenteeism at work and suicide. On the other hand, the advent of the COVID-19 pandemic brought a myriad of challenges and obstacles to be overcome, such as unemployment, social isolation, the obligatory use of a mask, the need for a respiratory tag, the impossibility of attending different places for leisure and entertainment, the reduction of contact with family members, the loss of loved ones. All of them are examples of these important challenges regarding the promotion of mental health problems: this panorama that has increased (three times) the prevalence of depressive symptoms. The treatment of this disease involves the use of several methods, such as the use of antidepressants and psychotherapy. However, many individuals do not receive adequate treatment, simply because they remain undiagnosed. In this context, in this work Machine Learning tools were used to assess their performance regarding the diagnostic screening of patients with undiagnosed depression. Sociodemographic, clinical and laboratory data collected from 2016 to 2018 by the Cardiovascular Disease Research Network were used and eight different models were tested, namely, Logistic Regression, K-Nearest Neighbors, Classification and Regression Trees, Adaptive Boosting, Gradient Boosting, Extreme Gradient Boosting, CatBoost, Support Vector Machine and Random Forest. Support Vector Machine had the best performance, having obtained an area below the receiver operating characteristic curve equal to 0.74 and accuracy of 0.77. From the treatment point of view, it represents a new screening tool, which can assist in reducing the number of undiagnosed cases of the disease, in addition to facilitating early treatment initiation.

Keywords: Depression. Diagnostic Screening. Aprendizado de Máquina.

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 – Prevalência de depressão no mundo .....	13
Figura 2 –Prevalência de depressão no mundo por faixa etária .....	14
Figura 3 – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e liberação de glicocorticoides .....	18
Figura 4 – Áreas do cérebro afetadas pela depressão.....	19
Figura 5 – Fatores de risco para suicídio e a força da associação ao longo da vida. As cores mais escuras indicam a força da associação. ....	21
Figura 6– Número de óbitos por suicídio segundo sexo e ano, na população total (a partir de 10 anos) e na de 15 a 29 anos, Brasil, 2011 a 2017.....	23
Figura 7 – Aumento da razão de chances de doenças em indivíduos adultos que apresentam eventos adversos na infância .....	25
Figura 8 – Percentual das pessoas com 18 anos ou mais de idade que utilizaram algum serviço da Atenção Primária de Saúde, nos últimos seis meses antes da data da entrevista, segundo morbidade referida - Brasil - 2019 .....	30
Figura 9 – Escore Geral da Atenção Primária à Saúde (0 a 10) por declaração ou não de morbidade referida - Brasil - 2019 .....	31
Figura 10 – Exemplificação do KNN para $k = 1$ e $k = 3$ .....	41
Figura 11 – Gráfico da função logística. ....	43
Figura 12 – Dentre infinitos possíveis (A) a escolha do SVM é pelo hiperplano que maximiza a margem (B). ....	44
Figura 13 – Exemplo de árvore de decisão para três atributos distintos (X, Y e Z) na situação de regressão (A) e de classificação (B) .....	47
Figura 14 – Exemplo de bagging considerando um total de 13 amostras no conjunto de treinamento que permitiram a geração de 6 subconjuntos com 3 amostras cada .....	50
Figura 15 – <i>Boosting</i> : treinamento de classificadores em versões ponderadas do conjunto de dados para produzir um classificador combinado ao final .....	52
Figura 16 –Processo de validação cruzada (k-fold) para $k = 10$ .....	61
Figura 17 – Exemplo de curva de operação característica do receptor e de área abaixo dessa curva para três diferentes tipos de questionários (PHQ-2: AUC = 0,88; PHQ-9: AUC = 0,92; PHQ-2 e PHQ-9: AUC = 0,90) .....	64
Figura 18 – Exemplo de geração de instâncias antes e após o uso do SMOTE .....	65

Figura 19 – Diferenças entre *undersampling* e *oversampling*.....67

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pseudocódigo do KNN .....	42
Tabela 2 – Pseudocódigo do RF .....	51
Tabela 3 – Pseudocódigo do AB .....	53
Tabela 4 – Pseudocódigo do GB .....	54
Tabela 5 – Exemplo de aplicação da estratégia de <i>one-hot-encoding</i> para um atributo que pode assumir os valores de 5 categorias distintas (“a”, “b”, “c”, “d” e “e”).....	59
Tabela 6 – Exemplo de matriz de confusão para um problema de classificação binária .....	62
Tabela 7 – Pseudocódigo do SMOTE .....	66
Tabela 8 – Lista de atributos usados no âmbito desse trabalho.....	69
Tabela 9 – Visão geral das características dos pacientes e frequência de ocorrência.....	70
Tabela 10 – Resultados computacionais (validação cruzada com $k = 10$ ).....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	<i>Adaptive Boosting</i>
AM	Aprendizado de Máquina
AUC	Área abaixo da curva de operação característica do receptor
CART	<i>Classification And Regression Trees</i>
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V
DT	<i>Decision Tree</i>
ECG	Eletrocardiograma
FPC	Ficha de Pesquisa Clínica
GB	<i>Gradient Boosting</i>
IA	Inteligência Artificial
KNN	<i>K-Nearest Neighbors</i>
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados
LR	<i>Logistic Regression</i>
MLP	<i>Multilayer Perceptron</i>
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RF	<i>Random Forest</i>
RLR	<i>Regularized Logistic Regression</i>
SMOTE	<i>Synthetic Minority Oversampling Technique</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
XGB	<i>Extreme Gradient Boosting</i>

## SUMÁRIO

<b>1. BACKGROUND</b> .....	13
1.1. Transtornos depressivos .....	16
1.2. Suicídio.....	20
1.3. Variáveis importantes relacionadas à depressão .....	24
1.4. Atenção primária em saúde e depressão.....	27
1.5. Telemedicina .....	31
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	34
<b>3. ALGORITMOS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA(AM)</b> .....	40
<b>4. MÉTODOS</b> .....	56
4.1. Aleatorização e tamanho da amostra.....	56
4.2. Unidades de alocação .....	56
4.3. Critérios de inclusão e exclusão .....	57
4.4. Grupo controle e grupo teste .....	57
4.5. Base de dados .....	58
4.6. Atributos utilizados .....	58
4.7. Algoritmos de aprendizado de máquina utilizados .....	59
4.8. Validação cruzada .....	60
4.9. Métricas .....	61
4.10. Estratégias para lidar com desbalanceamento .....	64
<b>5. RESULTADOS COMPUTACIONAIS</b> .....	68
5.1. Discussão.....	73
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	80
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	81
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ASSINADO PELOS PACIENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO</b> .....	96
<b>APÊNDICE B – FICHA DE PESQUISA CLÍNICA (FPC)</b> .....	101

## 1. BACKGROUND

A depressão é uma doença onipresente, com uma prevalência estimada em mais de 264 milhões de pessoas em todo mundo (Global Burden of Disease Study, 2018). Conforme se constata na Figura 1, a prevalência dessa doença no mundo oscila entre 2% e 6%; a exceção é a Groenlândia que possui prevalência superior a 6,5%. O Brasil tem prevalência estimada entre 3 % e 3,5 %.

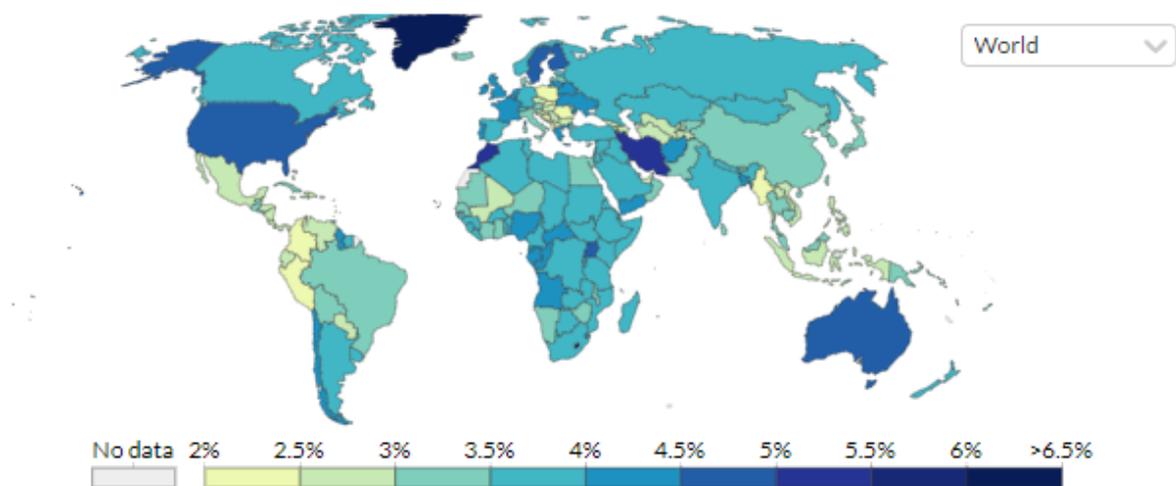


Figura 1 – Prevalência de depressão no mundo

(Fonte: Global Burden Disease apud Our World in Data)

O ônus econômico é igualmente alto. No Canadá, por exemplo, foi estimado em 12 bilhões de dólares por ano (Tanner *et al.*, 2019). É uma doença de fisiopatologia complexa, ainda não completamente esclarecida, cuja prevalência é duas vezes maior em mulheres, e geralmente associada como fator de risco para absenteísmo no trabalho e suicídio (Kessler *et al.*, 2003; Park e Zarate, 2019). Além disso, conforme se visualiza na Figura 2, sua prevalência tende a aumentar com a idade. Isso seguramente representa um problema adicional quando se considera a elevação do número de idosos na população mundial. Segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU, 2020) há uma expectativa de aumento da população mundial e, além disso, a média população mundial está ficando mais elevada devido a um aumento da expectativa de vida e à queda dos níveis de fecundidade. Essa instituição também ressalta que vem aumentando o número de países que vêm experimentando redução no tamanho de sua população.

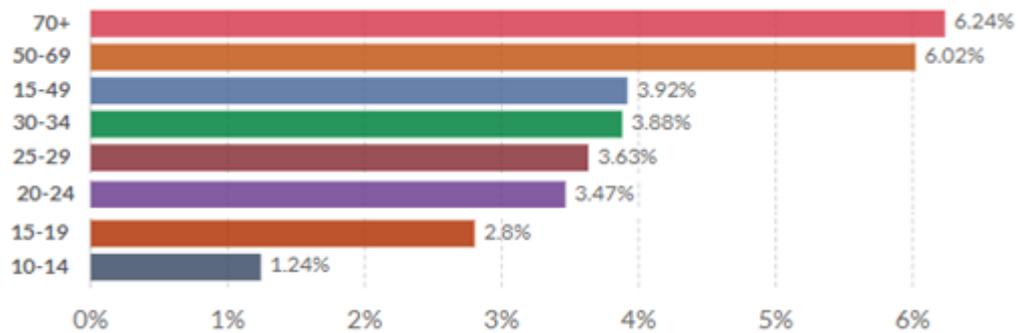


Figura 2 –Prevalência de depressão no mundo por faixa etária

(Fonte: Adaptado de Global Burden Disease apud Our World in Data)

Por outro lado, o advento da pandemia por COVID-19 trouxe uma miríade de desafios e obstáculos a serem transpostos. O desemprego, o isolamento social, o uso obrigatório de máscara, a necessidade de uma etiqueta respiratória, a impossibilidade de frequentar diversos locais para lazer e entretenimento, a diminuição de contato com familiares, a perda de entes queridos são alguns exemplos desses desafios importantes a serem transpostos. Ettman *et al.* (2020) estimaram que a prevalência de sintomas depressivos aumentou em três vezes durante o período de pandemia quando comparado ao período anterior a essa situação.

O tratamento da depressão envolve o uso de diversos métodos, como o uso de antidepressivos e psicoterapia; no entanto, muitos indivíduos não recebem tratamento adequado, simplesmente porque permanecem sem diagnóstico (Razavi, Gharipour e Gharipour, 2020). Uma meta-análise revelou que, na atenção primária, apenas 50% dos pacientes com depressão são diagnosticados e apenas 15% obtêm tratamento (Mitchell, Vaze e Rao, 2009). Alguns fatores podem contribuir para explicar essa situação. O estigma associado à doença é um deles e desempenha um papel importante (Gaum *et al.*, 2019). Além disso, sintomas somáticos, como fadiga, problemas de sono, cefaleia e dor nas costas, geralmente acompanham os episódios depressivos, que podem confundir o diagnóstico (Mboya *et al.*, 2020). Por outro lado, o paciente deve se lembrar da frequência desses sintomas nas últimas duas semanas.

Nesse contexto, ferramentas, que possam auxiliar no tocante à triagem diagnóstica, são de grande valia, pois podem contribuir para a redução do número de pacientes não diagnosticados. Ademais, a Inteligência Artificial (IA) tem possibilitado diversas aplicações de sucesso na medicina, principalmente na psiquiatria. Em essência, ela é a combinação de modelos matemáticos e computacionais, o que resulta no desenvolvimento de algoritmos

sofisticados capazes de emular a inteligência humana (Souza Filho *et al.*, 2019). Em uma revisão sistemática, por exemplo, avaliou-se o uso de Aprendizado de Máquina (AM), um subconjunto de IA, em transtornos relacionados a traumas, como Transtorno de Estresse Agudo e Transtorno de Estresse Pós-Traumático. A heterogeneidade clínica e etiológica dessas doenças favorece o uso dessas ferramentas e traz desafios inerentes ao seu uso na prática clínica em benefício dos pacientes (Ramos-Lima, 2020). Em outro estudo, um algoritmo de AM foi usado para investigar se a entropia transferida, que representa o fluxo de informações extraído da eletroencefalografia em estado de repouso, poderia ser um preditor da resposta da terapia eletroconvulsiva em pacientes que sofrem de transtorno esquizoafetivo ou esquizofrenia. Os autores concluíram que pacientes com maior conectividade efetiva em áreas frontais podem ter uma melhor resposta à eletroconvulsoterapia (Min *et al.*, 2020).

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o desempenho de algoritmos de AM na detecção de pacientes depressivos a partir de dados clínicos, laboratoriais e sociodemográficos obtidos da Rede Nacional de Pesquisa em Doenças Cardiovasculares de junho de 2016 a julho de 2018. A ideia é utilizar esta ferramenta para fazer uma triagem de pacientes na atenção primária, o que pode contribuir para diminuir o número de casos não diagnosticados. Parte desse trabalho foi publicada no *Journal of Psychiatric Research* em 2020. A referência do artigo é: Souza Filho EM, Veiga Rey HC, Frajtag RM, Arrowsmith Cook DM, Dalbonio de Carvalho LN, Pinho Ribeiro AL, Amaral J. Can machine learning be useful as a screening tool for depression in primary care? *J Psychiatr Res.* 2020 Sep 30;132:1-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.09.025. Epub ahead of print. PMID: 33035759.

O trabalho está organizado da seguinte forma: na próxima seção foram apresentados os principais conceitos a respeito da depressão tendo como base o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM-V). Em seguida, faz-se uma discussão sobre suicídio e outros atributos importantes e suas conexões com a depressão. No Capítulo 4, realiza-se uma revisão de trabalhos que fizeram uso de modelos de Aprendizado de Máquina (AM) na área de saúde mental voltados para depressão. No Capítulo 5 discute-se sobre o serviço de atenção primária e sua conexão com a depressão e, no Capítulo 6, apresenta-se uma discussão sobre telemedicina. Na sequência, são descritos os principais modelos de AM a serem utilizados ao longo do presente trabalho. No capítulo seguinte é descrita a metodologia utilizada, seguido dos resultados computacionais, discussão, limitações e conclusões.

## 1.1. Transtornos depressivos

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM-V, 2013) é a principal referência em psiquiatria no tocante à classificação das doenças de saúde mental. Ele contém uma seção sobre os transtornos depressivos, que será sintetizada aqui neste capítulo. Esses transtornos têm em comum a presença de características como a tristeza, vazio, o humor irritável, que podem vir acompanhadas de alterações somáticas e/ou cognitivas que podem afetar de maneira significativa a vida dos pacientes. As diferenças entre cada transtorno dependem de questões relacionadas ao tempo de sintomas, duração e etiologia. O DSM-V inclui como transtornos depressivos as seguintes condições: transtorno perturbador da desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno depressivo induzido por medicação (ou substância), transtornos depressivos específicos e inespecíficos.

Nesse contexto, o termo transtorno depressivo maior, objeto de estudo do presente trabalho, também é chamado de depressão maior ou depressão unipolar (em contraposição aos transtornos de bipolaridade). De acordo com o DSM-V, ele representa a condição clássica dentre os transtornos depressivos. O diagnóstico da depressão consiste na presença de pelo menos 5 dentre um conjunto de 9 sintomas durante duas semanas, sendo que um desses sintomas deve necessariamente ser humor deprimido e perda do interesse ou prazer nas atividades da vida diária (DSM-V, 2013). Este manual destaca ainda que a depressão (unipolar) pode ser classificada em leve, moderada, severa, com características psicóticas, em remissão parcial, em remissão completa e inespecífica. Além disso, é importante descrever na caracterização da doença a presença de ansiedade, melancolia, catatonia, início periparto, padrão sazonal, humor psicótico, características mistas e atípicas. De acordo com o DSM-V, os critérios diagnósticos para depressão são dados pela concomitância dos itens de A até F descritos abaixo:

A: O paciente deve obrigatoriamente apresentar pelo menos 5 dentre os 9 sintomas abaixo nas últimas duas semanas e isso deve representar uma mudança no seu funcionamento prévio. Além disso, pelo menos um dos sintomas apresentados deve ser o humor deprimido ou a perda do interesse ou prazer; também não contabilizam como sintomas, todos aqueles que sejam claramente atribuídos a outra doença.

1. humor deprimido a maior parte do dia, quase todo dia indicado por indícios subjetivos, tais como o sentimento de tristeza, de vazio, a perda da esperança, ou pela observação feita por terceiros.

2. diminuição perceptível do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades a maior parte do dia quase todo dia (indicada pelo relato subjetivo do paciente ou pela observação do médico)

3. perda significativa de peso não provocada por dieta ou ganho de peso (mais de 5 % do peso corporal em um mês) ou aumento ou diminuição de apetite quase todo dia.

4. insônia ou hipersônia quase todo dia.

5. agitação ou retardo psicomotor quase todo dia (observado por terceiros)

6. fadiga ou perda de energia quase todo dia

7. sentimento de inutilidade por parte do paciente ou culpa excessiva/inapropriada quase todo dia.

8. habilidade diminuída para pensar ou se concentrar ou indecisão quase todo dia (indicada pelo relato subjetivo do paciente ou pela observação do médico)

9. pensamentos recorrentes de morte (não somente o medo de morrer), ideação suicida sem um plano específico, ou tentativa ou um plano específico para cometer suicídio.

B: Os sintomas causam angústia significativa ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou outras áreas importantes do funcionamento.

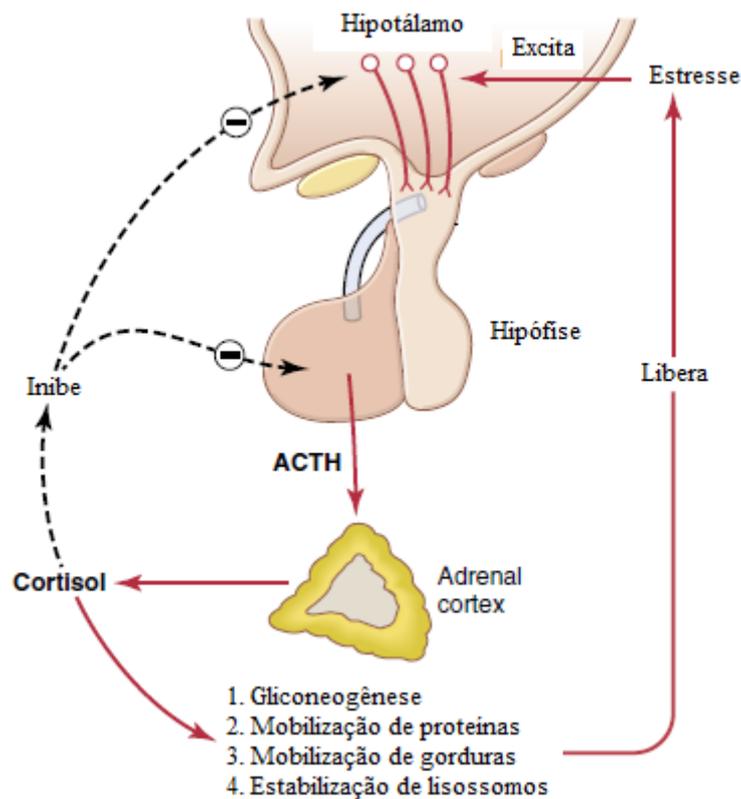
C: O episódio não é atribuído a efeitos fisiológicos de uma substância ou alguma condição médica.

D: A ocorrência de depressão maior não é explicada por transtornos esquizoafetivos, esquizofrenia, transtorno esquizofrênico, transtorno delirante ou outra condição específica ou inespecífica do espectro da esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos.

E: Nunca houve episódio de mania ou hipomania.

O trabalho de Malhi e Mann (2018) discute questões importantes sobre o ponto de vista fisiopatológico da doença. Eles destacam que, apesar dos avanços consideráveis, atualmente os transtornos depressivos não possuem nenhum modelo ou mecanismo que seja capaz de explicar todos os aspectos da doença. Os autores relembram que, no início do século XX, a principal hipótese era a teoria das monoaminas, segundo a qual os neurotransmissores (serotonina, dopamina e adrenalina) estariam diminuídos em pacientes deprimidos, mas que não explica a variabilidade de apresentação clínica nem o fato de os antidepressivos demorarem semanas para fazerem efeito. Por outro lado, o hipotálamo é uma região do cérebro de grande importância e com participação fundamental nas conexões elétricas responsáveis pelo controle do comportamento emocional bem como os impulsos motivacionais, denominado sistema límbico. Além disso, essa estrutura também participa do

controle da pressão arterial, da sede e da conservação de água, do apetite, do gasto energético, da temperatura e controle endócrino (Hall e Hall, 2020). O hipotálamo tem conexões com outra importante estrutura denominada hipófise, que é responsável pela secreção de diversos hormônios, sob controle hipotalâmico. De acordo com Hall e Hall (2020), um desses hormônios, chamado adrecorticotrópico (ACTH) atua sobre a glândula adrenal, sendo responsável pela produção de androgênios e de glicocorticóides, com participação importante no metabolismo da glicose, gorduras e proteínas, conforme se depreende da Figura 3. Malhi e Mann (2018) ainda reiteram o papel do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal – que teve um maior destaque no passado por conta de conexões entre os níveis de cortisol elevados em pacientes com depressão severa associada à melancolia – e das citocinas inflamatórias periféricas que explicariam o porquê de indivíduos imunocomprometidos serem mais suscetíveis a terem depressão.

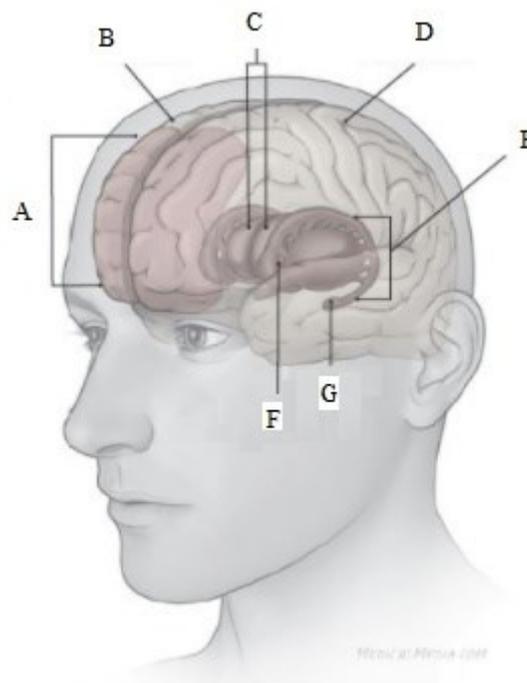


**Figura 3 – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e liberação de glicocorticóides**

Nota: O estresse é capaz de excitar o hipotálamo promovendo a liberação de ACTH pela hipófise, o qual atua na adrenal estimulando a liberação de cortisol e em última análise fomentando a gliconeogênese, a mobilização de proteínas e gorduras e a estabilização de lisossomos. O excesso de cortisol faz um *feedback* negativo visando promover a diminuição do estímulo do hipotálamo sobre a hipófise e da produção de ACTH.

Fonte: Hall e Hall (2020)

Os autores acrescentam que evidências mais modernas destacam a importância do crescimento e adaptabilidade em nível neuronal (neuroplasticidade) e da neurogênese, como por exemplo, o fator neurotrófico derivado do cérebro, que se encontra diminuído em pacientes com depressão. Eles expõem ainda os dados mais recentes advindos de estudos da área de neuroimagem que evidenciam alterações em regiões do cérebro, como por exemplo: o menor volume do hipocampo em pacientes com depressão quando comparados aos que possuem a doença, a amígdala que tem atividade e conectividade aumentada em pacientes com depressão enquanto a ínsula e o córtex pré-frontal dorsal lateral são hipoativos nesses pacientes. Essas regiões, exceto a ínsula, são mostradas na Figura 4. Há ainda outras questões que acrescentam complexidade ainda maior ao tema, como por exemplo, o trabalho de Liu *et al.* (2013), que mostrou que os níveis de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 são baixos em pacientes com depressão e ansiedade.



#### **Figura 4 – Áreas do cérebro afetadas pela depressão**

Legenda: A: córtex pré-frontal; B: hemisfério direito; C: tálamo; D: hemisfério esquerdo; E: hipocampo; F: gânglios da base; G: amígdala.

Fonte: Adaptado de Universidade de Harvard (disponível em <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/what-causes-depression>)

Com relação ao tratamento, o *Current Medical Diagnosis and Treatment* (2021) destaca que as formas leves de depressão geralmente não necessitam de um tratamento medicamentoso e podem ser tratadas com psicoterapia. Em particular, vem ganhando destaque um tipo específico de psicoterapia para depressão chamada ativação comportamental. Os autores destacam que as medicações ditas antidepressivas têm um papel nos casos mais graves e são divididas em quatro grupos: os novos antidepressivos, classe que inclui os inibidores de recaptação de serotonina (como a fluoxetina, o citalopram, o escitalopram, a paroxetina, a fluvoxamina e a sertralina), os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (como a desvenlafaxina, a duloxetina, o milnaciprano, e a venlafaxina), bem como medicações como a bupropiona, vilazodona, vortioxetina e mirtazapina; os antidepressivos ditos tricíclicos (como a amitriptilina, a clomipramina, a imipramina e a amoxapina); os inibidores da enzima monoaminoxidase (como a fenelzina, a selegilina e a trianilcipromina); estimulantes (como a dextroanfetamina e metilfenidato). Além disso, eles acrescentam que em casos de ideação suicida ou de necessidade de tratamento complexo a hospitalização deve ser fortemente considerada. Os autores também acrescentam que alguns casos mais severos podem se beneficiar de procedimentos como a eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana. Malhi *et al.* (2018) acrescentam ainda, que apesar das diversas terapias disponíveis, uma proporção considerável de pacientes (dois terços) com depressão não responde de modo apropriado aos vários tratamentos prescritos ou possuem resposta parcial, o que demanda uma cautelosa reavaliação e acompanhamento.

## 1.2. Suicídio

O suicídio é um evento bastante comum em nossa sociedade contemporânea. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que cerca de 800000 pessoas por ano tiram sua própria vida – tragédias que afetam famílias independentemente de renda e classe social. Apesar disso, a OMS destaca que 79% dessas mortes ocorrem em países com baixo/médio desenvolvimento e também que o suicídio foi a segunda principal causa de morte entre jovens de 15 a 19 anos de idade no mundo em 2016. Essa instituição também aduz que as formas mais comuns de suicídio são o uso de pesticidas (principalmente em zonas rurais), o enforcamento e o uso de armas de fogo. O tema é tão importante que em 2020 o *New England Journal of Medicine* publicou um artigo completo de revisão intitulado “Suicide”. Nesse trabalho, Fazal e Runeson (2020) destacam diversos fatores de risco importantes e associados

ao suicídio (Figura 5), como por exemplo, abuso sexual durante a infância, tentativa prévia de suicídio, história familiar, perda de um parente por suicídio na infância. Eles aduzem que esses fatores são mediados por características psicológicas, genéticas e da personalidade de cada indivíduo, o que torna os modelos explanatórios com relação à doença complexos e difíceis de difícil interpretação. Um ponto fundamental é que, a depressão juntamente com outras doenças como o transtorno bipolar, a esquizofrenia, o abuso de substâncias e transtornos traumáticos neurológicos, aumentam em mais de três vezes o risco de suicídio. A OMS reitera que o suicídio é, de fato, um problema de saúde pública que tem como fomentadores momentos de crises e perda da habilidade de lidar com as situações estressantes da vida, tais como problemas financeiros, término de relacionamentos, situações de doença, desastres, conflitos, violência, abuso, perdas e isolamento. Galecka *et al.* (2020) reiteram que a velocidade do processo de civilização, o desenvolvimento tecnológico bem como a competitividade e a competição nas relações afetam de modo significativo as condições psicológicas, o que conduz a um aumento na prevalência das doenças da civilização, em particular a depressão.

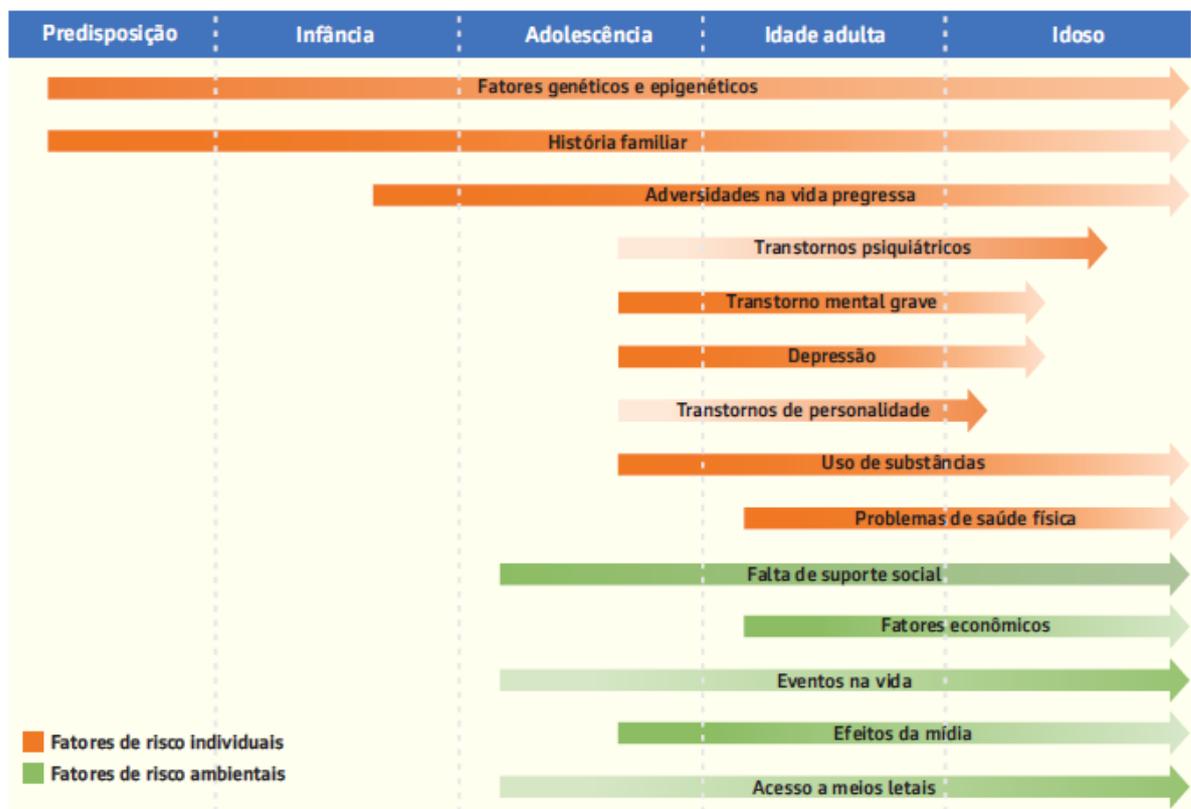


Figura 5 – Fatores de risco para suicídio e a força da associação ao longo da vida. As cores mais escuras indicam a força da associação.

Fonte: Fazal e Runeson (2020).

O cenário brasileiro não é diferente. O Ministério da Saúde publicou em 2019 um Boletim Epidemiológico sobre o perfil de violência autoprovocada e suicídios no Brasil no período de 2011 a 2018 em jovens de 15 a 29 anos. Conforme se depreende da Figura 6, há uma maior prevalência de suicídio na população masculina tanto na população geral quanto na faixa de 15 a 29 anos. Além disso, em ambos os sexos houve uma tendência de aumento do número de casos. Os óbitos masculinos na população total passaram de 8168 em 2011 para 10218 em 2017, o que representou um aumento de 25% no número de casos no período enquanto na população feminina esses valores foram de 2321 para 2828 mortes). O número de óbitos por suicídio de jovens masculinos foi 2438 em 2011 (30% dos obtidos totais masculinos) e de 10218 (25% do total de óbitos masculinos). Com relação às mulheres, a mortalidade nesses anos foi, respectivamente, de 683 e de 733, correspondendo a 29% e 27%, respectivamente, do número total de óbitos femininos por suicídio. Além disso, o esse boletim também destaca que as taxas de mortalidade por 100000 habitantes oscilaram entre 2011 e 2017 entre 5,5 e 6,5. A Universidade do Estado do Rio de Janeiro tem um histórico de luta contra o suicídio e vem desenvolvendo diversas ações nessa direção, como por exemplo, a Criação do Departamento de Acolhida, Saúde Psicossocial e Bem-estar, que busca criar um fluxo permanente voltado para o acolhimento dos estudantes que demandam algum tipo de suporte emocional, social e /ou pedagógico. Ademais, ela participa há alguns anos do movimento “Setembro Amarelo”, campanha que tem por objetivo promover a visibilidade do tema na sociedade.

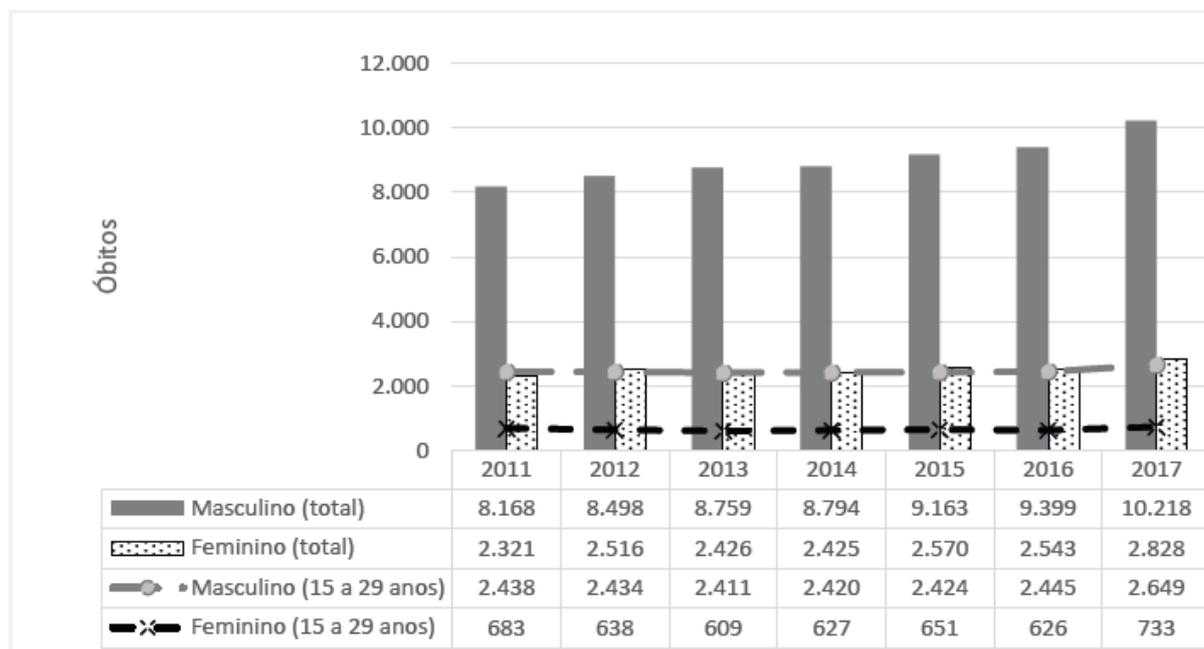


Figura 6– Número de óbitos por suicídio segundo sexo e ano, na população total (a partir de 10 anos) e na de 15 a 29 anos, Brasil, 2011 a 2017

Fonte: Ministério da Saúde (2019).

Nesse contexto, a identificação precoce de indivíduos com depressão tem papel fundamental na redução dos níveis de suicídio. Isso porque se sabe hoje que o suicídio pode ser objeto de medidas preventivas. De acordo com a OMS, essas medidas incluem a redução do acesso a meios que favoreçam o suicídio – como, por exemplo, o acesso a medicações e armas de fogo – a divulgação responsável por parte da mídia, o fomento a medidas que favorecem o consumo responsável do álcool. Além disso, a OMS também destaca que uma forma fundamental de diminuição do risco de suicídio está baseada não somente na identificação precoce, mas no tratamento e cuidado precoce de indivíduos com algum tipo de transtorno mental bem como de indivíduos submetidos à dor crônica, estresse emocional agudo ou que fazem uso de quaisquer tipos de drogas. Em particular, a situação em relação à pacientes com depressão é tão importante, que Fazal e Runeson (2020) destacam um investimento sob o ponto de vista investigativo em terapias que possam prevenir a depressão em pacientes deprimidos, as quais incluem o uso do anestésico cetamina, da terapia eletroconvulsiva e da estimulação magnética transcraniana repetitiva, todas ainda não validadas na prática clínica até o momento.

### 1.3. Variáveis importantes relacionadas à depressão

No âmbito desse trabalho foram utilizados alguns atributos como entradas dos algoritmos, a saber, gênero, idade, nível educacional, renda familiar, tabagismo, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, atividade física, dislipidemia, hipertensão e diabetes. A depressão, conforme ressaltado anteriormente, é duas vezes mais prevalente em mulheres e aumenta com a idade. As relações entre o nível educacional, a renda e a saúde são complexas. Um estudo da *Virginia Commonwealth University* ressaltou que os indivíduos que estudam mais tendem a viverem mais e serem mais saudáveis em relação aos com menos anos de estudo. Eles argumentam que os mais escolarizados tendem a ter melhores empregos e conseqüentemente tendem a receber salários maiores, o que permite um maior acesso a uma quantidade de recursos maior visando à obtenção de uma boa saúde. O estudo da *Virginia Commonwealth University* também ressaltou que uma maior renda também está conectada a benefícios sociais e psicológicos, que incluem a diminuição do estresse, a criação de habilidades sociais e psicológicas e uma rede social mais ampla. Além disso, o estudo também destaca que há uma tendência de ampliação da literacia em saúde favorecendo o desenvolvimento de habilidades importantes e a criação de vizinhanças saudáveis. Outro ponto fundamental que os autores destacam é que a exposição a condições adversas na infância é capaz de afetar de maneira significativa a saúde e a educação. Conforme se visualiza na Figura 7, a razão de chances – definida como razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrência em outro grupo – para depressão é de 4,6 para indivíduos que sofreram algum tipo de evento adverso na infância quando se tornam indivíduos adultos.

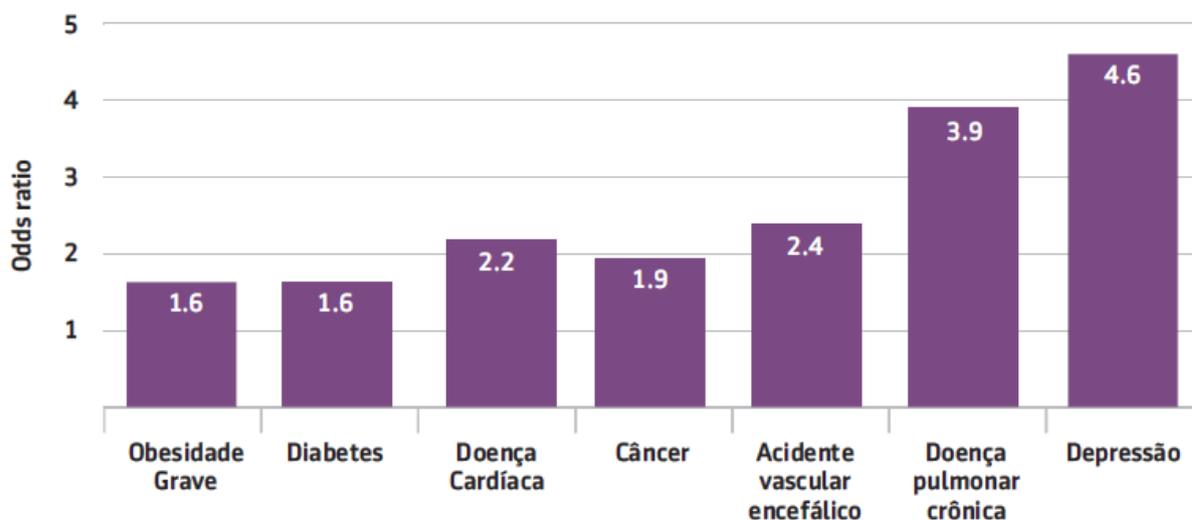


Figura 7 – Aumento da razão de chances de doenças em indivíduos adultos que apresentam eventos adversos na infância

Fonte: Adaptado de *Virginia Commonwealth University Report*

O estudo da *Virginia Commonwealth University* também expôs uma relação entre nível educacional, renda e saúde. Com relação ao tabagismo vale ressaltar que também se trata de uma variável importante na promoção da saúde. O *U.S. Department of Health and Human Services* publicou em 2014 um documento com mais de 1000 páginas sobre as consequências do tabagismo para a saúde. Os autores ressaltam o papel do cigarro na promoção de diversos tipos de câncer em diferentes órgãos, como pulmão, fígado, intestino (colorretal) e mama bem como o papel do tabagismo nas doenças respiratórias (como a doença pulmonar obstrutiva crônica), nas doenças cardiovasculares, nos desfechos reprodutivos e doenças oculares. O documento também aduz conexões entre o cigarro e a depressão. Isso decorre do fato de a retirada da nicotina ser geralmente acompanhada por sintomas como a ansiedade e depressão, que podem atrapalhar o tratamento do vício.

Em relação ao consumo de álcool, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ressalta que foi o responsável por 95.000 mortes e 2,8 milhões de anos perdidos nos Estados Unidos no período de 2011 a 2015, tendo um custo econômico de 249 bilhões de dólares. O CDC destaca também que o excesso de bebida é responsável por uma em cada 10 mortes em adultos de 20 a 64 anos – sendo o excesso de bebida definido por consumo de mais de 4 drinques em uma única ocasião por uma mulher (5 para homens) ou mais de 8 drinques por semana para mulheres (15 por semana para homens), onde um drink é equivalente a 14 gramas de álcool. Além disso, o CDC traz uma lista de diversos riscos associados ao consumo excessivo de álcool. No curto prazo, muitos deles são resultantes de consumo de grandes

quantidades em uma única ocasião (*binge*), como por exemplo, os danos físicos (acidente de carro, afogamento, queimaduras, etc), ações violentas incluindo homicídio, suicídio e estupro; enquanto no longo prazo, pode-se observar relação com a hipertensão arterial sistêmica, infarto, acidente vascular cerebral, problemas digestivos, enfraquecimento do sistema imune, problemas de memória e de saúde mental, em particular a depressão e a ansiedade. Em particular em relação à hipertensão arterial, a Diretriz Brasileira de Hipertensão (2020) acrescenta que por se tratar de uma doença assintomática e ter um perfil de evolução com alteração (estruturais ou funcionais) em diversos órgãos alvo, tais como coração, rins, vasos e cérebro e, portanto, com correlação importante com as doenças cardiovasculares, doença renal crônica e morte prematura. Essa diretriz reitera ainda que os betabloqueadores, medicações com relevância no tratamento da doença, têm efeitos adversos que incluem a depressão, astenia e disfunção sexual. Outra comorbidade silenciosa e de grande relevância é o diabetes. A Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019) mostra que a depressão é o transtorno de maior prevalência em pacientes diabéticos, podendo ser de duas a três vezes maiores que aquela que se observa na população geral. Nessa diretriz ressalta-se ainda que a depressão tem um impacto considerado negativo sobre o controle metabólico. Por outro lado, um mau controle metabólico pode piorar sensivelmente o quadro de depressão, além de aumentar o risco de complicações crônicas. Como a maioria dos pacientes é assintomática, os autores da diretriz reiteram que na maioria dos casos os pacientes não apresentam sintomas e o diagnóstico é geralmente feito por exames laboratoriais, como a glicemia em jejum, o teste oral de tolerância à glicose e a dosagem da hemoglobina glicada. Eles acrescentam ainda que um paciente diabético tratado de depressão reduz de maneira significativa problemas importantes, como a baixa adesão ao tratamento, o sedentarismo, o isolamento social, o ganho de peso e o baixo autocuidado. No tocante ao sedentarismo, Booth et al (2012) destacam que o sedentarismo é a principal causa de doenças crônicas. Eles ressaltam que a inatividade física é correlacionada positivamente com a depressão e a ansiedade e que a atividade física pode prevenir de 20 a 30% dos casos de depressão. A OMS destaca ainda com relação a esse tema, que o sedentarismo é responsável por cerca de 2 milhões de mortes por ano no mundo, uma vez que é responsável por aumentar todas as causas de mortalidade, dobrar o risco de doença cardiovascular, diabetes e obesidade e ainda aumentar de modo considerável outros riscos, tais como, de câncer de cólon, de hipertensão arterial, de osteoporose, de dislipidemia, de ansiedade e também de depressão. A recomendação dessa instituição é de pelo menos 30 minutos de atividade física diária. Com relação à dislipidemia (alterações nos níveis de colesterol e/ou triglicerídeos), o trabalho de Nobis et al (2020) traz diversos marcadores

biológicos associados à depressão, como por exemplo, neurotransmissores (como o glutamato, o GABA e a serotonina), hormônios (como o cortisol, e os hormônios tireoidianos), fatores de crescimento (como o IGF-1 e o VEGF), inflamatórios (IL-6, TNF-alfa), dentre outros. Um ponto importante é que o colesterol total, o HDL e o LDL também têm papel importante como marcadores na depressão. A diminuição do colesterol total, o aumento do LDL e a diminuição da razão LDL/HDL seria segundo os autores, altamente sugestiva de depressão, uma vez que conduz a ativação imunológica; em particular, uma queda do LDL pode ser capaz de prever um início de depressão em pacientes idosos.

Sobre o uso de drogas ilícitas, o *National Institutes of Health* destaca que a drogadição está associada a diversas doenças, tais como, o acidente vascular cerebral, a doenças cardíacas, neoplasias e doenças mentais. Em particular, existe uma associação entre o uso de drogas e doenças como a esquizofrenia, a ansiedade e a depressão. Há ainda um risco maior de diversas infecções, como por exemplo, o HIV, a hepatite C, a endocardite e a celulite. Além disso, conforme destacado pela *Mayo Clinic*, alguns pacientes, após uso de algumas drogas, como metanfetamina, cocaína e outros estimulantes, podem apresentar sintomas de depressão após os efeitos da droga desaparecerem.

Outra variável de relevância e com efeito direto na depressão e no suicídio é o abuso na infância (Bertule, Sebre e Kolesovs, 2021). Chang *et al.* avaliaram 4034 alunos, 58,1% meninos e 41,9 % meninas, com média de idade de 20,4 anos (desvio padrão = 1,4). Os resultados obtidos indicaram: a) uma associação positiva entre abuso/negligência na infância e depressão; b) uma associação negativa entre resiliência psicológica e depressão; c) uma associação negativa entre abuso/negligência na infância e depressão. Os coeficientes de correlação em cada uma das três situações foram, respectivamente, 0,251, -0,477 e -0,196 (p-valor < 0,001) (Chang *et al.*, 2021).

#### **1.4. Atenção primária em saúde e depressão**

Esse trabalho foi realizado no âmbito da atenção primária em saúde, também chamada atenção básica. Dessa forma, esse capítulo traz uma contextualização do tema. A Portaria 2436 do Ministério da Saúde, publicada em 2017 estabeleceu importantes diretrizes para a organização da atenção primária no Brasil. Nesse documento, a atenção primária foi definida no seu artigo segundo como “o conjunto de ações de saúde individuais, familiares e coletivas que envolvem promoção, prevenção, proteção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos, cuidados paliativos e vigilância em saúde, desenvolvida por meio de práticas de

*cuidado integrado e gestão qualificada, realizada com equipe multiprofissional e dirigida à população em território definido, sobre as quais as equipes assumem responsabilidade sanitária*". Esta Portaria destaca ainda que os princípios norteadores da atenção primária são a universalidade, equidade e integralidade e as diretrizes incluem a regionalização e hierarquização, a territorialização e adstrição, o cuidado centrado na pessoa e a resolutividade. A Secretaria de Atenção Primária a Saúde (SAPS), órgão do Ministério da Saúde, acrescenta que a atenção básica é a principal porta de acesso ao Sistema Único de Saúde no Brasil, funcionando como filtro que é capaz de promover a organização dos fluxos de serviços de saúde no país do mais simples ao mais complexo. Além disso, segundo a SAPS esse processo exige a adoção de diversas estratégias interconectadas, como por exemplo: a Estratégia de Saúde da Família, que provê serviços às comunidades por intermédio das Unidades de Saúde da Família; a Carteira de Serviços da Atenção Primária em Saúde (CASAPS), que tem por objetivo auxiliar os gestores municipais no tocante ao processo de tomada de decisões; e os Programas Saúde na Hora (extensão do horário de atendimento das Unidades Básicas de Saúde), Médicos pelo Brasil (visando ampliar os serviços médicos em locais de maior carência) e Previne Brasil, voltado para construção de um modelo de financiamento que favoreça o acesso aos serviços da atenção primária no Brasil.

Nesse contexto, a atenção básica é um pilar fundamental para detecção e tratamento de diversas doenças, principalmente em relação às questões de saúde mental. O trabalho de Portugal *et al.* (2016), por exemplo, investigou pacientes da atenção primária do Rio de Janeiro e São Paulo com relação à qualidade de vida e associações com eventos produtores de estresse e saúde mental. Os autores concluíram que nessa população o transtorno mental é uma variável importante e que se associa a qualidade de vida, sendo a ansiedade e depressão, as comorbidades e os problemas financeiros os atributos de maior impacto no desfecho.

Em relação ao rastreio da depressão na atenção primária, Constantini *et al.* (2021) destacam que o PHQ-9 (realizado em dos estágios) tem sido identificado como uma das ferramentas mais confiáveis no processo de triagem de pacientes com depressão na atenção primária. Dessa forma, eles realizaram uma revisão sistemática para avaliar a evidência disponível em relação a essa ferramenta. Os autores fizeram uma busca em diversas bases de dados (MedLine, Embase, PsyInfo, CINAHAL e Cochrane) a respeito do uso desse questionário em pacientes com idade superior a 12 anos no período de 1995 a 2018, tendo sido incluídos no estudo 42 trabalhos. Os resultados obtidos chamam bastante atenção: a maior parte dos estudos é transversal (40,95 %) e foi realizada em países desenvolvidos (27,71 %). Além disso, a sensibilidade da ferramenta oscilou de 37 % a 98 %, enquanto a

especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo variaram, respectivamente, de 0,42 a 0,99, de 0,09 a 0,92 e de 0,8 a 1. Os autores aduzem como limitações a carência de estudos longitudinais, o uso de amostras com baixo número de pacientes bem como a heterogeneidade observada nas configurações das unidades de atenção primária, características essas que contribuem de forma negativa no tocante à generalização dos resultados. Apesar disso, os autores recomendam o uso do PHQ-9 como ferramenta de triagem da depressão. Gonçalves *et al.* (2018) estudaram a prevalência da depressão em mulheres (usando o PHQ-9) com idade de 20 a 59 anos atendidas pela Estratégia de Saúde da Família em Juiz de Fora. Eles concluíram que a prevalência da depressão foi de 19,7 %, bem próximo da estimativa para o Brasil que é de 17 %. Os autores acrescentam que a depressão é subdiagnosticada no país e que não existe uma rotina adequada de inclusão de instrumentos de rastreio na atenção primária, tendo como potenciais explicadores desse panorama a falta de capacitação dos profissionais, o tempo reduzido das consultas médicas, o preconceito, a falta de crença no tocante ao tratamento, um foco exclusivo na queixa do paciente desprezando o seu contexto de vida e a ausência de articulação eficaz entre os serviços de saúde e os serviços especializados em doenças de saúde mental. Por outro lado, a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) destaca que a atenção primária pode atender de 80 a 90 % das necessidades de um indivíduo ao longo de sua vida e reitera que um sistema de saúde calcado em uma atenção básica fortalecida alcança melhores resultados, diminui custos e gera maior qualidade de atendimento quando se compara com outros modelos. Isso traz, seguramente, como corolário a necessidade de enfrentar diversos desafios, como os apontados na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde e que avaliou dados de uma amostra contendo 109.000 domicílios. Conforme se visualiza na Figura 8, o percentual de indivíduos que utilizaram algum serviço da atenção básica voltado para o atendimento nos 6 meses que antecederam a realização da PNS foi de 15,3 %. Esse valor é inferior apenas à demanda para atendimento de hipertensão (39,2 %) e diabetes (15,9 %). Vale destacar que em termos absolutos, o IBGE acrescenta que o número de atendimento nos 6 meses que antecederam a pesquisa foi de 17,3 milhões de pessoas.

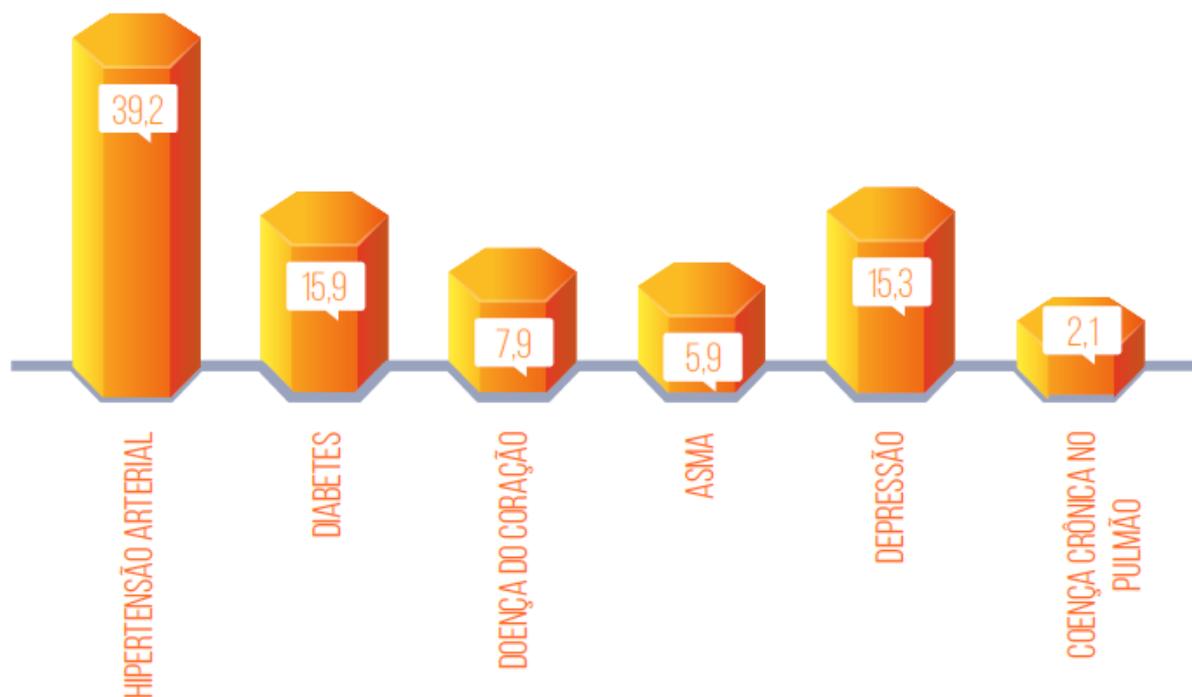


Figura 8 – Percentual das pessoas com 18 anos ou mais de idade que utilizaram algum serviço da Atenção Primária de Saúde, nos últimos seis meses antes da data da entrevista, segundo morbidade referida - Brasil - 2019

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional de Saúde, 2019.

O IBGE também utilizou na PNS o Escore Geral da Atenção Primária visando avaliar a qualidade dos serviços prestados na atenção primária. Ele varia de 0 a 10 e tem como ponto de corte o valor de 6,6, que indica excelência no tocante à qualidade. Nesse contexto, na Figura 9 exibem-se os valores desse escore para as doenças hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doenças cardíacas, asma, depressão e doença no pulmão. Note-se que todas apresentaram escore inferior a 6,6. Além disso, a depressão apresentou escore de 6,1, sendo este o menor dentre as morbidades avaliadas. Nesse contexto, vale destacar o trabalho de Tasca *et al.* (2020) que realizaram um estudo qualitativo com 18 especialistas que responderam um questionário aberto com 20 perguntas *online*. Esses dados permitiram que se construísse um conjunto de recomendações para a atenção primária no Brasil. Algumas recomendações dos autores a serem destacadas são: a informatização das UBS; a disponibilização de registro eletrônico de qualidade que integre informações tanto do serviço público quanto privado sem barreiras informacionais; desenvolvimento de um sistema de regulação que seja pautado no uso das Tecnologias de Informação e Comunicação bem como

em protocolos clínicos que fomentem adequadamente o processo de regulação garantindo a eficiência tanto da referência quanto da contra-referência; aumento do financiamento disponível para a atenção primária; garantia de infraestrutura tanto física quanto tecnológica, visando prover insumos de maneira adequada para o funcionamento das UBS; provimento de estratégias que valorizem e defendam o fortalecimento da atenção básica, o que certamente inclui ações de produção e divulgação do conhecimento científico bem como de experiências com caráter inovador.

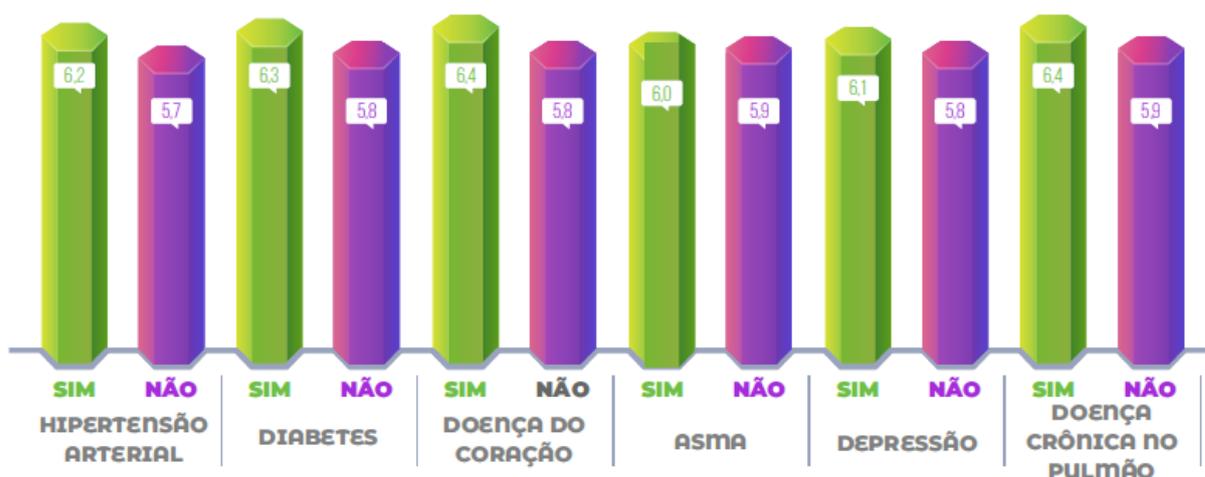


Figura 9 – Escore Geral da Atenção Primária à Saúde (0 a 10) por declaração ou não de morbidade referida - Brasil - 2019

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional de Saúde, 2019.

## 1.5. Telemedicina

A Declaração de Tel Aviv de 1999 representa um marco na telemedicina mundial uma vez que dispôs sobre responsabilidades e normas éticas a respeito do tema. O Conselho Federal de Medicina, já em 2002, publicou legislação específica sobre o tema - a Resolução 1643/2002 foi bastante inovadora. Em seu artigo segundo ela reiterava a necessidade de infraestrutura adequada para a prestação desse tipo de serviço bem como a questão da responsabilidade, a qual devia ser do médico assistente sendo que em caso de dano, os demais envolvidos teriam responsabilidade solidária na proporção de sua contribuição para o dano (artigo 5). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ao longo desse período, foram surgindo novas terminologias como a telessaúde, mais ampla e que contempla não só o

médico, mas também outros profissionais de saúde e o *mobile health* (m-health) centrada no uso desse tipo de tecnologia para a saúde. A OMS acrescenta que o termo saúde digital é mais abrangente e inclui áreas emergentes como a genômica, *BIG DATA* e a Inteligência Artificial. Em 2018, o CFM publicou a Resolução 2227, que revogava a resolução anterior e trazia diversas mudanças a respeito da prática da telemedicina, em particular a possibilidade do atendimento por teleconsulta. Entretanto, após diversas polêmicas essa resolução foi revogada por meio da Resolução 2218/2019 do CFM. O surgimento da pandemia por COVID-19 mudou radicalmente esse panorama. A teleconsulta passou a ser uma necessidade diante de um país continental com escassez de leitos e dificuldades econômicas diversas. O resultado foi a publicação da Portaria 467 em março de 2020 dispondo em caráter temporário e em regime de exceção sobre as ações da telemedicina e da Lei 13.989 em abril de 2020 sobre o uso da telemedicina durante a pandemia por SARS-CoV-2.

Nesse contexto, o atendimento por telemedicina envolve um aparato adequado tanto do ponto de vista de infraestrutura quanto de capital humano. A teleconsulta, por exemplo, deve ser precedida da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contendo os detalhes sobre o atendimento bem como explicações sobre suas limitações, como a ausência de exame físico convencional. As informações dos pacientes devem ser registradas em prontuário eletrônico e o médico deve possuir assinatura digital para a prescrição de medicações, liberação de dispensas médicas, dentre outros. Em particular, preocupações com relação à segurança e proteção dos dados dos pacientes são fundamentais. A entrada em vigor da Lei nº 13.853/ 2019, chamada de Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), trouxe um grande avanço nessa direção. A legislação define que o tratamento de dados – definido em seu artigo quinto inciso décimo como: “*toda operação realizada com dados pessoais, como as que se referem à coleta, produção, recepção, classificação, utilização, acesso, reprodução, transmissão, distribuição, processamento, arquivamento, armazenamento, eliminação, avaliação ou controle da informação, modificação, comunicação, transferência, difusão ou extração*” – só pode ser realizada como consentimento do titular dos dados ou em situações específicas definidas no artigo sétimo. Além disso, se os dados forem considerados sensíveis – “*dado pessoal sobre origem racial ou étnica, convicção religiosa, opinião política, filiação a sindicato ou a organização de caráter religioso, filosófico ou político, dado referente à saúde ou à vida sexual, dado genético ou biométrico, quando vinculado a uma pessoa natural*” o consentimento nos termos do artigo 11 deve ser do titular ou responsável legal de forma destacada e específica e com finalidade específica, salvo as exceções elencadas no referido artigo. As infrações da LGPD podem levar o infrator ao recebimento de advertência

até multas de elevado valor, podendo chegar a 2 % do faturamento da empresa e limitado a 50 milhões de reais (artigo 52). A legislação destaca ainda a importância da anonimização dos dados, sempre que possível, no tocante à pesquisa, visando não identificar os partícipes e também reitera o direito do paciente de ter seus dados excluídos da base de dados caso seja de sua vontade (direito de ser esquecido), exceto em situações específicas previstas na lei.

Apesar de diversas experiências no uso da telemedicina durante o período de pandemia, ainda não se tem estudos sobre seu uso no tocante à depressão nesse período de pandemia. Entretanto, há um estudo que aponta ser esse um bom caminho a ser trilhado. O trabalho de Hanach *et al.* (2020) estudou um tipo específico de depressão que ocorre em mulheres após o nascimento de seus filhos, chamada depressão pós-parto. De acordo como os autores, trata-se de uma condição bastante prevalente na sociedade contemporânea que possui tratamento, mas que diversas mulheres ainda não têm acesso em função de obstáculos como a preocupação com os cuidados do bebê, tempo e restrições financeiras. Eles acrescentam que a telemedicina é uma ferramenta de grande valia, nesse contexto, e realizaram uma revisão sistemática seguida de metanálise sobre o tema em mulheres sem história prévia de doença de saúde mental. Essa análise incluiu 10 estudos com um total de 2366 participantes com abordagens *web-based* e por meio de contato telefônico (*phone-based*). A conclusão obtida pelos autores foi que a telemedicina é, de fato, promissora no tocante à melhoria da depressão pós-parto e que se fazem necessários estudos de maior qualidade, visando o estabelecimento de melhores evidências em relação à estrutura, conteúdo e fornecimento dos serviços (Hanach *et al.*, 2020). A extensão desses resultados para pacientes com depressão não é imediata, mas revela o potencial destacado anteriormente.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O uso de modelos de AM relacionado à depressão é relativamente recente. Entretanto, diversas aplicações de sucesso estão disponíveis e o potencial de aplicação é enorme. Nessa seção, são apresentados alguns trabalhos nessa linha.

Zhang *et al.* (2020) utilizaram características clínicas relacionadas à história de saúde mental, à presença de comorbidades, as medicações utilizadas e características demográficas de um conjunto de 69169 mulheres visando avaliar o desempenho de 5 modelos de AM, a saber, *Random Forest* (RF), *Decision Tree* (DT), *Extreme Gradient Boosting* (XGboost), *Regularized Logistic Regression* (RLR) e *Multilayer Perceptron* (MLP), no tocante à predição de depressão pós-parto. O desempenho dos modelos foi avaliado em dois locais diferentes (chamados de desenvolvimento e validação). A RLR teve o melhor desempenho quando alimentada com dados obtidos até o nascimento do bebê. A área abaixo da curva de operação característica do receptor (AUC) em cada local foi de 0,937 e 0,886, respectivamente. Os autores reiteram que esses modelos podem contribuir para facilitar a prevenção e intervenção precoce (e oportuna) e conseqüentemente reduzir os desfechos negativos associados, bem como o gasto econômico.

Smith *et al.* (2019) avaliaram se era possível detectar o início de um quadro depressivo ou um aumento da severidade da depressão a partir do padrão vocal dos pacientes. A avaliação da severidade da depressão foi realizada a partir de um questionário de 9 itens chamado *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9). Foram recrutados 46 adultos (10 homens e 36 mulheres) com idades oscilando entre 66 e 93 anos durante um período de 6 meses. Foi utilizado um modelo de AM chamado *Support Vector Machine* (SVM), que previu de maneira acurada escores altos e baixos de depressão (entre 86% e 92% das vezes). Os autores destacam que a importância clínica do trabalho está centrada no risco de depressão em pacientes idosos bem como a promoção de bem-estar e qualidade de vida para esses pacientes. Eles ressaltam que o uso de tecnologias inovadoras, como a identificação dos padrões vocais, contribui para a identificação precoce da doença bem como o início do tratamento, o que pode ajudar para evitar a chamada espiral descendente de incapacidade.

Mahendran *et al.* (2019) avaliaram o uso de questionários (*Hamilton Depression Rating Scale*) e de informações obtidas através de um *smartwatch* para predizer depressão. Foram utilizados dados obtidos de 450 indivíduos recrutados para o estudo e 35 variáveis, para as quais se realizou um processo de seleção de atributos. Os modelos de AM testados

foram RF, LR e uma combinação entre RF e LR. Esse modelo combinado apresentou melhor desempenho que os demais: a AUC foi de 0,9976, a acurácia foi de 0,9901 e a sensibilidade foi de 0,9840. Os autores ressaltam que utilizaram apenas informações do sensor do *smartwatch* relativas ao acelerômetro (movimento e orientação) e que o uso das informações do sensor de giroscopia (orientação e velocidade angular) também seria de grande valia em trabalhos dessa natureza.

Bhak *et al.* (2019) avaliaram informações ômicas coletadas do sangue periférico, a saber o metiloma e transcriptoma, para predizer o risco de depressão e suicídio de um paciente. Esses dados foram obtidos de três grupos de pacientes: 56 que tentaram suicídio, 39 com depressão e 87 pacientes no grupo controle. O modelo de AM utilizado foi o RF. A acurácia obtida foi: de 92,6% no tocante à distinção entre pacientes que tentaram de suicídio e pacientes com depressão; de 87,3% quando se trata de distinguir pacientes com depressão maior de pacientes sem esse diagnóstico (controle); e de 86,7% com relação à distinção entre pacientes que tentaram suicídio do grupo controle.

Mumtaza e Qayyum (2019) utilizaram Redes Neurais Convolucionais para analisar dados dos eletroencefalogramas de 33 pacientes com depressão (unipolar) e 30 pacientes saudáveis (controles). A acurácia, precisão e sensibilidade obtidas pelo modelo foram, respectivamente de 98,32 %, 99,78 % e 98,34 %. Os autores pontuam que esses modelos são de grande valia para o diagnóstico e têm a vantagem de fornecer uma solução mais barata do que outras modalidades mais caras e não portáteis, tais como a magnetoencefalograma e ressonância magnética funcional.

Xu *et al.* (2019) fizeram uso de dados de um estudo de 22 anos ocorrido no período de 1992 a 2014. Foram analisadas informações de 2000 pacientes idosos obtidas no estudo *Health and Retirement* da Universidade de Michigan, que inclui uma riqueza de informações dos pacientes, como informações demográficas, relativas à renda, ativos, cognição, estrutura familiar, gastos em saúde, emprego, dentre outras. O objetivo é predizer a presença de desordens depressivas em pacientes idosos. O modelo de AM utilizado foi o de Redes Neurais Recorrentes. A AUC foi de 0,873. Os autores argumentam que o sucesso do modelo indica a possibilidade de seu uso por médicos e profissionais de saúde visando detectar sinais da doença em seu estágio inicial, o que favorece o desenvolvimento de ações no tocante à educação em saúde bem como intervenções preventivas e cuidados precoces para os pacientes.

Buyn *et al.* (2019) utilizaram a variabilidade da frequência cardíaca para detecção de depressão. Foram selecionados 37 pacientes com a doença e 41 controles para os quais 20

atributos distintos – que incluem a média dos intervalos entre duas ondas R (chamado de intervalo RR) no eletrocardiograma, o desvio padrão dos intervalos RR e o percentual de intervalos RR diferindo mais de 50 ms – foram coletados em 5 fases diferentes, gerando um total de 100 atributos para o qual foi procedido um processo de eliminação recursiva de atributos. Foi utilizado o processo de treinamento *leave-one-out*, que é um caso particular da validação cruzada, contendo apenas uma amostra no conjunto de teste e as demais no conjunto de treinamento. O algoritmo utilizado foi o SVM, tendo sido obtido 74,4 % de acurácia, 73 % de sensibilidade e 75,6 % de especificidade.

Rosellini *et al.* (2019) analisaram dados de um estudo longitudinal com 34653 adultos americanos cujo foco era no uso de substâncias, mas que também teve uma avaliação de transtornos mentais de início na idade adulta, a saber, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, fobia social, depressão e mania. Os autores fizeram uso de 213 atributos que incluíram dados sociodemográficos, informações sobre problemas de saúde e sintomas, traços pessoais, eventos estressantes ao longo da vida, exposição a traumas e adversidades na infância e história familiar. Além disso, foram utilizados 9 modelos de AM, cuja combinação gerou um novo classificador (*super learner*). Os resultados obtidos, após a realização da validação cruzada (10-fold), indicaram uma AUC de 0,8, 0,78, 0,79, 0,76 e 0,83, respectivamente para os diagnósticos de transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, fobia social, depressão e mania.

Rajpurkar *et al.* (2020) utilizaram *Gradient Boosting* (GB) para avaliar se haveria melhora dos sintomas depressivos após uso de antidepressivos. Trata-se de um estudo que foi parte de um estudo maior prospectivo e randomizado conduzido em 20 locais distintos em 5 países e que incluiu 518 pacientes adultos. Os atributos utilizados na análise foram os sintomas (escores de sintomas) antes do tratamento e medidas eletroencefalográficas. Os resultados obtidos após a realização do processo de validação cruzada (5-fold) indicaram uma AUC maior ou igual a 0,8 em 12 dos 21 sintomas avaliados pelo médico.

Vitinius *et al.* (2019) estudaram um grupo bem específico de pacientes: aqueles com doença arterial coronariana (DAC). O objetivo foi identificar preditores sociodemográficos e somáticos de depressão em pacientes com DAC. O trabalho fez uso do *Anxiety and Depression Scale* (HADS) e de 141 atributos sociodemográfico que foi aplicado a um conjunto de 570 pacientes. Um modelo linear generalizado com regularização lasso foi utilizado para avaliar a associação multivariada. Os resultados obtidos indicaram que variáveis como a idade avançada e elevada variabilidade da frequência cardíaca estão associadas a um desfecho de depressão. Por outro lado, a presença de hiperuricemia, de

hipertrigliceridemia, o uso de hormônio tireoidiano, de drogas antidiabéticas, de betabloqueadores e analgésicos estão associadas a um efeito adverso na HADS.

Chekroud *et al.* (2016) utilizaram *Gradient Boosting* para avaliar se pacientes teriam remissão de sua sintomatologia após a administração de citalopram por 12 semanas. Eles utilizaram dados do ensaio clínico *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR\*D) que permitiu o treinamento do modelo com informações de 1949 pacientes. A validação externa foi realizada com dados de 425 pacientes participantes do ensaio clínico *Combining Medications to Enhance Depression Outcome* (COMED). Foram identificadas 25 variáveis de interesse dentre um conjunto de 164 variáveis, que incluem dados sociodemográficos, itens diagnósticos tendo como base o DSM-IV, presença de transtornos alimentares, uso prévio de antidepressivos, quantidade e idade de início dos episódios de depressão e os 100 primeiros itens do questionário *Psychiatric Diagnostic Symptom Questionnaire*. Após realização do processo de validação cruzada (10-fold), foi obtida uma acurácia de 65 %, AUC de 0,7, sensibilidade de 63 % e especificidade de 66 %. Os autores argumentam que os resultados obtidos são substancialmente melhores que os *benchmarks* conhecidos e que a predição clínica de respondedores ao tratamento é tipicamente pobre. Em um estudo parecido com uma amostra menor, Zilcha-Mano *et al.* (2018) analisaram dados de 175 pacientes com mais de 75 anos, que foram divididos em dois grupos (placebo e intervenção), visando avaliar a resposta ao citalopram e ao placebo. Os dados utilizados na análise incluíram gênero, tempo de duração da depressão, anos de educação (escolaridade), e informações de questionários como o *Mini-Mental State Exam* e *Hamilton Rating Scale for Depression*. Foi utilizado o procedimento *leave-one-out*. Após a aplicação do *Random Forests* (RF), os autores reiteram que o grupo mais propenso a responder ao citalopram é aquele com poucos anos de educação e com depressão de longa duração (desde o primeiro episódio). Por outro lado, os mais propensos a responder ao placebo são pacientes mais educados (escolaridade > 12 anos).

Iniesta *et al.* (2016) fizeram uso de *elastic net regularized regression* para avaliar a predição de melhora e remissão de sintomas em pacientes em tratamento com escitalopram ou nortriptilina. Foram utilizados dados clínicos e demográficos de um conjunto de 793 pacientes com depressão. A AUC obtida foi de 0,63. Além disso, os autores pontuaram que sintomas como humor deprimido, perda do interesse, indecisão, pessimismo, diminuição da atividade são capazes de explicar de 5 a 10% da variância associada à melhora dos sintomas com o uso do escitalopram. Os autores acrescentam que a combinação de informações das

informações utilizadas no trabalho com dados bioquímicos, eletrofisiológicos, genéticos, de biomarcadores e neuroimagem podem aumentar a acurácia dos resultados.

Carrilo *et al.* (2018) fizeram uso de processamento de linguagem natural aplicada a análise do discurso visando avaliar quais pacientes com depressão resistentes seriam melhores respondedores da psilocibina. Os 35 pacientes participantes foram divididos em dois grupos (placebo (n = 17) e intervenção (n = 18)). Eles receberam apoio psicológico antes, durante e após o recebimento de cada dose do medicamento. Foi utilizado o procedimento de validação cruzada (7-fold). Naive Bayes (NB) foi usado como classificador e os resultados obtidos indicaram uma acurácia média de 82,85 %, precisão de 0,82, sensibilidade de 0,82 e especificidade de 0,83. Os autores reiteram que apesar dos bons resultados, a amostra pequena é um limitador que suscita a necessidade de validação em outros contextos.

Browning *et al.* (2018) utilizaram SVM para avaliar se mudanças no processamento emocional (através de reconhecimento facial) e em sintomas subjetivos poderiam ser capazes de prever a resposta clínica ao tratamento após 4 a 8 semanas de uso de antidepressivos. O antidepressivo avaliado foi o citalopram. O desempenho do algoritmo foi avaliado usando *leave-one-out* e os resultados obtidos foram validados em uma amostra independente com 239 pacientes. A acurácia obtida foi de 60%.

Guilloux *et al.* (2015) analisaram as amostras de sangue de 67 pacientes, 34 com depressão e ansiedade e 33 controles sem depressão antes e após 12 semanas de tratamento com citalopram e psicoterapia (para o grupo com depressão). Através do uso de SVM e *leave-one-out* foi possível prever, com acurácia de 79,4%, quais pacientes não teriam remissão dos sintomas a partir de informações advindas de um modelo composto por 13 genes. Além disso, foi feita uma validação em uma coorte independente com 63 pacientes com depressão, para o qual se encontrou uma acurácia de 76%, sensibilidade de 86,1% e especificidade de 59,3%. Os autores pontuam que a acurácia pode ser aumentada com a inclusão de preditores adicionais no modelo, tais como informações obtidas de escalas clínicas validadas e outras informações genéticas.

Pratap *et al.* (2019) utilizaram RF para prever (de modo prospectivo) o humor diário dos pacientes. Para tal foram utilizados dados coletados de *smartphones*, características demográficas e sintomas depressivos de 271 pacientes. RF foi capaz de classificar o estado dos pacientes após a aplicação do questionário PHQ-2 melhor que uma escolha aleatória de atributos individuais para 80,6% dos indivíduos (75 de 93). Além disso, 11 indivíduos tiveram AUC mediana maior que 0,8. Os autores concluem que os dados de *smartphones* podem não prever adequadamente o humor diário de um indivíduo, em função de variações intra e

inter-individuais no padrão de uso dos *smartphones* e nos níveis de humor diário. Além disso, eles destacam o papel de uma importante variável nesse processo, a saber, a mobilidade obtida via *Global Position System*.

Rosellini *et al.* que empregaram um conjunto de AM para prever transtornos internalizantes de início na idade adulta, a saber, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, fobia social, depressão e mania. A AUC variou de 0,76 (depressão) a 0,83 (mania) (Rosellini *et al.*, 2020). A determinação dos melhores modelos levou em consideração não apenas o valor AUC, mas também o desvio padrão percebido. Kwakernaak *et al.* utilizou RF para prever o consumo futuro de saúde mental em pacientes com psicose não afetiva. A AUC foi de 0,71. (Kwakernaak *et al.*, 2020). Por outro lado, o XGB teve a melhor precisão (79 %) em prever adolescentes coreanos de suicídio de alto risco (Jung *et al.*, 2019). O SVM foi o melhor em um estudo no qual foi usado para verificar se um resultado do tratamento com escitalopram pode ser previsto a partir de dados eletroencefalográficos em pacientes que completaram oito semanas de tratamento para depressão. Neste estudo, o SVM alcançou alta precisão (82,4 %), especificidade (79,2 %) e sensibilidade (85,5 %) (Zhdanov *et al.*, 2020).

### 3. ALGORITMOS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA(AM)

No âmbito desse trabalho, foram utilizados oito modelos de AM distintos, a saber, *Logistic Regression* (LR), *K-Nearest Neighbors* (KNN), *Classification And Regression Trees* (CART), *AdaBoost* (AB), *Gradient Boosting* (GB), *Extreme Gradient Boosting* (XGB), *CatBoost* (CAT), *Random Forest* (RF) e *Support Vector Machine* (SVM), os quais são descritos nesse capítulo:

a) *K-Nearest Neighbors* (KNN):

O KNN tem suas origens na década de 50 com os trabalhos seminais de Evelyn Fix e JL Hodges Jr (Fix e Hodges 1951; Fix e Hodges 1952). Trata-se de um método simples e fundamental para problemas de classificação que associa a uma determinada amostra  $x$ , o rótulo mais frequentemente representado dentre as  $k$  amostras mais próximas de  $x$  (Parvin *et al.*, 2008). Na Figura 10 exemplifica-se a aplicação dessa ideia: o conjunto de dados assume dois rótulos distintos (amarelo e vermelho) (A). Uma nova amostra não pertencente ao banco de dados (azul) deve ser classificada em função de seus vizinhos mais próximos (B). Se  $k = 1$ , por exemplo, a amostra a ser classificada deve receber a mesma atribuição de seu vizinho mais próximo (amarelo) (C) e se  $k = 3$ , deve-se considerar os três vizinhos mais próximos para proceder a classificação (D).

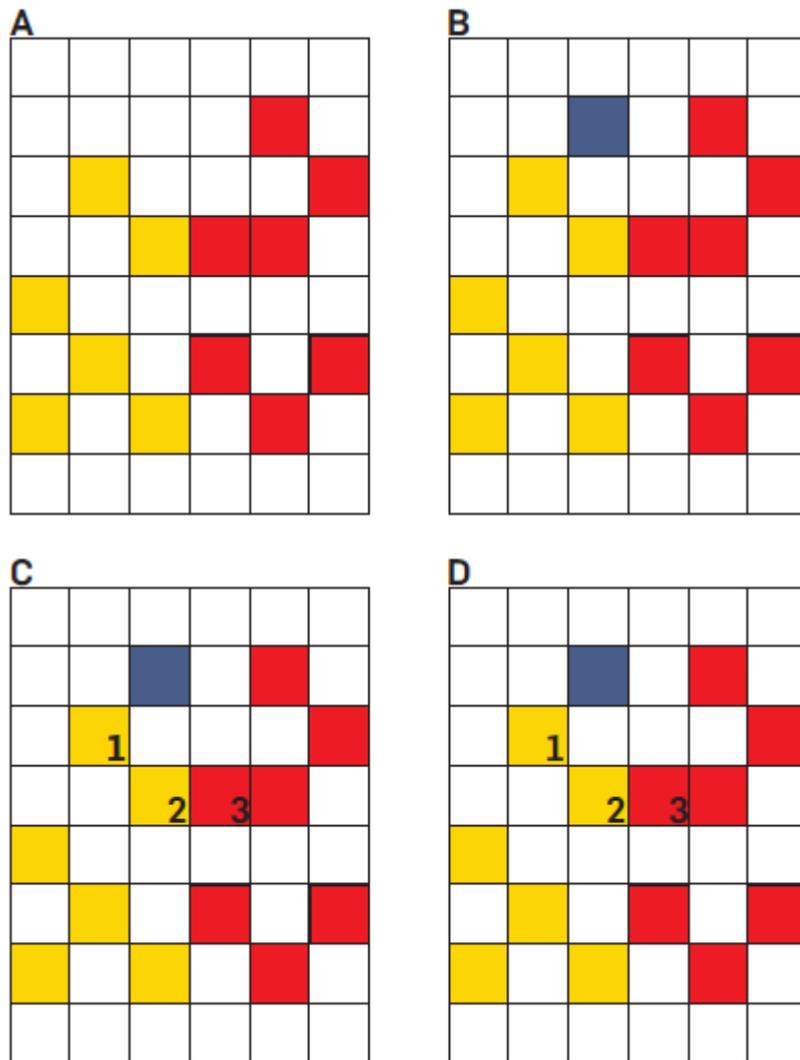


Figura 10 – Exemplificação do KNN para  $k = 1$  e  $k = 3$ .

Nota: Em A tem-se o banco de dados inicial. Em B uma amostra arbitrária é selecionada como exemplo (azul). Em C e D exibe-se os 1 e 3 vizinhos mais próximos dessa amostra. Para efeito de predição, a amostra azul terá rótulo amarelo tanto se considerado o vizinho mais próximo quanto os três vizinhos mais próximos.

Vale destacar que a noção de proximidade é baseada no conceito de distância. Existem diversas formas de calcular as distâncias entre as amostras, sendo a mais comum a distância euclidiana. Se uma amostra  $x$  possui valores  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$  para seus  $n$  atributos e uma amostra  $y$  possui valores  $y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$ , então a distância euclidiana  $d(x, y)$  entre essas amostras é dada por:

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

O KNN tem como vantagens, além da simplicidade, a robustez em caso de ruído nos dados de treinamento e efetividade quando o conjunto de dados é grande, mas também como desvantagens o custo computacional elevado e alta ocupação de memória - devido a sua necessidade de calcular as distâncias entre todas as amostras usadas no conjunto de treinamento – bem como uma acurácia mais baixa quando o conjunto de dados é multidimensional, a necessidade de determinação do valor de k, dos melhores atributos a serem utilizados e da medida de distância mais adequada ao problema que se deseja abordar (Parvin *et al.*, 2008). O pseudocódigo do KNN é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Pseudocódigo do KNN

---

AlgoritmoKNN (k, d)

Entrada: Número de vizinhos mais próximos (k), métrica para cálculo da distância (d).

Saída: Classificação do conjunto de dados de interesse em função da proximidade

---

1. Repetir para toda amostra (i) pertencente ao conjunto de teste
  2. Calcular as distâncias entre a amostra i e as amostras pertencentes ao conjunto de treinamento usando a métrica de distância d (por exemplo, a distância euclidiana).
  3. Selecionar as k amostras com as menores distâncias da amostra i.
  4. Avaliar qual a classe (rótulo) mais comum dentre essas k classes.
  5. A amostra i será classificada como pertencente à classe definida no passo anterior.
  6. Repita os passos anteriores para uma amostra diferente de i, que ainda não tenha sido rotulada.
  7. Fim-Repetir
- Fim do Pseudocódigo.
- 

b) *Logistic Regression* (LR):

O advento do uso da função logística remonta os trabalhos do francês Pierre François Verhulst em meados do século XIX (Verhulst, 1845). Para um determinado valor de x sua saída é dada por sigma de x, como se visualiza na Equação 2. Sua derivada, explicitada na Equação 3, pode ser obtida utilizando adequadamente a regra do quociente e a regra da

cadeia. Além disso, essa função tem sua imagem dentro do intervalo  $]0, 1[$ , conforme se verifica na Figura 11.

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (2)$$

$$\sigma'(x) = \sigma(x) * (1 - \sigma(x)) \quad (3)$$

O conhecimento dessa função permitiu no século a construção do modelo de regressão logística, tendo como pilar o trabalho de Berkson (Berkson, 1944). A ideia é realizar a predição, usando a Equação 4, de uma saída  $y_i$  a partir de entradas  $x_{ij}$ , que corresponde ao valor de um determinado atributo  $j$  para uma amostra  $i$ . Para tal faz-se necessário determinar o valor de um conjunto de pesos  $w_j$  a partir da resolução de um problema de otimização quadrática, que consiste na minimização da Equação 5 (Joshi, 2020).

$$y_i = \sigma \left( \sum_{i=1}^n x_{ij} w_j + w_0 \right) \quad (4)$$

$$w_{min} = \underset{w}{\operatorname{argmin}} \left\{ \sum_{i=1}^p \left( y_i - \sum_{i=1}^n x_{ij} w_j - w_0 \right)^2 \right\} \quad (5)$$

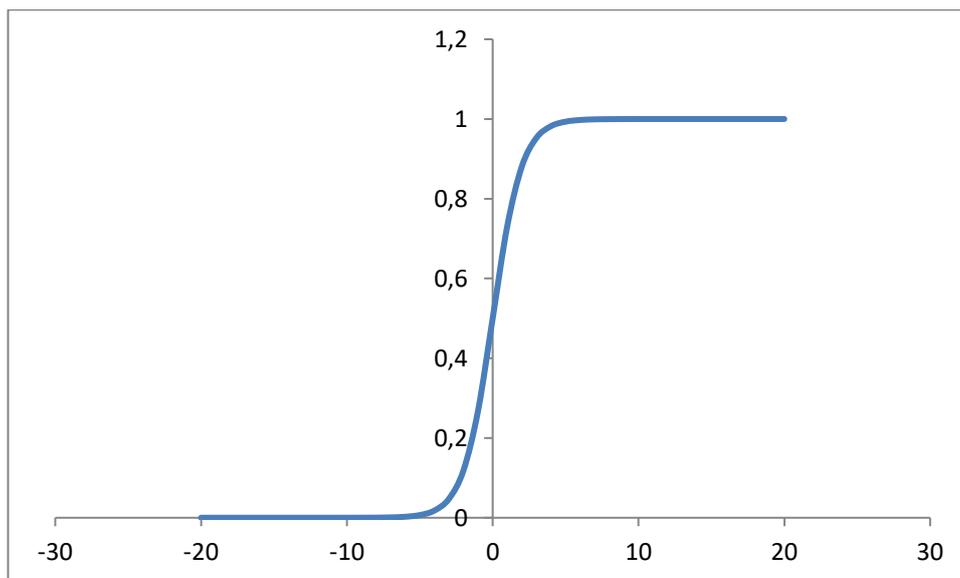


Figura 11 – Gráfico da função logística.

c) *Support Vector Machine* (SVM):

O surgimento do SVM data o ano de 1995 com a publicação do importante trabalho de Corinna Cortes e Vladimir Vapnik. Eles destacam que é um método de AM bastante útil para problemas de classificação e que conceitualmente implementa a ideia de que os vetores de entrada devem ser mapeados de modo não linear em um espaço de atributos que possui dimensão mais elevada (Cortes e Vapnik,1995). De acordo com Russell e Norvig (2020) o SVM constrói um separador que maximiza a margem, isto é, uma fronteira de decisão com a maior distância possível das amostras de treinamento considerando a construção de um hiperplano de separação linear. A Figura 12 exhibe essa situação: dentre todos os hiperplanos capazes de fazer a separação daquele conjunto de dados, o algoritmo seleciona aquele que maximiza a margem.

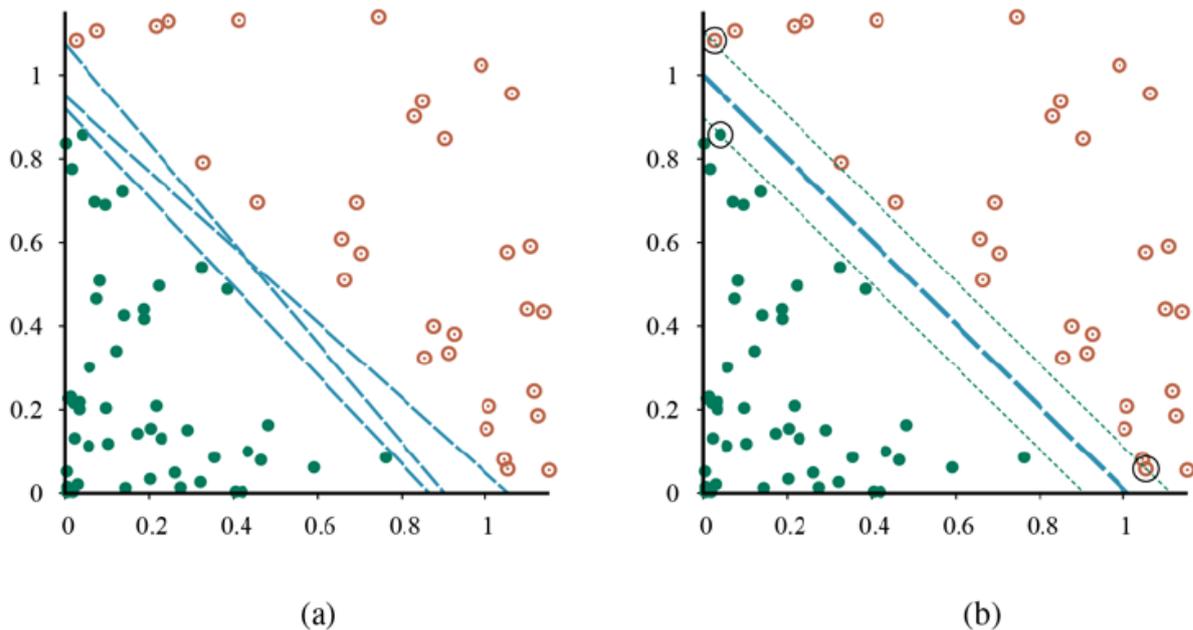


Figura 12 – Dentre infinitos possíveis (A) a escolha do SVM é pelo hiperplano que maximiza a margem (B).

(Fonte: Novig e Russel, 2020)

Cortes e Vapnik exibem em seu trabalho o processo de obtenção do hiperplano de separação, o qual é descrito aqui nas próximas linhas. Considere-se um conjunto de  $p$  amostras rotuladas  $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_p, y_p)$  onde  $y_i$  pertence a  $\{-1, 1\}$  para todo  $i$  variando de 1 a  $p$ . Essas amostras serão linearmente separáveis se existe um vetor  $w$  e um escalar  $b$  de tal forma as inequações descritas em (6) e (7) sejam satisfeitas.

$$wx_i + b \geq 1, \text{ se } y_i = 1 \quad (6)$$

$$wx_i + b \leq -1, \text{ se } y_i = -1 \quad (7)$$

As duas inequações anteriores podem ser reescritas (10), como destacado por Cortes e Vapnik (1995). Além disso, o hiperplano ótimo procurado satisfaz a Equação 11.

$$y_i(wx_i + b) \geq 1 \quad (10)$$

$$w_0x + b_0 = 0 \quad (11)$$

Esse hiperplano ótimo é tal que maximiza a margem considerando os dados usados no treinamento e é tal que determina uma direção  $w/|w|$  na qual a distância entre as projeções dos vetores de treinamento para as duas classes a serem separadas é máxima. Essa distância ótima dada pela Equação 12.

$$\rho(w_0, b_0) = \frac{2}{|w_0|} = \frac{2}{\sqrt{w_0 \cdot w_0}} \quad (12)$$

Os vetores  $x_i$  para o qual a Equação 13 é satisfeita são chamados vetores suporte.

$$y_i(wx_i + b) = 1 \quad (13)$$

Os autores pontuam que vetor  $w_0$  determina o hiperplano ótimo e pode ser escrito como uma combinação linear dos vetores de treinamento, conforme explicitado na Equação 14. Para obtenção dos valores de  $\alpha_i^0$  deve-se resolver o problema de otimização quadrática onde se deseja maximizar o valor da  $W(A)$  (Equação 15) sujeito às restrições 16 e 17, onde  $A_0^T = (\alpha_1^0, \alpha_2^0, \dots, \alpha_p^0)$ ,  $1^T = (1, 1, \dots, 1)$ ,  $Y^T = (y_1, y_2, \dots, y_p)$  e a matriz  $D$  é simétrica de ordem  $p$  obtida pela Equação 18.

$$w_0 = \sum_{i=1}^p y_i \alpha_i^0 x_i \quad (14)$$

$$W(A) = A^T 1 - \frac{1}{2} A^T D A \quad (15)$$

$$A \geq 0 \quad (16)$$

$$A^T Y = 0 \quad (17)$$

$$D_{i,j} = y_i y_j x_i x_j, \quad i, j = 1, \dots, p \quad (18)$$

c) *Classification and Regression Trees (CART)*:

Essa técnica tem seus alicerces no trabalho de Breiman *et al.* (1984). As árvores de decisão são formadas por conjuntos de vértices e arestas (grafos) que possuem como característica o fato de não possuírem ciclo e que cada vértice tem 1, 2, ou 3 arestas associadas a ele. Um vértice com apenas uma aresta é dito terminal (ou folha) enquanto o vértice com duas arestas é único e denominado nó inicial. Nas árvores de classificação os atributos são categóricos enquanto nas árvores de regressão há pelo menos um atributo contínuo. Um exemplo de árvore de decisão é dado na Figura 13. Dois pontos fundamentais nesse algoritmo guardam relação com o trabalho de Land e Doig (1960) – que propuseram o algoritmo de *branch-and-bound* para problemas de otimização inteira – e dizem respeito a como realizar o particionamento (qual o melhor atributo a ser selecionado) e como fazer a poda da árvore.

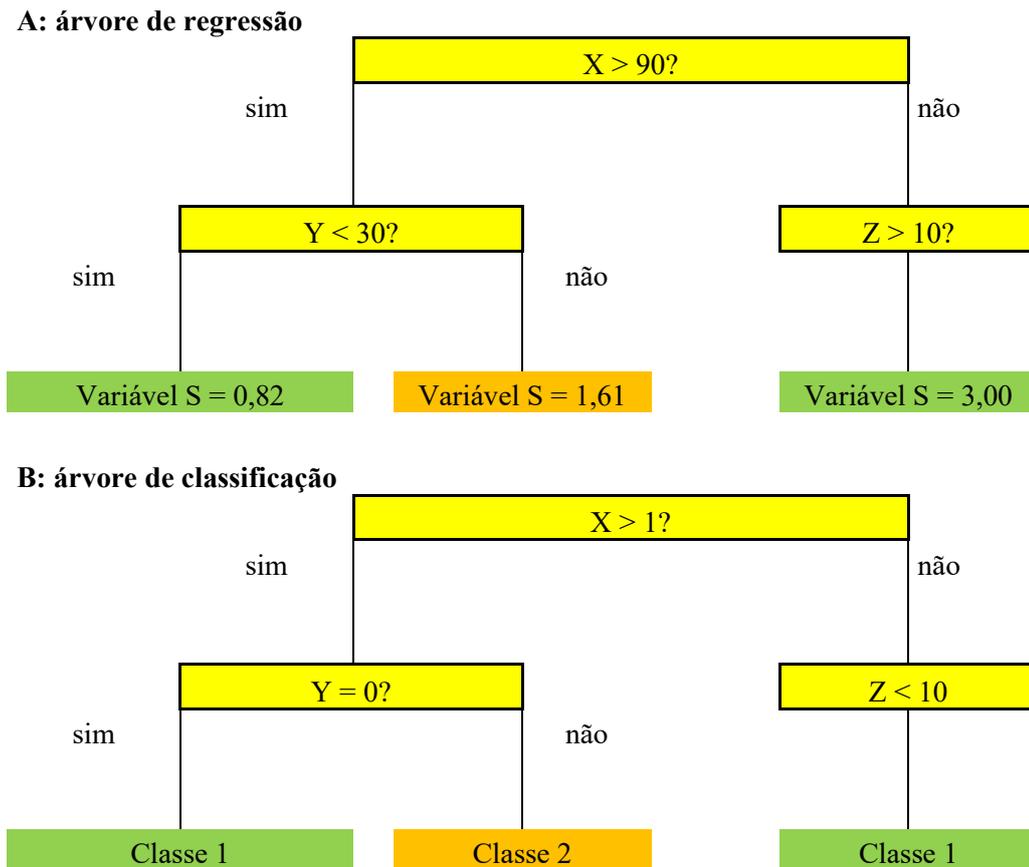


Figura 13 – Exemplo de árvore de decisão para três atributos distintos (X, Y e Z) na situação de regressão (A) e de classificação (B)

O Sklearn, baseado no trabalho de Breiman *et al.* (1984), descreve o método da seguinte forma: dado um conjunto de amostras  $x_i$  associados aos rótulos  $y_i$ . Uma partição  $\theta(j, t_m)$  consiste na seleção de um atributo  $j$  e um limiar  $t_m$  e induz a formação de dois subconjuntos distintos  $Q(\theta)_{direita}$  e  $Q(\theta)_{esquerda}$  descritos nas Equações 19 e 20. O objetivo é resolver um problema de otimização que consiste em minimizar uma função  $G$  (*impurity function*) descrita na Equação 21. Vale notar que  $n_{direita}$ ,  $n_{esquerda}$  e  $N_m$  são respectivamente, o número de amostras à direita, à esquerda e o número total de amostras no vértice  $m$ . O algoritmo é repetido em cada vértice até que o número de amostras em um vértice seja 1 ou menor que um valor mínimo pré-fixado.

$$Q(\theta)_{direita} = \{(x, y) | x_j \leq t_m\} \quad (19)$$

$$Q(\theta)_{esquerda} = \{(x, y) | x_j > t_m\} \quad (20)$$

$$G(Q, \theta) = \frac{n_{direita}}{N_m} H(Q(\theta)_{esquerda}) + \frac{n_{esquerda}}{N_m} H(Q(\theta)_{direita}) \quad (21)$$

Essa função G depende de outra função H, cuja definição depende se o problema é de classificação ou de regressão. Em problemas de classificação as principais utilizadas são a função de Gini (Equação 22) e de entropia (Equação 23) e de enquanto em problemas de regressão o erro médio quadrático (Equação 24) e o erro médio absoluto (Equação 25).  $X_m$ ,  $p_{mk}$ ,  $y_{médio}$  e  $y_{mediano}$  representam respectivamente o conjunto de treinamento no vértice m, a proporção de observações da classe k no vértice m, a média e a mediana dos valores de  $y_i$

$$H(X_m) = \sum_k p_{mk}(1 - p_{mk}) \quad (22)$$

$$H(X_m) = - \sum_k p_{mk} \log(p_{mk}) \quad (23)$$

$$H(X_m) = \frac{1}{N_m} \sum_{i \in N_m} (y_i - y_{médio})^2 \quad (24)$$

$$H(X_m) = \frac{1}{N_m} \sum_{i \in N_m} |y_i - y_{mediano}| \quad (25)$$

d) *Random Forest* (RF):

O RF tem sua origem atrelada ao trabalho de Ho (1995). Ele ressalta que as árvores de decisão têm uma vantagem relacionada à velocidade de execução, mas precisam também ter uma boa capacidade de generalização em dados não vistos pelo modelo. Nesse contexto, o autor propõe a construção de diversos classificadores baseados em árvores de decisão que têm a capacidade de serem expandidos em termos de acurácia tanto no conjunto de treinamento quanto no conjunto de teste. Dessa forma, esse método constrói múltiplas árvores de decisão em subespaços aleatórios do espaço de atributos, de forma que as árvores geradas em diferentes subespaços sejam capazes de generalizar o processo de classificação (de modo complementar) e produzir uma classificação combinada que pode ser monotonicamente melhorada (Ho, 1995). Essa característica faz com que o método seja considerado um

algoritmo de *ensemble*, isto é trata-se de uma série de classificadores treinados individualmente para que suas previsões possam ser combinadas para classificar uma nova amostra (Opitz e Maclin, 1999). Um conceito fundamental no RF é o de *bootstrap aggregating (bagging)*. De acordo com Russell e Norvig (2020), o *bagging* consiste na geração de  $K$  conjuntos distintos de treinamento (com reposição das amostras) a partir de  $N$  amostras originais do conjunto de treinamento, isto é, são selecionadas de maneira aleatória  $N$  amostras do conjunto de treinamento de modo que o algoritmo de AM ao ser executado permita a geração de uma hipótese. A Figura 14 exemplifica o *bagging* com a geração de seis ( $K$ ) subconjuntos com 3 ( $N$ ) amostras cada a partir de um conjunto contendo 13 amostras.

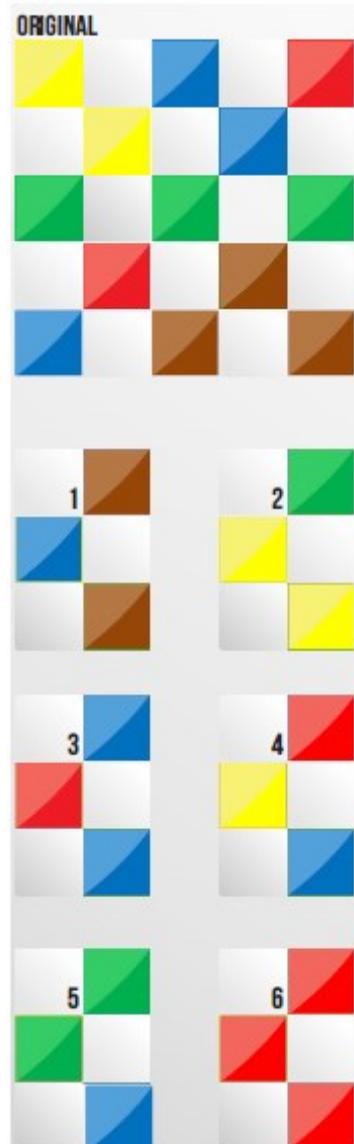


Figura 14 – Exemplo de bagging considerando um total de 13 amostras no conjunto de treinamento que permitiram a geração de 6 subconjuntos com 3 amostras cada

O algoritmo de RF é executado  $B$  vezes (para cada novo conjunto formado), o que permite a geração de  $B$  diferentes hipóteses. A combinação dessas hipóteses permite inferir o resultado de uma nova entrada tomando como base o voto da maioria em problemas de classificação e o valor médio dessa maioria em caso de problemas de regressão. Um pseudocódigo do RF, baseado no trabalho de Hastie *et al.*, 2008, é exibido na Tabela 2.

Tabela 2 – Pseudocódigo do RF  
(Hastie *et al.*, 2008)

---

AlgoritmoRF (B, N,  $n_{min}$ )

Entrada: Número de subconjuntos (B), número de elementos de cada conjunto (N), tamanho mínimo de nó ( $n_{min}$ ).

Saída: Classificação do conjunto de dados de interesse em função da proximidade

---

1. Para  $b = 1, \dots, B$ :

2. Selecionar um conjunto  $Z$  com  $N$  elementos (amostra *bootstrap*) a partir do conjunto de treinamento.

3. Construir uma árvore de decisão aleatórias  $T_b$ , repetindo recursivamente os seguintes passos para cada vértice terminal da árvore até que um tamanho mínimo de nó  $n_{min}$  seja alcançado:

4. Selecionar  $m$  variáveis aleatórias de um conjunto de  $p$  variáveis.

5. Selecione a melhor variável (*split point*) dentre as  $m$  variáveis

6. Dividir o vértice em dois vértices filhos.

7. Fim-Para

8. Retorne as  $B$  árvores (a serem terem suas previsões combinadas):  $\{T_b\}_1^B$

9. Para realizar uma nova previsão usando o modelo para um ponto  $x$ :

Problemas de regressão: Calcular  $\hat{f}_{RF}^B(x) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B T_b(x)$ .

Problemas de classificação: Calcular  $\hat{C}_{RF}^B(x) = \text{maioria dos votos } \{\hat{C}_b(x)\}_1^B$ , onde  $\hat{C}_b(x)$  é a classe predita pela  $b$ -ésima árvore para o ponto  $x$ .

Fim do Pseudocódigo.

---

e) *Adaptative Boosting* (AB):

O trabalho de Freund e Shapire (1996) desenvolveu um importante algoritmo chamado *Adaptative Boosting* (AB). De acordo com os autores, esse algoritmo faz uso da técnica de *boosting*, que é capaz de melhorar o desempenho de algoritmos de aprendizado, a partir da redução de erros de classificadores ditos fracos, isto é, classificadores cujo desempenho é ligeiramente superior ao de uma adivinhação aleatória. Nesse contexto, eles pontuam que o *boosting* consiste na execução repetida desses algoritmos fracos de aprendizado em diferentes distribuições dos dados de treinamento e então, combinar os classificadores fracos produzidos em um classificador único composto e com melhor desempenho. Dessa forma, como

pontuado por Hastie *et al.* (2008), os classificadores são treinados em versões ponderadas do conjunto de dados e combinados para produzir uma predição final, como forme evidencia a Figura 15.

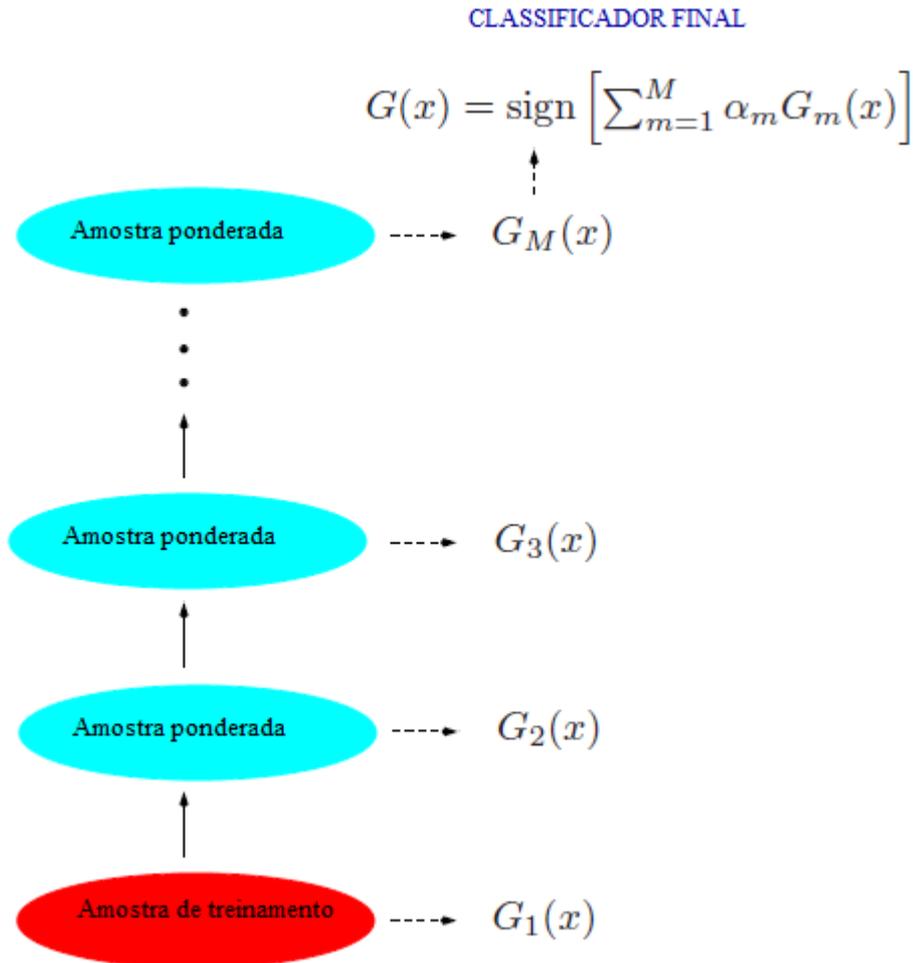


Figura 15 – *Boosting*: treinamento de classificadores em versões ponderadas do conjunto de dados para produzir um classificador combinado ao final

(Fonte: Adaptado de Hastie *et al.*, 2008)

De acordo com Hastie *et al.* (2008), dado um problema com duas saídas rotuladas de  $\{-1, \text{ e } 1\}$  tendo um vetor de variáveis predictoras  $X$ , um classificador  $G(X)$  produz uma predição dentro desse conjunto  $\{-1, 1\}$ . A taxa de erro nas amostras de treinamento é dada pela Equação 26. O cálculo dessa taxa faz uso de uma função  $I(S)$  é a função indicadora do conjunto  $S$ . O pseudocódigo do algoritmo de AB, baseado em Hastie *et al.* (2008), é descrito na Tabela 3.

$$erro = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I(y_i \neq G(x_i)) \quad (26)$$

Tabela 3 – Pseudocódigo do AB  
(Hastie *et al.*, 2008)

---

AlgoritmoAB (N, M, L)

Entrada: Número de amostras no conjunto de treinamento (N), número de iterações (M), lista de classificadores fracos (L)

Saída: Combinação de classificadores (G).

---

1. Inicializar as variáveis de ponderação  $w_i = \frac{1}{N}, i = 1, 2, \dots, N$

2. Para  $m = 1, \dots, M$ :

(a) Ajustar um classificador  $G_m(x)$  ao conjunto de treinamento usando os pesos  $w_i$

(b) Calcular  $erro_m = \frac{\sum_{i=1}^N w_i I(y_i \neq G_m(x_i))}{\sum_{i=1}^N w_i}$

(c) Calcular  $\alpha_m = \log[(1 - erro_m)/erro_m]$

(d) Atualizar os pesos:  $w_i \leftarrow w_i \cdot \exp[\alpha_m \cdot I(y_i \neq G_m(x_i))], i = 1, 2, \dots, N$

3. Retornar  $G(x) = \sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x)$

Fim do pseudocódigo.

---

e) *Gradient Boosting* (GB):

Os trabalhos de Breiman (1997) e Friedman (1999) permitiram o desenvolvimento de um importante algoritmo de AM chamado de *Gradient Boosting* (GB). Joshi (2020) destaca que esse método é uma generalização do AB, de modo que o problema de *boosting* é colocado como um problema de otimização cujo objetivo é minimizar o erro sequencial associado à adição dos classificadores fracos com o uso da técnica de gradiente descendente. Russell e Norvig (2020) destacam ainda que a ideia não é fazer a atualização de parâmetros de um modelo existente, mas sim atualizar os parâmetros do próximo modelo (uma árvore de decisão, por exemplo) de modo a garantir que haja uma redução em uma função de perda tomando como base a direção ao longo do gradiente da função. Em problemas de regressão podem ser usadas como funções de perda o erro quadrático, o erro absoluto enquanto em problemas de classificação utilizada a função de desvio multinomial (Hastie *et al.*, 2008). Como se trata de um método guloso— no sentido de priorização de soluções ótimas locais ao longo de sua execução, o que não necessariamente permite a obtenção de ótimos globais –

existe uma susceptibilidade a problemas como *overfitting* nos dados de treinamento. Dessa forma, técnicas de regularização, por exemplo, são utilizadas visando limitar esse problema (Joshi, 2020). O pseudocódigo do algoritmo de *Gradient Boosting*, descrito por Hastie *et al.* (2008) para problemas de regressão, é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 – Pseudocódigo do GB  
(Hastie *et al.*, 2008)

---

AlgoritmoGB (L, M, N, L)

Entrada: Número de amostras no conjunto de treinamento (N), número de iterações (M), função de perda (L)

Saída: Classificador

---

1. Inicializar  $f_0(x) = \operatorname{argmin}_{\varphi} \sum_{i=1}^N L(y_i, \varphi)$ .

2. Para  $m = 1, \dots, M$ :

(a) Para  $i = 1, 2, \dots, N$  calcular  $r_{im} = - \left[ \frac{\partial L(y_i, f(x_i))}{\partial f(x_i)} \right]_{f=f_{m-1}}$

(b) Ajustar uma árvore de decisão aos alvos  $r_{im}$  considerando as regiões terminais  $R_{jm}$ ,

$j = 1, 2, \dots, j_m$

(c) Para  $j = 1, 2, \dots, j_m$  calcular  $\varphi_{jm} = \operatorname{argmin}_{\varphi} \sum_{x_i \in R_{jm}} L(y_i, f_{m-1}(x_i) + \varphi)$

(d) Atualizar  $f_m(x) = f_{m-1}(x) + \sum_{j=1}^{j_m} \varphi_{jm} I(x \in R_{jm})$

3. Retornar  $\hat{f}(x) = f_M(x)$

Fim do pseudocódigo.

---

f) *Extreme Gradient Boosting* (XGB):

O Extreme Gradient Boosting tem suas origens no trabalho de Chen e Guestrin (2016). Os autores descrevem nesse trabalho esse método como um sistema escalável de algoritmos de AM baseados em árvore e que fazem uso da técnica de *boosting*. Eles destacam que essa ferramenta teve bom desempenho em diversas aplicações e competições tanto do ponto de vista de tempo computacional quanto sob o ponto de vista das diversas métricas de avaliação. Chen e Guestrin (2016) reiteram que esse desempenho excelente é fruto da utilização de modificações, como o uso de um algoritmo de aprendizado diferente do GB que é capaz de lidar bem com dados esparsos e também da utilização adequada de recursos de computação paralela e distribuída.

g) *CatBoost* (CAT):

Trata-se de uma variação do algoritmo de *Gradient Boosting* que tem suas origens no trabalho de Prokhorenkova *et al.* (2018). Esse novo “*toolkit*” traz diversas estratégias que combinadas têm superado diversos outros algoritmos de AM em variados problemas. Dentre essas ferramentas inclui-se um método inovador para processamento dos atributos categóricos, fato que dá nome ao algoritmo.

## 4. MÉTODOS

Foram analisados os dados da Rede Nacional de Pesquisa em Doenças Cardiovasculares (RNPDC) no período de junho de 2016 a julho de 2018. A RNPDC teve suas origens com a publicação pelo Ministério da Saúde da Saúde, em 2014, da portaria 190. Essa rede é composta por diversas instituições (públicas e privadas) de ciência, tecnologia, inovação e produção em saúde e cujos objetivos são descritos no artigo segundo da referida lei: promover o desenvolvimento de atividades de pesquisa científica, clínicas e pré-clínicas com relação às doenças cardiovasculares, visando fomentar o avanço do conhecimento, a geração de produtos, bem como a formulação, implantação e avaliação de ações do setor público destinadas à melhoria das condições de vida da população brasileira e a capacitação adequada de recursos humanos na área cardiovascular (Ministério da Saúde, 2014).

Os dados analisados são relativos a um ensaio clínico randomizado 1:1 utilizando *clusters* de tamanho fixo. O estudo foi aberto para intervenção e cego para avaliação com o objetivo de analisar o impacto da implantação de um sistema de telecardiologia na redução de encaminhamentos de pacientes da atenção primária a cardiologistas, comparando unidades que receberam essa ferramenta com outras sem essa incorporação tecnológica. O protocolo do estudo foi aprovado e monitorado pelo Instituto Nacional de Cardiologia. Todos os pacientes assinaram consentimento informado por escrito.

### 4.1. Aleatorização e tamanho da amostra

Foi utilizado um algoritmo desenvolvido a partir do software estatístico “R” para realizar a aleatorização. Os blocos de randomização e consequente alocação de unidades foram estabelecidos de acordo com o registro cronológico no estudo (R core team, 2018). O cálculo do tamanho da amostra foi estruturado com base em um ensaio clínico randomizado. Foram necessários 10 grupos de tamanho fixo de 50 pacientes em cada grupo para uma redução absoluta no encaminhamento a um especialista de 30 % considerando o poder de 80 % e alfa de 0,05 com 90 dias de acompanhamento.

### 4.2. Unidades de alocação

As unidades de alocação foram 20 unidades básicas de saúde na cidade do Rio de Janeiro. Os critérios de inclusão e escolha das unidades foram possuir Programa de Residência Médica: todas com preceptorial médica e fluxos operacionais, pressupondo-se que haja o mesmo padrão de conhecimento médico e garantindo homogeneidade entre os grupos, uma vez que as unidades foram submetidas à randomização (e não os pacientes). Portanto,

ambos os grupos podem ser considerados padronizados em treinamento e assistência de qualidade.

### **4.3. Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão foram pacientes atendidos em unidades básicas de saúde com encaminhamento para realização de eletrocardiograma (ECG) (por qualquer indicação), maiores de 18 anos e que concordassem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (disponível no Apêndice A). Foram excluídas do estudo as pessoas sem capacidade cognitiva ou alfabetização para entender os questionários e também pacientes que não forneceram contato redundante para acompanhamento, porque foram identificados como mais difíceis de realização do processo de seguimento.

### **4.4. Grupo controle e grupo teste**

Os eletrocardiogramas (12 derivações) foram realizados pelo profissional da atenção primária local, usando eletrocardiógrafos digitais da Tecnologia Eletrônica Brasileira modelo ECGPC (São Paulo, Brasil). Os exames foram realizados em repouso, com registro por 10 segundos, a uma taxa de 25 mm/s. Um *software* específico foi desenvolvido internamente, capaz de capturar um traçado de ECG para *upload* imediato e a história clínica autodeclarada do paciente, para um centro de análise (TNMG) via internet. As informações clínicas, traçados de ECGs e laudos foram armazenados em um banco de dados personalizado. Os ECGs foram interpretados por uma equipe de cardiologistas treinados usando critérios padronizados para gerar um relatório de ECG, que foi feito em texto livre. O grupo experimental teve ECG realizado por um membro da equipe de pesquisa em um dispositivo específico para o estudo. O exame foi realizado por meio de um sistema denominado Sigdiagnosis, desenvolvido pela Universidade Federal de Minas Gerais (Marino *et al.*, 2016). Um especialista, via acesso remoto, analisou o ECG. Por meio desse sistema, foi possível solicitar uma teleconsulta com o cardiologista. Os exames eletrocardiográficos foram entregues na respectiva unidade com laudo realizado pelo cardiologista no prazo máximo de 24 horas. No grupo controle, o ECG foi realizado por técnico local regularmente em aparelhos da própria unidade que não emite laudo. O traçado do ECG sem análise foi entregue imediatamente ao paciente seguindo o fluxo padrão do atendimento da unidade primária.

#### 4.5. Base de dados

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica documentada em Ficha de Pesquisa Clínica (FPC), disponível no Apêndice B, e cadastrada em banco de dados desenvolvido pelo Instituto Nacional de Cardiologia, sendo acompanhados por contato telefônico e revisão de prontuário. Todos os dados coletados foram incluídos a posteriori por dois pesquisadores cegos e independentes em uma FPC eletrônica. Os dados do estudo foram armazenados e gerenciados por meio do *Research Electronic Data Capture* (REDCap), hospedado no Instituto Nacional de Cardiologia (Harris *et al.*, 2009). REDCap é uma plataforma de software segura, baseada na web, projetada para apoiar a captura de dados para estudos de pesquisa, fornecendo: (a) uma interface intuitiva para captura de dados validados; (b) trilhas de auditoria para rastreamento de manipulação de dados e procedimentos de exportação; (c) procedimentos de exportação automática para *downloads* contínuos de dados para pacotes estatísticos padrão; e (d) métodos para integração de dados e interoperabilidade com recursos externos (Harris *et al.*, 2019). Um segundo pesquisador cego e independente julgou os dados e verificou os registros médicos do paciente.

#### 4.6. Atributos utilizados

Este estudo utilizou apenas dados clínico-laboratoriais e sociodemográficos obtidos durante o seguimento do paciente. A Tabela 1 mostra as informações consideradas de 971 pacientes (881 não depressivos e 90 com depressão). A análise excluiu 29 pacientes devido à falta de dados. Os atributos usados como entradas dos algoritmos foram: gênero (masculino ou feminino), idade (em anos), nível educacional (em anos de estudo), renda familiar (em faixas de salário mínimo), tabagismo (sim, não ou ex-fumante), alcoolismo (sim ou não), uso de drogas ilícitas (sim ou não), atividade física (de ausente a diferentes níveis), dislipidemia (sim ou não), hipertensão (sim ou não) e diabetes (sim ou não). Esses atributos foram normalizados e as variáveis categóricas foram transformadas usando uma estratégia *one-hot-encoding*. Essa estratégia de *one-hot-encoding* é utilizada quando se tem uma variável categórica que assume um conjunto discreto e finito de valores. Suponha que essa variável possa assumir  $p$  valores distintos que representam  $p$  categorias. No *one-hot-encoding* cada categoria passa a ser considerada como uma variável binária no modelo de AM. A Tabela 5 mostra um exemplo dessa estratégia para 5 categorias.

Tabela 5 – Exemplo de aplicação da estratégia de *one-hot-encoding* para um atributo que pode assumir os valores de 5 categorias distintas (“a”, “b”, “c”, “d” e “e”)

Antes		Após aplicação do one-hot-encoding				
Amostra	Atributo	Categoria a	Categoria b	Categoria c	Categoria d	Categoria e
1	a	1	0	0	0	0
2	b	0	1	0	0	0
3	c	0	0	1	0	0
4	d	0	0	0	1	0
5	e	0	0	0	0	1
6	c	0	0	1	0	0
7	a	1	0	0	0	0
8	b	0	1	0	0	0
9	e	0	0	0	0	1
10	d	0	0	0	1	0

No tocante a normalização de dados, vale destacar dois tipos diferentes de normalização: a normalização usando z-score e a normalização Min-Max. Na primeira deve-se calcular a média ( $m$ ) e o desvio padrão ( $dp$ ) da variável a ser utilizada no modelo e substituir o valor de cada amostra obtida ( $X_i$ ) dessa variável de acordo com a Equação 27.

$$X_i = \frac{X_i - m}{dp} \quad (27)$$

Na normalização Min-Max deve-se calcular o menor ( $min$ ) e o maior valor ( $max$ ) que a variável assume e substituir o valor de cada amostra pela Equação 28.

$$X_i = \frac{X_i - min}{max - min} \quad (28)$$

No âmbito desse trabalho foi utilizada a normalização com z-score. Ao final, obteve-se uma matriz com 34 colunas e 971 linhas. A última coluna corresponde ao rótulo que indica se o paciente não está deprimido (0) ou está deprimido (1). Os critérios utilizados para o diagnóstico de depressão estavam em consonância com o DSM V. Todos os dados foram anônimos, conforme sugerido na LGPD.

#### 4.7. Algoritmos de aprendizado de máquina utilizados

Os modelos de AM usados para realizar a classificação foram *Logistic Regression* (LR), *K-Nearest Neighbors* (KNN), *CatBoost* (CAT), *AdaBoost* (AB), *Gradient Boosting*

(GB), *Extreme Gradient Boosting* (XGB), *Random Forest* (RF) e *Support Vector Machine* (SVM).

#### **4.8. Validação cruzada**

A validação cruzada (k-fold) é uma técnica útil para obter uma estimativa robusta da capacidade de generalização de um modelo de AP. Em primeiro lugar, o banco de dados é dividido em k partes de tamanhos iguais (dobras). Depois disso, k - 1 partes são usadas para treinamento dos modelos de AP, e a parte restante é empregada como conjunto de validação. O processo é repetido até que seja garantido que todas as partes integrem o conjunto de validação apenas uma vez (James *et al.*, 2015; Stone, 1974). Portanto, todos os pacientes no banco de dados são usados para treinar os modelos e aparecem no conjunto de testes apenas uma vez. A

Figura 16 exemplifica a validação cruzada para  $k = 10$ , que foi usada no âmbito desse estudo. Vale destacar que Sanderson *et al.* usaram essa técnica de validação cruzada em seu estudo de AP, que mostrou resultados promissores na previsão de morte por suicídio usando dados do sistema administrativo de saúde (Sanderson *et al.*, 2020).

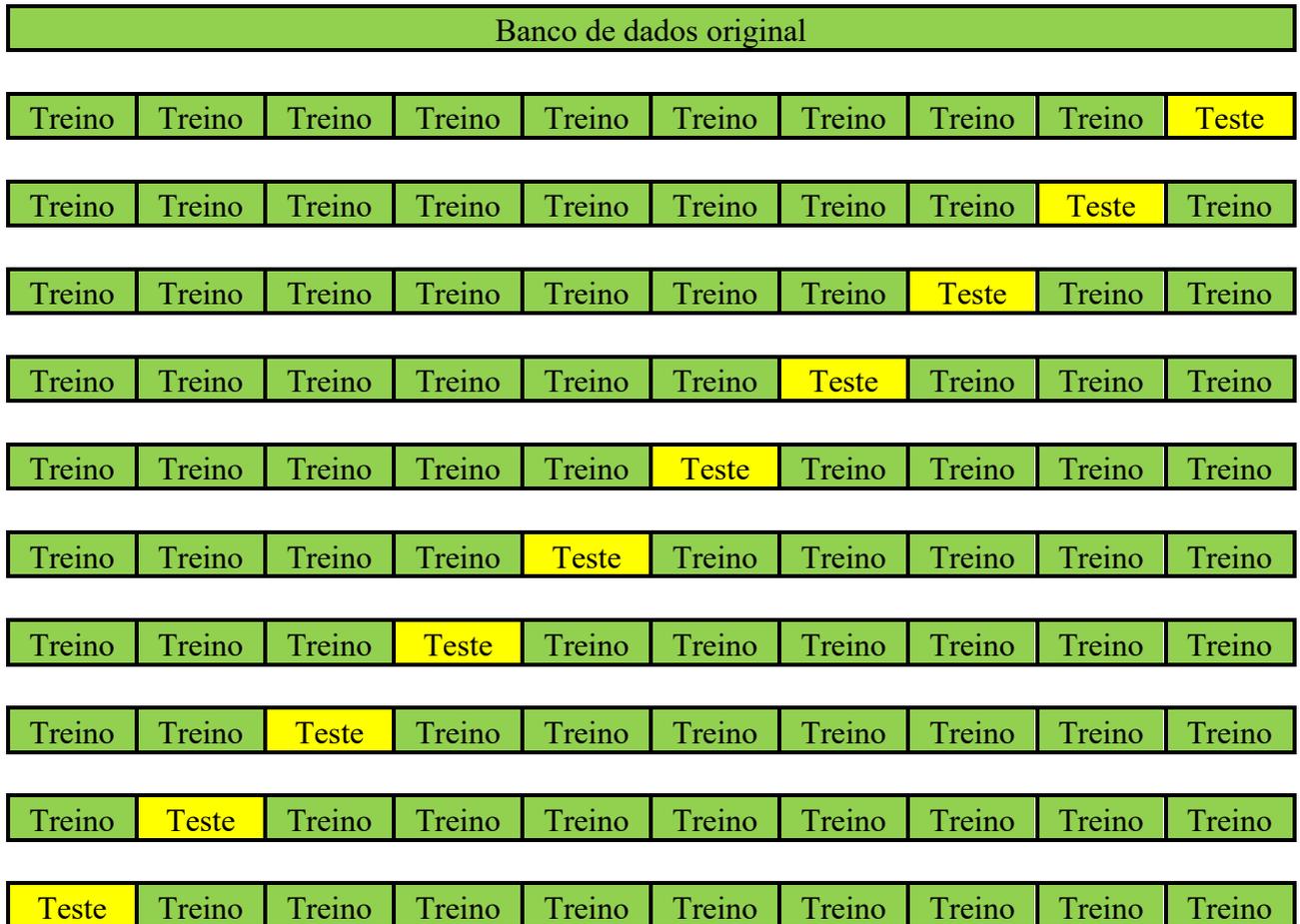


Figura 16 – Processo de validação cruzada (k-fold) para  $k = 10$

Nota: O banco de dados original é dividido em dez partes em dez cenários diferentes. Em cada cenário nove partes são utilizadas no processo de treinamento e a parte restante é utilizada para teste.

#### 4.9. Métricas

Para a compreensão das métricas utilizadas no âmbito desse trabalho, é preciso construir uma matriz denominada matriz de confusão. Ela contém os resultados (acertos e erros) obtidos pelo modelo de AM em suas previsões considerando os desfechos possíveis, conforme se depreende da Tabela 6. Como o problema aqui abordado é um problema de classificação binária, apenas dois desfechos foram considerados (positivo e negativo). Seguem algumas definições importantes:

**VP:** é chamado de verdadeiros positivos e corresponde ao número de amostras que o modelo de AM classificou corretamente como positivas.

**FN:** é chamado de falsos negativos e corresponde ao número de amostras que o modelo de AM classificou incorretamente como negativas.

**FP:** é chamado de falsos positivos e corresponde ao número de amostras que o modelo de AM classificou incorretamente como positivas.

**VN:** é chamado de verdadeiros negativos e corresponde ao número de amostras que o modelo de AM classificou corretamente como negativas.

Tabela 6 – Exemplo de matriz de confusão para um problema de classificação binária

		Previsão realizada pelo modelo de AM	
		Positivo	Negativo
Real	Positivo	VP	FN
	Negativo	FP	VN

Legenda: VP: número de verdadeiros positivos; FN: número de falsos negativos; FP: número de falsos positivos; VN: número de verdadeiros negativos.

As métricas utilizadas no âmbito desse trabalho foram: acurácia (exatidão), sensibilidade (*recall*), precisão (valor preditivo positivo), *F1 measure* e área abaixo da curva de operação característica do receptor (AUC), as quais são descritas na sequência:

- a) Acurácia: corresponde ao total de predições (positivas e negativas) que foram classificadas corretamente pelo modelo de AM dividido pelo número total de amostras (Equação 29). Em última análise representa a proporção de acertos do modelo de AM considerando todas as amostras analisadas.

$$Acurácia = \frac{VP + VN}{VP + FN + FP + VN} \quad (29)$$

- b) Sensibilidade: corresponde ao total de predições corretamente classificadas como positivas pelo modelo de AM dividido pela soma do número de verdadeiros positivos com o número de falsos negativos (Equação 30). Em última análise representa a proporção de verdadeiros positivos, dentre todas as amostras que de fato são positivas.

$$Sensibilidade = \frac{VP}{VP + FN} \quad (30)$$

- c) **Precisão:** corresponde ao total de predições corretamente classificadas como positivas pelo modelo de AM dividido pela soma do número de verdadeiros positivos com o número de verdadeiros positivos (Equação 31). Em última análise representa a proporção de verdadeiros positivos, dentre todas as amostras classificadas como positivas pelo modelo de AM.

$$Precisão = \frac{VP}{VP + FP} \quad (31)$$

- d) *F1 measure:* corresponde à média harmônica entre a sensibilidade e a precisão (Equação 32)

$$F1\ measure = 2 * \frac{precisão * sensibilidade}{precisão + sensibilidade} \quad (32)$$

- e) **Curva ROC e AUC:** A curva de operação característica do receptor (ROC) é construída em um plano cartesiano que possui a sensibilidade no eixo das ordenadas e (1 – especificidade) no eixo das abscissas do plano cartesiano. Os valores máximos dessas coordenadas em cada eixo correspondem à unidade. Dessa forma, a chamada área abaixo da curva de operação característica do receptor (AUC) representa o valor numérico associado à área abaixo da curva ROC, a qual pode ser calculada por métodos numéricos de integração. Como a área abaixo dessa curva corresponde a uma porção de um quadrado unitário, o valor de AUC sempre será um número pertencente ao intervalo [0, 1]. Em última análise, ela representa a probabilidade de que uma amostra aleatória da classe positiva receba um *score* mais alto do que uma amostra aleatória da classe negativa (Fawcett, 2006). A Figura 17 exemplifica a AUC.

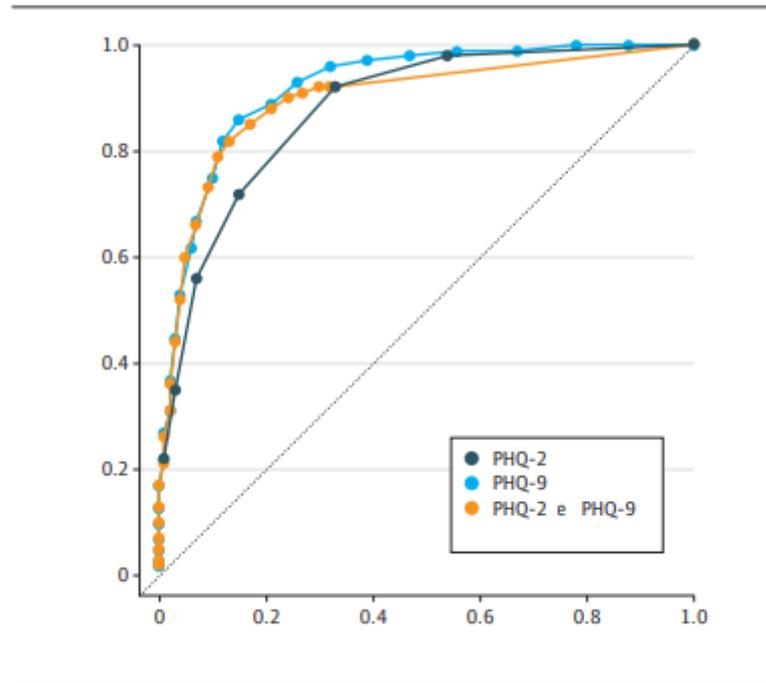


Figura 17 – Exemplo de curva de operação característica do receptor e de área abaixo dessa curva para três diferentes tipos de questionários (PHQ-2: AUC = 0,88; PHQ-9: AUC = 0,92; PHQ-2 e PHQ-9: AUC = 0,90)

(Fonte: Adaptado de Levis *et al.*, 2020)

#### 4.10. Estratégias para lidar com desbalanceamento

O banco de dados usado neste estudo é desbalanceado. Isso significa que há um desequilíbrio entre o número de pacientes diagnosticados com ou sem depressão. Esta técnica pode contribuir para o mau desempenho dos modelos de AM e, portanto, para reduzir o desequilíbrio, foi necessário o emprego da *Synthetic Minority Oversampling Technique* (SMOTE). A ideia, como exemplificada na Figura 18, é gerar exemplos sintéticos para sobreamostrar a classe minoritária. O processo de obtenção das novas amostras sintéticas considera as relações de vizinhança entre os elementos deste grupo. Novos dados são produzidos por interpolação entre várias instâncias de classe minoritária que estão dentro de uma vizinhança definida, sem qualquer mudança na classe majoritária (Chawla *et al.*, 2002; Fernández *et al.*, 2018).

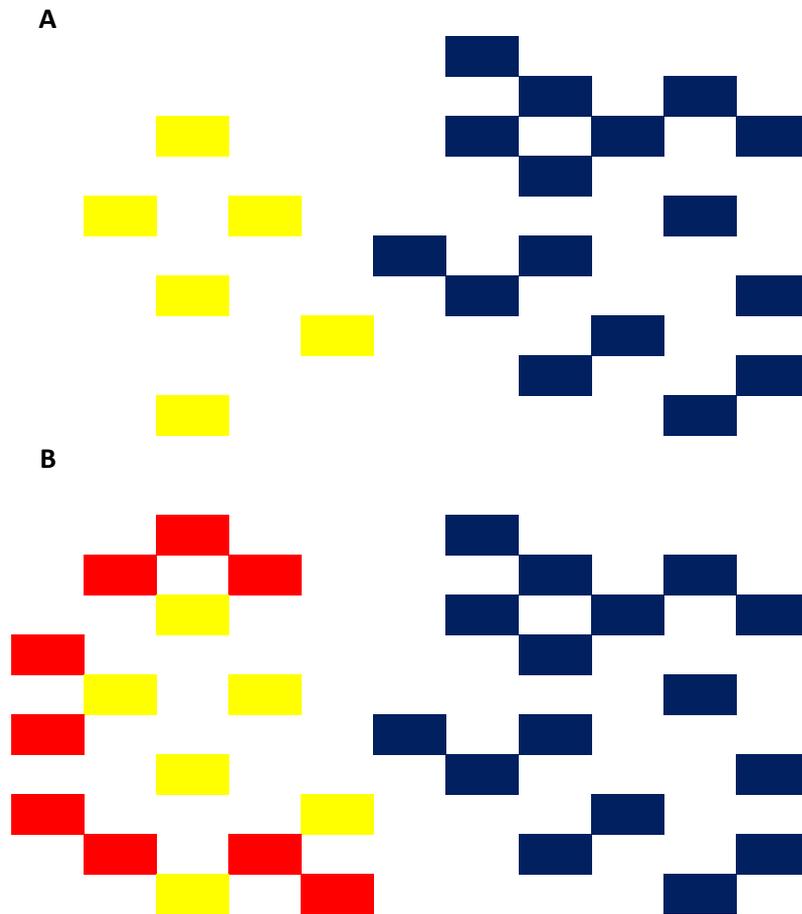


Figura 18 – Exemplo de geração de instâncias antes e após o uso do SMOTE

Nota: Em (A) tem-se um banco de dados que possui elementos pertencentes à classe minoritária (amarelo) e pertencentes à classe majoritária (azul). Em B foram geradas novos dados pertencentes à classe minoritária (em vermelho), sem alterar os elementos da classe majoritária.

Após realizar esta técnica, 107 novas amostras (classe minoritária) foram geradas, e o novo conjunto de dados composto por 1078 amostras. SMOTE foi usado com sucesso por Rahman *et al.* para aumentar a proporção de casos de transtorno do espectro autista (TEA) cinco vezes em um estudo que avaliou alguns modelos de AM e seu desempenho na previsão de TEA no início da vida (Rahman *et al.*, 2020). O código foi implementado na linguagem de programação Python 3 (van Rossum, 1993; Pedregosa *et al.*, 2011). Além disso, foi realizada uma busca de parâmetros por 24 horas usando uma ferramenta chamada Optuna (Akiba *et al.*, 2019). O pseudocódigo do algoritmo, conforme descrito em Chawla *et al.* é descrito na Tabela

7. Após a utilização do SMOTE para sobreamostrar a classe minoritária, se utilizou a estratégia de TOMEK links (Tomek, 1976; Yilmaz *et al.* 2021) para retirar pontos da classe majoritária para minimizar o erro de classificação na fronteira entre as classes majoritária e minoritária.

Tabela 7 – Pseudocódigo do SMOTE

---

Algoritmo SMOTE(T, N, k)

Entrada: Número de amostras da classe minoritária (T); Quantidade percentual de instâncias sintéticas (N %); Quantidade de vizinhos mais próximos (k)

Saída:  $(N/100) * T$  (amostras sintéticas)

---

1. (\* Se N é menor que 100 %, randomize as amostras da classe minoritária de modo que somente um percentual delas esteja no SMOTEd. \*)
2. Se  $N < 100$
3.     Então: Randomize as T amostras da classe minoritária
4.          $T = (N/100) * T$
5.          $N = 100$
6. end-se
7.  $N = (\text{int})(N/100)$  (\* A quantidade de amostras sintéticas do SMOTE é assumido ser números inteiros múltiplos de 100\*)
8.  $k =$  Número de vizinhos mais próximos
9. numattrs = número de atributos
10. Sample[ ][ ]: matriz contendo as amostras da classe minoritária original
11. newindex: responsável pela contagem do número de amostras sintéticas geradas, sendo inicializado em 0.
12. Synthetic[ ][ ]: matriz de amostras sintéticas (\* Compute os k vizinhos mais próximos para cada classe minoritária somente \*)
13. Para  $i \leftarrow 1$  até T
14.     Compute os k vizinhos mais próximos de i e guarde os índices em narray
15.     Populate(N, i, narray)
16. End-para
- Populate(N, i, narray) (\* Função para gerar amostras sintéticas\*)
17. Enquanto N é diferente de 0

18. Escolha um número aleatório entre 1 e  $k$ , que será denominado  $nn$ . Esse passo permite a escolha de um dentre os  $k$  vizinhos de  $i$ .
  19. Para  $attr \leftarrow 1$  até  $numattrs$
  20.       Compute:  $dif = Sample[nnarray[nn]][attr] - Sample[i][attr]$
  21.       Compute:  $gap = \text{random number between } 0 \text{ and } 1$
  22.        $Synthetic[newindex][attr] = Sample[i][attr] + gap * dif$
  23. Fim-para
  24.    $newindex++$
  25.    $N = N - 1$
  26. Fim-enquanto
  27. Retorne (\* Fim de Populate. \*)
- Fim do Pseudocódigo.

---

Fonte: Chawla *et al.* (2002)

Além do SMOTE e TomekLinks foram utilizadas as estratégias de reamostragem *oversampling* e *undersampling*. Ambas também são utilizadas em um contexto de desbalanceamento de dados. Mohammed, Rawashdeh e Abdullah (2020) ressaltam que *undersampling* é o processo de redução do número de amostras da classe majoritária – podendo conter métodos como Tomeklinks e clusterização por centróides – e que *oversampling* é realizado por meio do aumento do número de amostras da classe minoritária seja produzindo novas instâncias ou mesmo repetindo algumas delas. A Figura 19 mostra a diferença entre as duas estratégias após a aplicação a um banco de dados (original).

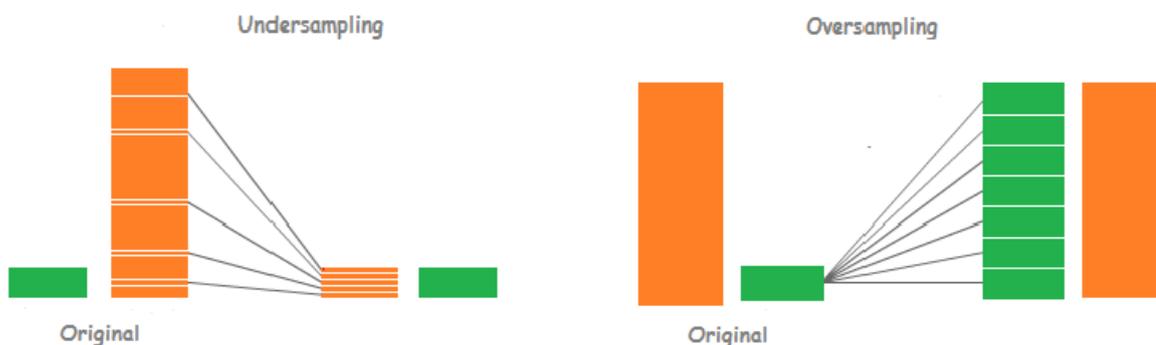


Figura 19 – Diferenças entre undersampling e oversampling

Nota: Adaptado de Mohammed, Rawashdeh e Abdullah (2020).

## 5. RESULTADOS COMPUTACIONAIS

A Tabela 8 apresenta os atributos utilizados no âmbito desse trabalho. Além de atributos clássicos como sexo e idade foram consideradas outras variáveis. O nível educacional foi dividido em sete faixas, a saber, analfabeto, ensino fundamental (completo e incompleto), ensino médio (completo e incompleto) e ensino superior (completo e incompleto). A renda familiar foi dividida em 4 faixas tendo como referência o valor do salário mínimo. A primeira faixa inclui indivíduos com renda menor ou igual a um salário mínimo, enquanto a segunda faixa contempla indivíduos com mais de um e menos de dois salários mínimos. As faixas subsequentes de renda são mais elásticas e contemplam respectivamente, rendas maiores que dois e menores ou iguais a cinco salários mínimos, rendas maiores que cinco e menores ou iguais a dez salários mínimos e rendas superiores a dez salários mínimos. Além disso, também foi considerado o status do paciente com relação ao consumo de cigarros, descrito nas categorias, fumante, não-fumante e ex-tabagista. Para as variáveis etilismo e uso de drogas ilícitas foram consideradas apenas duas categorias (sim e não). A atividade física também foi contemplada com diferentes faixas em função da sua intensidade (leve, moderada e intensa), mas foi criada uma categoria de intensidade desconhecida e uma faixa para não-praticantes. A presença de outras comorbidades também foi avaliada, a saber, a hipertensão arterial, o diabetes e a dislipidemia.

A Tabela 9, por sua vez, apresenta a frequência de ocorrência dos atributos aqui considerados. A proporção de homens na amostra foi de 64 % enquanto a de mulheres foi de 36 %. Além disso, 35 % dos participantes concluíram o ensino fundamental, 18 % tinham ensino fundamental incompleto, 24 % tinham médio incompleto e 10 % completaram o ensino médio. O percentual de analfabetos e de pessoas com nível superior completo foi de 4 %. No tocante à renda, 41 % pertenciam ao primeiro estrato (renda menor ou igual a um salário mínimo), 37 % tinham renda maior que um e menor que dois salários mínimos e 21 % da amostra era composta por pessoas com renda superior a dois e menor que cinco salários mínimos. Ademais 57 % dos pacientes eram não fumantes, 29 % ex-tabagistas e 14 % de fumantes. O percentual de etilistas e de usuários de drogas ilícitas foi de 37 % e 4 %, respectivamente. Com relação à prática de atividade física, 18 % declararam que a realiza em intensidade leve e 11 % em intensidade moderada. Entretanto, 65 % dos participantes reiteraram que não fazem nenhum tipo de atividade. O percentual encontrado de dislipidêmicos hipertensos e diabéticos foi, respectivamente, de 78 %, 72 % e 79 %. A média

de idade dos partícipes foi de 57,67 anos (+/- 14,47), a mediana de 59 anos, o intervalo interquartilico foi de 20 anos e amplitude de 75 anos.

Tabela 8 – Lista de atributos usados no âmbito desse trabalho

<b>Características dos pacientes</b>	<b>Categorias</b>	<b>Significado</b>
Sexo	0	Mulher
	1	Homem
Nível Educacional	1	Analfabeto
	2	Ensino fundamental completo
	3	Ensino fundamental incompleto
	4	Ensino médio completo
	5	Ensino médio incompleto
	6	Ensino superior completo
	7	Ensino superior incompleto
Renda familiar	1	Menor ou igual a 1 salário mínimo
	2	Maior que 1 e menor ou igual a 2 salários mínimos
	3	Maior que 2 e menor ou igual a 5 salários mínimos
	4	Maior que 5 e menor ou igual a 10 salários mínimos
	5	Maior que 10 salários mínimos
Tabagismo	1	Fumante
	2	Ex-tabagista
	3	Não
Etilismo	1	Sim
	2	Não
Uso de drogas ilícitas	1	Sim
	2	Não
Atividade física	1	Leve
	2	Moderada
	3	Intensa
	4	Sim*
	5	Não
Dislipidemia	1	Sim
	2	Não
Hipertensão	1	Sim
	2	Não
Diabetes	1	Sim
	2	Não

\*frequência desconhecida

Nota: Além desses atributos categóricos também foi considerada a idade dos participantes.

Tabela 9 – Visão geral das características do pacientes e frequência de ocorrência

<b>Características Categóricas</b>	<b>Categorias</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	-	-	<b>Escala</b>
Sexo	0	345	0,36			Binária
	1	626	0,64			
Nível educacional	1	37	0,04			Categórica
	2	343	0,35			
	3	178	0,18			
	4	103	0,10			
	5	228	0,24			
	6	45	0,05			
	7	37	0,04			
Renda Familiar	1	399	0,41			Categórica
	2	357	0,37			
	3	201	0,21			
	4	13	0,01			
	5	1	0,00*			
Tabagismo	1	135	0,14			Categórica
	2	281	0,29			
	3	555	0,57			
Etilismo	1	356	0,37			Categórica
	2	615	0,63			
Uso de drogas ilícitas	1	37	0,04			Categórica
	2	934	0,96			
Atividade física	1	174	0,18			Categórica
	2	107	0,11			
	3	19	0,01			
	4	37	0,03			
	5	634	0,65			
Dislipidemia	1	212	0,22			Categórica
	2	759	0,78			
Hipertensão	1	269	0,28			Categórica
	2	702	0,72			
Diabetes	1	202	0,21			Categórica
	2	769	0,79			
<b>Características numéricas</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>IIQ</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Escala</b>
Idade	57,67	14,47	59,00	20,00	75,00	Anos

DP: Desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico

\*O valor sem arredondamento é 0,00103.

A Tabela 10 apresenta os melhores parâmetros obtidos durante a busca de parâmetros realizada com o Optuna e também resultados computacionais após a execução desses modelos de AM considerando o processo de validação cruzada ( $k = 10$ ). Com relação à AUC, SVM, RF e CAT alcançaram 0,74, seguido do XGB (0,72) e GB (0,70). Os demais modelos

apresentaram AUC iguais a 0,64. O RF, CATe XGB tiveram precisões de 0,89, 0,88 e 0,88, respectivamente. Outros modelos tiveram precisão igual 0,87 (AB, GB, LR, SVM). O KNN teve a precisão de 0,85. Com relação à sensibilidade, SVM teve o melhor desempenho: 0,77. Os modelos que tiveram valores de sensibilidade superiores ou iguais a 0,7 foram: CAT (0,7), GB (0,75), XGB (0,72), KNN (0,7). RF teve um desempenho inferior nessa métrica (0,65). Os resultados da acurácia foram parecidos com os da sensibilidade, sendo que o SVM novamente teve o melhor desempenho (0,77), seguido do GB com 0,75. Com relação à medida F1, os melhores valores alcançados pelos modelos foram: SVM: 0,81; GB: 0,80; XGB: 0,79; CAT: 0,78. Os tempos computacionais para execução dos modelos (após a busca de parâmetros) foram inferiores à 6 segundos. O modelo CART apresentou *overfitting* durante os testes realizados e foi desconsiderado.

Tabela 10 – Resultados computacionais (validação cruzada com k = 10)

Modelo	AUC	Precisão	Sensibilidade	F1	Acurácia	Tempo (s)
LR	0,64	0,87	0,58	0,69	0,57	0,71
CAT	0,74	0,88	0,70	0,78	0,70	5,08
AB	0,64	0,87	0,57	0,69	0,60	1,92
GB	0,70	0,87	0,75	0,80	0,75	2,58
XGB	0,72	0,88	0,72	0,79	0,72	3,70
RF	0,74	0,89	0,65	0,75	0,65	2,97
KNN	0,64	0,85	0,70	0,77	0,70	1,51
SVM	0,74	0,87	0,77	0,81	0,77	4,52
Melhores parâmetros usando Optuna						
	C	bc*	iter*	ler*	rs*	p
LR	0,13					
CAT		237	704	0,02	8,94	
AB				0,66		
GB				0,01		
XGB				0,008		
RF						
KNN						
SVM	0,90					
	bt*	leaf*	n_est*	max_depth*	n_neighbors*	
LR						
CAT	0,80	0,16				
AB						
GB			120			
XGB			745			
RF			514	3		
KNN					235	
SVM						

Legenda: LR: Logistic Regression; CAT: CatBoost; AB: Adaptive Boosting; GB: Gradient Boosting; XGB: Extreme Gradient Boosting; RF: Random Forests; KNN: K-Nearest-Neighbors; SVM: Support Vector Machine; DP: desvio padrão; F1: F1-measure; AUC: Área abaixo da curva ROC(Receiver Operating Characteristics). Parâmetros abreviados\*: bc: border\_count; iterations: n\_iterations; ler: learning\_rate; rs: random\_strength; bt: bagging\_temperature; leaf: l2\_leaf\_reg; n\_est: n\_estimators;

## 5.1. Discussão

Os resultados obtidos mostraram que o SVM obteve um excelente desempenho. A sensibilidade, acurácia, AUC e precisão foram de 0,77, 0,74, 0,77 e 0,87, respectivamente. Assim, é possível utilizar este modelo como uma ferramenta útil de apoio à tomada de decisão. O modelo pode, portanto, apontar possíveis pacientes com depressão e contribuir para a redução do número de casos não diagnosticados. Neste contexto, as ferramentas de AM parecem ter um enorme potencial de aplicação no campo das doenças da saúde mental. ). O SVM também teve um desempenho de excelência em três trabalhos relacionados à depressão, como descrito na revisão bibliográfica anterior (Zhdanov *et al.*, 2020; Browning *et al.*, 2018, Guilloux *et al.*, 2015). Nesse contexto, ao comparar o desempenho do SVM com outros modelos de AM utilizados em psiquiatria, podemos perceber que os resultados obtidos no escopo deste trabalho indicam que o algoritmo teve, de fato, um bom desempenho. No entanto, é importante mencionar que o desempenho de um modelo pode variar dependendo de diferentes problemas.

Além do melhor desempenho obtido por SVM, XGB, GB, RF e CAT, vale ressaltar que o presente estudo fez uso apenas de dados muito comuns na rotina do médico e que geralmente são facilmente obtidos em prontuários eletrônicos. A anamnese e o exame físico fornecem a maioria das informações necessárias. Apenas dois atributos (dislipidemia e diabetes) requerem diagnóstico por meio de exames de sangue. Este cenário também favorece a utilização dos modelos aqui desenvolvidos, bem como o pequeno número de atributos necessários para a execução dos algoritmos. Nesse contexto, é fundamental destacar um trabalho de Kuang *et al.* que usaram redes bayesianas para avaliar a capacidade preditiva da variabilidade da frequência cardíaca no diagnóstico de depressão. Os resultados obtidos foram 86,4 % de precisão, 89,5 % de sensibilidade e 84,2 % de especificidade (Kuang *et al.*, 2017). Portanto, atributos de diferentes naturezas podem ser usados para fornecer uma triagem diagnóstica de depressão, também usando modelos de AM com sucesso. Essa situação recebe uma contribuição do caráter sistêmico da doença, uma vez que a existência de qualquer estresse mental pode modificar a fisiologia e a bioquímica do sistema nervoso central e periférico. Como consequência, torna a depressão um distúrbio psicológico que afeta o corpo como um todo (Noyan, 2015), sem falar na relevante contribuição de fatores ambientais. Niedhammer e cols, por exemplo, destacaram o papel dos fatores psicossociais do trabalho na depressão (Niedhammer, 2020). Entretanto, esse panorama se soma a uma dificuldade ainda premente no tocante à explicabilidade. Conforme discussão exibida na seção sobre transtornos

depressivos, o trabalho de Malhi e Mann (2018) apontam ainda que não existe nenhum modelo que ou mecanismo capaz de explicar de maneira adequada e pragmática todos os aspectos da doença, apesar de todos os avanços alcançados na área. As teorias existentes em relação à doença, por sua vez, parecem captar apenas poucas imagens de um filme que se mostra muito mais longo. A teoria das monoaminas, apesar de estar na base do tratamento medicamentoso atual, não consegue trazer, por exemplo, luz à variabilidade clínica dos sintomas, enquanto o papel do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, apesar de assaz relevante, não traz a dimensão de uma circuitaria mais complexa envolvida na fisiopatologia da doença, que também envolve questões como a neuroplasticidade e neurogênese. Dessa forma, é de fato, razoável que diferentes atributos utilizados nos modelos de preditivos AM possam ser capazes de captar diferentes nuances da doença e obviamente conduzir a diferentes desempenhos, mas a explicação de como essa situação se dá em nível de maior profundidade ainda é um desafio. No âmbito desse trabalho, por exemplo, o entendimento sobre a forma como variáveis, como a renda e a escolaridade, se relaciona com as outras no tocante à promoção de sintomas de depressão não parece ser linear, mas é ainda assim possível utilizá-las de modo a se aventar o diagnóstico de depressão.

A propósito, com relação ao diagnóstico da doença, vale ressaltar que há por parte de muitos pacientes um grande estigma com relação à doença (Gaum *et al.*, 2019). Há ainda muitos pacientes que associam, de modo equivocado, a consulta com o profissional de saúde mental ao fato de estarem ficando “malucos”. Situações que contribuem para uma não-procura por tratamento adequado, seja por medo, seja por preconceito, seja por não acreditar que esteja doente. O fato de a ferramenta aqui desenvolvida ser de uso na atenção primária favorece o uso pelo médico clínico ou por um médico de outra especialidade de modo a sinalizar para o paciente de um possível diagnóstico e da necessidade de avaliação e acompanhamento por um psiquiatra. Trata-se de uma perspectiva de medicina integrativa focada não só na queixa primária do paciente, mas também em outros possíveis sinais não percebidos ou desvalorizados pelo indivíduo, mas que possam estar comprometendo sua saúde. Esse panorama traz no seu bojo a necessidade de uma consulta médica com escuta ativa capaz de reconhecer essas nuances, o que é improvável de ser realizado em consultas “miojo”, que de modo instantâneo já propõem uma conduta sem uma anamnese nem exame físico adequados – necessidade essa que é fundamental no tocante à depressão, uma vez que outros sintomas dito somáticos podem estar presentes e confundir o rastreo/diagnóstico da doença, como por exemplo, a presença de dores de cabeça ou nas costas, a fadiga e a dificuldade para dormir (Mboya *et al.*, 2020). Além disso, vale destacar que modelos de

remuneração do tipo *fee for service* tendem a prejudicar esse tipo de avaliação, na medida em que a remuneração é proporcional ao número de pacientes atendidos em detrimento da qualidade do atendimento.

Outro ponto fundamental a ser ressaltado diz respeito ao suicídio e suas conexões diretas com a depressão, sendo a retirada intencional da vida a segunda principal causa de morte entre jovens (em 2016) segundo a OMS, principalmente em países com baixo/médio desenvolvimento, o que inclui o Brasil. Por outro lado, a pandemia por COVID-19 seguramente traz desafios adicionais e pode impactar negativamente esses números – as medidas de distanciamento social e isolamento, o “*home office*”, as dificuldades econômicas, o desemprego, o uso de máscara, as limitações de contato com familiares em situação de vulnerabilidade são exemplos da dimensão do problema advindos dessas infecções virais. Dessa forma, os resultados aqui obtidos pelos modelos de AM também podem contribuir de maneira indireta para redução do número de suicídios, uma vez que a identificação precoce permite o início (também precoce) do tratamento, bem como desperta um alerta, principalmente por se tratar de algo tido como que se pode prevenir, uma vez que geralmente o paciente apresenta sinais que podem ser identificados pelos profissionais de saúde. Claramente, isso não quer dizer que se trata de uma ferramenta capaz de impedir qualquer tipo de suicídio, uma vez que também se trata de um tema complexo de características multifatorial e ainda negligenciado, em parte, na sociedade brasileira.

É importante ressaltar que ferramentas como a desenvolvida neste estudo devem estar inseridas em um contexto de apoio à tomada de decisão e não se propõem a qualquer substituição profissional. Em vez disso, o que se propõe é redesenhar o *modus operandi* do processo de trabalho em saúde, bem como ampliar as competências médicas (Souza Filho *et al.*, 2019). No entanto, como apontado por Schwenk, deve-se manter o foco nas necessidades dos pacientes e na proteção do *rapport* entre médicos e pacientes (Schwenk, 2020). Isso porque o uso desse tipo de ferramenta traz um cenário muito diferente da realidade cotidiana dos pacientes. Imagine-se, a título de exemplo, que um paciente compareça à consulta com um cardiologista e receba a informação de que um modelo de Inteligência Artificial indicou que ele possa ter depressão. Como será que ele receberia essa informação? Questionamentos a respeito do funcionamento da ferramenta, negacionismos e preconceitos podem surgir e é fundamental que o médico possa ser capaz de explicar ao paciente sobre esse tipo de ferramenta e esclarecer as eventuais dúvidas. Essa situação traz, portanto, uma necessidade de aumento da literacia dos médicos e de pacientes com relação à Inteligência Artificial também visando minimizar esse tipo de problema. Por outro lado, isso não impede a existência de

falsos positivos/negativos, uma vez que são modelos matemático-computacionais probabilísticos. A existência de um falso negativo mantém o indivíduo dentro do grupo de não diagnosticado e, portanto, vulnerável às intempéries da doença (inclusive ao suicídio), incorrendo-se em um custo de oportunidade, oportunidade essa de identificar e tratar esses pacientes. A existência de um falso positivo, por sua vez, traz o ônus associado à manutenção de uma estrutura específica para atendimento de paciente que não precisa dela aliado a certa apreensão emocional/ansiedade em função de um possível diagnóstico. Portanto, melhorar o desempenho do modelo de AM é um objetivo a ser perseguido devido ao ônus econômico associado. Uma forma de atingir esse objetivo é realizar um processo de melhoria contínua: é essencial adquirir novos dados coletados e processados corretamente - que serão utilizados como subsídios para o treinamento e teste dos modelos (Souza Filho *et al.*, 2019). Outro ponto fundamental imbricado nessa questão diz respeito à responsabilidade. Quem é o responsável quando o modelo erra? O que acontece quando o algoritmo aqui proposto sugere a presença de depressão quando o indivíduo não tem a doença? A primeira questão a ser ressaltada é que a ferramenta desenvolvida tem um objetivo de fazer uma triagem dos pacientes em risco para a doença. Iniciativas similares são preconizadas pelo MS no tocante ao rastreio para o câncer de mama através da mamografia, para câncer de colo de uterino por meio do exame preventivo (Papanicolau), para o câncer de cólon por meio da pesquisa de sangue oculto nas fezes ou da colonoscopia e para o câncer de pulmão usando tomografia computadorizada de tórax com baixa dose. Um critério útil para uma ferramenta ser utilizada no rastreio de doenças diz respeito a sua sensibilidade, que deve ser elevada. O RF, por exemplo, apresentou uma elevada sensibilidade (0,9). Ainda assim, os erros são passíveis de ocorrer e nesse caso uma relação médico-paciente de qualidade se faz fundamental, como já reiterado anteriormente: o paciente deve ser colocado no centro do processo, receber as informações sobre o uso dos modelos de AM para triagem de depressão bem como de suas limitações e ele, empoderado dessas informações, possa tomar a decisão de seguir ou não nesse tipo de rastreio. Ademais, à luz da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD, 2018) é fundamental a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) documentando detalhes do processo e limitações. Dessa forma, a responsabilidade continua sendo do médico assistente, mas há respaldo jurídico para que essas questões não gerem contendas judiciais. Vale reiterar também que o diagnóstico de depressão é uma prerrogativa do médico, e o presente instrumento não deve ser utilizado, em nossa leitura, para esse fim. Note-se que para o estabelecimento desse diagnóstico faz-se necessário que o paciente preencha os critérios descritos no DSM-V. Inclusive, nesses critérios o paciente deve se

lembrar da frequência de diversos sintomas nas últimas duas semanas, o que também torna o diagnóstico, muitas das vezes, mais desafiador e pode requerer mais de uma consulta presencial.

Por outro lado, destaca-se que a ferramenta foi desenvolvida em um contexto de triagem de pacientes na atenção primária. Dessa forma, sua implantação, do ponto de vista prático nas unidades básicas de saúde, inclui o acesso a uma infraestrutura adequada (equipamentos de informática, acesso à internet, aparelho de pressão, etc.) bem como a capacitação de capital humano para uso das ferramentas. Como são poucas variáveis e de fácil manuseio, a colocação das informações dos pacientes no sistema não exige a participação direta do médico, mas, com certeza, deve ser supervisionada por ele. Em particular, também é necessário que se tenha acesso a exames laboratoriais para se diagnosticar a dislipidemia (dosagem de colesterol total e frações) e o diabetes (dosagem da glicemia e da hemoglobina glicada), os quais são exames bem simples (e de baixo custo) que já integram a rotina laboratorial de muitas unidades de saúde do país para pacientes que possuem algum tipo de risco cardiovascular. Esse panorama também favorece o uso da ferramenta em teleconsultas, permitindo que o médico possa fazer uma triagem a distância (teletriagem). Os pacientes identificados em situação de risco de depressão podem ser encaminhados para uma consulta presencial ou para uma teleconsulta psiquiátrica. A vantagem é que o médico não precisa ser um especialista em saúde mental para fazer a triagem e o paciente pode ter procurado o atendimento em função de outra queixa. Nesse contexto, por exemplo, uma paciente que realize uma teleconsulta em função de uma queixa de ardência ao urinar, pode durante a anamnese ser inquirida sobre suas comorbidades (se possuir), idade, escolaridade, renda, uso de drogas, tabagismo, etilismo e sedentarismo. Dessa forma, o provável diagnóstico de infecção urinária receberá como conduta, além do início de antibioticoterapia e orientações gerais sobre a doença, um *feedback* sobre seu *status* com relação ao rastreamento de depressão, bem como orientações com relação à mudança de estilo de vida e sua importância. Muitas das vezes, o paciente deprimido tem, em uma consulta de rotina ou uma consulta por outra queixa em particular, uma oportunidade de se fazer um diagnóstico dessa natureza. Note-se que uma quantidade significativa de pacientes só procura apoio médico, quando, de fato, estão com sintomas em grande intensidade ou que indiquem gravidade – a prevenção, apesar de ser entendida como fundamental, ainda é um grande desafio na nossa sociedade. Outro ponto importante nesse debate sobre teletriagem, é que o uso da ferramenta de AM para identificar uma possível suspeita de depressão deve ser autorizado pelo paciente, à luz da discussão anterior sobre a LGPD.

Também é essencial avaliar a generalização externa do modelo em outros contextos, considerando também dados multicêntricos. Além disso, os resultados obtidos pelo modelo aqui desenvolvido não permitem quantificar a magnitude da importância de cada variável no processo de classificação. Engel *et al.* apontam que as dimensões do bem-estar e da qualidade de vida podem ser afetadas pela depressão, ainda que em diferentes magnitudes. No âmbito deste trabalho, foram utilizadas apenas a escolaridade e a renda, ambas relacionadas à qualidade de vida e bem-estar (Engel *et al.*, 2018). Por outro lado, Puterman *et al.* desenvolveram alguns modelos de AM com o objetivo de prever a mortalidade de uma coorte de 13.611 adultos com idades entre 52 e 104 anos. Foram avaliados 57 fatores de diferentes naturezas (econômica, comportamental, social e psicológica). Eles mostraram que, além dos fatores de risco tradicionais, como sedentarismo, tabagismo e consumo de álcool, outras variáveis também desempenharam um papel importante na mortalidade, como dificuldades financeiras recentes, histórico de desemprego, adversidades da infância e negatividade afetiva (Puterman *et al.*, 2020). Assim, acredita-se que os modelos de AM podem, muitas vezes, trazer uma visão mais ampla sobre questões específicas. Porém, é imprescindível ter dados representativos do fenômeno a ser estudado. Nesse contexto, no âmbito do trabalho aqui desenvolvido, as variáveis relacionadas também poderiam servir de insumos para os modelos de AM, trazer melhorias nos resultados obtidos e, conseqüentemente, aumentar o desempenho do modelo e trazer alguns *insights* valiosos para o processo de tomada de decisão bem como de compreensão mais ampliada sob o ponto de vista da fisiopatologia.

Por outro lado, é importante destacar que os resultados aqui obtidos possuem importantes limitações. Os tempos de execução computacional gastos pelos modelos de AM favorecem seu uso; entretanto, a necessidade de obter informações como nível de escolaridade e renda familiar traz alguns desafios. São variáveis cujos valores podem variar muito dependendo da região ou país considerado. O *World Population Review* mostrou que o Brasil, por exemplo, tem uma renda familiar mediana de \$ 7522, o que corresponde a 30 %, 17 % e 24 % da renda familiar mediana na Finlândia, Estados Unidos da América e França, respectivamente (World Population Review, 2020). Além disso, nem todos os pacientes se sentem confortáveis em fornecer informações pessoais, como renda, e podem até mentir sobre seus valores. Esse comportamento é influenciado tanto por aspectos não econômicos quanto econômicos (Capellen *et al.*, 2013). Em contrapartida, é importante observar que as informações utilizadas nos modelos de AM foram adquiridas retrospectivamente em 20 unidades básicas de saúde. Todas essas unidades estão inseridas na mesma região geográfica

(Rio de Janeiro), o que pode ser um fator limitante da capacidade de generalização para outras regiões com perfil diferente. Outro ponto é que não incluímos outras variáveis na análise (por exemplo, relacionadas a elementos mentais). Essa inclusão pode ser bastante interessante e aumentar o desempenho dos modelos. Assim, entendemos que trabalhos futuros nesta direção podem trazer esclarecimentos adicionais sobre o assunto. Além disso, também acreditamos que pesquisas futuras devam ser realizadas para avaliar um possível excesso de consultas psiquiátricas e a taxa de recuperação de casos não detectados.

Nesse ínterim, apesar das limitações apontadas, o desempenho dos modelos aqui desenvolvidos é digno de nota na medida em que não faz uso, em sua construção, de nenhum dos questionários tradicionais (validados) utilizados para depressão, como por exemplo, o PHQ-2, o PHQ-9 e o *Hamilton Rating Scale for Depression* e que apesar disso, o desempenho pode ser considerado muito bom.

## 6. CONCLUSÃO

As descobertas encontradas no âmbito desse trabalho enfatizaram a percepção de que alguns modelos de AM podem ser, de fato, úteis na detecção de pacientes deprimidos a partir de dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais. SVM, RF, CAT, XGB e GB foram os algoritmos que tiveram bons desempenhos, tendo o SVM alcançado AUC igual a 0,74 e acurácia igual a 0,77. Do ponto de vista do tratamento, representa uma nova ferramenta de rastreamento, que pode auxiliar na redução do número de casos não diagnosticados da doença, além de facilitar o início precoce do tratamento. Além disso, percebe-se que a depressão é uma doença de natureza multifatorial mais comum em mulheres e cuja compreensão em sua plenitude ainda se encontra distante. Inclusive as diversas teorias propostas para explicá-la ainda possuem lacunas importantes e ainda não esclarecidas. Apesar disso, diversos avanços têm sido realizados e, nesse contexto, os resultados aqui obtidos mostram que os modelos de AM têm um grande potencial no tocante à ampliação do conhecimento sobre o tema e ao suporte à tomada de decisão. Dessa forma, a implantação desses modelos na atenção primária tem diversos óbices a serem transpostos, mas se mostra fundamental, principalmente pelo potencial de contribuir para a redução de casos subdiagnosticados e fomentar o início do tratamento precoce de uma doença, com prevalência estimada de mais de 264 milhões de indivíduos e que está intimamente conectada, por exemplo, ao suicídio. Face ao exposto, a ferramenta aqui desenvolvida tem grande potencial de implantação em ambiente de teleconsulta desde que respeitando os preceitos e diretrizes da LGPD. Ademais, as variáveis utilizadas nos modelos matemático-computacionais aqui desenvolvidos são bastante comuns na prática clínica e possuem um ônus financeiro relativamente baixo, o que também favorece o uso dos modelos de AM. A ferramenta aqui desenvolvida se alinha a outras já existentes e implantadas visando à triagem diagnóstica de pacientes, como por exemplo, a mamografia, a pesquisa de sangue oculto nas fezes e o exame preventivo, usadas respectivamente para triagem de pacientes com câncer de mama, de cólon e de colo de útero. Apesar do elevado desempenho dos modelos, é importante validá-lo em outros contextos bem como aumentar a base de dados visando melhorar ainda mais seu desempenho.

## REFERÊNCIAS

Akiba T, Sano S, Yanase T, Ohta T, Koyama M. Optuna: A Next-generation Hyperparameter Optimization Framework. KDD '19: Proceedings of the 25th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining. July 2019. Pages 2623–2631. doi: 10.1145/3292500.3330701.

Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Gomes MAM, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. 2020;00(00):00.

Bertule M, Sebre SB, Kolesovs A. Childhood abuse experiences, depression and dissociation symptoms in relation to suicide attempts and suicidal ideation. J Trauma Dissociation. 2021 Oct-Dec;22(5):598-614. doi: 10.1080/15299732.2020.1869652. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33427600.

Berkson, J. (1944). Application of the Logistic Function to Bio-Assay. Journal of the American Statistical Association, 39(227), 357-365. doi:10.2307/2280041

Bhak Y, Jeong HO, Cho YS, Jeon S, Cho J, Gim JA, Jeon Y, Blazyte A, Park SG, Kim HM, Shin ES, Paik JW, Lee HW, Kang W, Kim A, Kim Y, Kim BC, Ham BJ, Bhak J, Lee S. Depression and suicide risk prediction models using blood-derived multi-omics data. Transl Psychiatry. 2019 Oct 17;9(1):262. doi: 10.1038/s41398-019-0595-2. PMID: 31624227; PMCID: PMC6797735.

Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol. 2012;2(2):1143-1211. doi:10.1002/cphy.c110025

Brasil. Portaria nº 467 de 20 de março de 2020. Dispõe, em caráter excepcional e temporário, sobre as ações de Telemedicina, com o objetivo de regulamentar e operacionalizar as medidas de enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional previstas no art. 3º da Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, decorrente da epidemia de COVID-19.

Brasil. Lei nº 13.989, de 15 de abril de 2020. Dispõe sobre o uso da telemedicina durante a crise causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2).

Brasil. Lei nº 13.853, de 8 de julho de 2019. Altera a Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018, para dispor sobre a proteção de dados pessoais e para criar a Autoridade Nacional de Proteção de Dados; e dá outras providências.

Breiman L. (1997). *Arcing The Edge*. Technical Report 486. Statistics Department, University of California, Berkeley.

Breiman, Leo (1984). *Classification and Regression Trees*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. ISBN 978-0-412-04841-8

Browning M, Kingslake J, Dourish CT, Goodwin GM, Harmer CJ, Dawson GR. Predicting treatment response to antidepressant medication using early changes in emotional processing. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Jan;29(1):66-75. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.1102. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30473402.

Byun S, Kim AY, Jang EH, Kim S, Choi KW, Yu HY, Jeon HJ. Detection of major depressive disorder from linear and nonlinear heart rate variability features during mental task protocol. *Comput Biol Med*. 2019 Sep;112:103381. doi: 10.1016/j.combiomed.2019.103381. Epub 2019 Aug 4. PMID: 31404718.

Cappelen AW, Sorensen EO, Tungodden B. (2013) When do we lie? *Journal of Economic Behavior and Organization* 93, 258-265.

Carrillo F, Sigman M, Fernández Slezak D, Ashton P, Fitzgerald L, Stroud J, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Natural speech algorithm applied to baseline interview data can predict which patients will respond to psilocybin for treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2018 Apr 1;230:84-86. doi: 10.1016/j.jad.2018.01.006. PMID: 29407543.

Chang JJ, Ji Y, Li YH, Yuan MY, Su PY. Childhood trauma and depression in college students: Mediating and moderating effects of psychological resilience. *Asian J Psychiatr*. 2021 Nov;65:102824. doi: 10.1016/j.ajp.2021.102824. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34479025.

Chawla NV, Bowyer, KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. (2002). SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique. *Journal of Artificial Intelligent Research*, 16, 321– 357.

Chekroud AM, Zotti RJ, Shehzad Z, Gueorguieva R, Johnson MK, Trivedi MH, Cannon TD, Krystal JH, Corlett PR. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a Machine Learning approach. *Lancet Psychiatry*. 2016 Mar;3(3):243-50. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00471-X. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26803397.

Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. *KDD '16: Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. 2016. Pages 785–794.

Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol Use and Your Health. Disponível em <https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>. Acesso em 15/01/2021.

Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1643/2002 de 07 de agosto de 2002. Define e disciplina a prestação de serviços através da Telemedicina.

Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2227/2018 de 06 de fevereiro de 2019. Define e disciplina a telemedicina como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologias.

Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2228/2019 de 06 de março de 2019. Revoga a Resolução CFM nº2.227, publicada no D.O.U. de 6 de fevereiro de 2019.

Cortes, C., Vapnik, V. Support-vector networks. *Mach Learn* 20, 273–297 (1995). <https://doi.org/10.1007/BF00994018>

Costantini L, Pasquarella C, Odone A, Colucci ME, Costanza A, Serafini G, Aguglia A, Belvederi Murri M, Brakoulias V, Amore M, Ghaemi SN, Amerio A. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J Affect Disord*. 2021 Jan 15;279:473-483. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.131. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33126078.

Declaração de Tel Aviv. Sobre responsabilidades e normas éticas na utilização da telemedicina, 1999. Disponível em:

[www.dhnet.org.br/direitos/codetica/medica/27telaviv.html](http://www.dhnet.org.br/direitos/codetica/medica/27telaviv.html). Acesso em 15/01/2021.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed.: DSM-V. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

Engel L, Chen G, Richardson J, Mihalopoulos C. The impact of depression on health-related quality of life and wellbeing: identifying important dimensions and assessing their inclusion in multi-attribute utility instruments. *Qual Life Res.* 2018;27(11):2873-2884. doi:10.1007/s11136-018-1936-y

Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9):e2019686. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19686. PMID: 32876685; PMCID: PMC7489837.

Fazel S, Runeson B. Suicide. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16;382(3):266-274. doi: 10.1056/NEJMra1902944. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Mar 12;382(11):1078. PMID: 31940700; PMCID: PMC7116087.

Fawcett T. (2006). An Introduction to ROC Analysis. *Pattern Recognition Letters.* 27 (8): 861–874.

Fernández A, García S, Herrera F, Chawla NV. SMOTE for Learning from Imbalanced Data: Progress and Challenges, Marking the 15-year Anniversary. *Journal of Artificial Intelligence Research* 61 (2018) 863-905.

Fix E, Hodges, JL Jr. Discriminatory analysis, nonparametric discrimination. USAF School of Aviation Medicine, Randolph Field, Tex., Project 21-49-004, Rept. 4, Contract AF41(128)-31, February 1951.

Fix E, Hodges, JL Jr. Discriminatory analysis: small sample performance. USAF School of Aviation Medicine, Randolph Field, Tex., Project 21-49-004, Rept. 11, August 1952.

Freund Y. and R. E. Schapire (1996). Experiments with a new boosting algorithm. In L. Saitta (Ed.), Thirteenth International Conference on Machine Learning, pp. 148–156. Morgan Kaufmann.

Friedman JH. (1999). Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. Disponível em: <https://statweb.stanford.edu/~jhf/ftp/trebst.pdf>

Gałecka M, Bliźniewska-Kowalska K, Maes M, Su KP, Gałecki P. Update on the neurodevelopmental theory of depression: is there any 'unconscious code'? *Pharmacol Rep*. 2020 Dec 31. doi: 10.1007/s43440-020-00202-2. Epub ahead of print. PMID: 33385173.

Gaum PM, Brey F, Kraus T, Lang J. Does stigmatization moderate the association between intention and implementation of learned prevention-strategies at work after a depressive episode? - a cross-sectional pilot study. *J Occup Med Toxicol*. 2019 Nov 5;14:26.

GDPR. Regulation (eu) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016: on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). Official Journal of the European Union, L 119, 2016.

Global Burden of Disease Study (GBD). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–858.

Golbert A, Vasques ACJ, Faria ACRA *et al*. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019). Clannad Editora Científica.

Gonçalves AMC, Teixeira MTB, Gama JRA *et al.* (2018). Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 67(2), 101-109. <https://dx.doi.org/10.1590/0047-2085000000192>

Guilloux JP, Bassi S, Ding Y, Walsh C, Turecki G, Tseng G, Cyranowski JM, Sibille E. Testing the predictive value of peripheral gene expression for nonremission following citalopram treatment for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Feb;40(3):701-10. doi: 10.1038/npp.2014.226. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25176167; PMCID: PMC4289958.

Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Elsevier, Canadá, 2020.

Hanach N, de Vries N, Radwan H, Bissani N. The effectiveness of telemedicine interventions, delivered exclusively during the postnatal period, on postpartum depression in mothers without history or existing mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Midwifery*. 2020 Dec 19;94:102906. doi: 10.1016/j.midw.2020.102906. Epub ahead of print. PMID: 33360589.

Harris PA, Taylor R, Thielke R *et al.* Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009 Apr;42(2):377-81.

Harris PA, Taylor R, Minor BL *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019 Jul;95:103208.

Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. (2008). *The Elements of Statistical Learning*. Springer 2nd ed. New York: [s.n.] pp. 337–384. ISBN 978-0-387-84857-0

Harvard Medical School. What causes depression? Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/what-causes-depression> e acessado em 15/01/2020.

Ho, TK (1995). Random Decision Forests . Proceedings of the 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition, Montreal, QC, 14–16 August 1995. pp. 278–282.

Iniesta R, Malki K, Maier W, Rietschel M, Mors O, Hauser J, Henigsberg N, Dernovsek MZ, Souery D, Stahl D, Dobson R, Aitchison KJ, Farmer A, Lewis CM, McGuffin P, Uher R. Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *J Psychiatr Res.* 2016 Jul;78:94-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.016. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27089522.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2019 – Volume 2. Disponível em [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br). Acesso em 15/01/2021.

James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani, R. 2015. *An Introduction to Statistical Learning, with applications in R*, 6th Printing. Springer, New York.

Joshi AV. *Machine Learning and Artificial Intelligence*. Springer. 2020. ISBN 978-3-030-26621-9.

Jung JS, Park SJ, Kim EY *et al.* Prediction models for high risk of suicide in Korean adolescents using Machine Learning techniques. *PLoS One.* 2019 Jun 6;14(6):e0217639.

Kessler RC, Berglund P, Demler O *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095-105.

Kuang D, Yang R, Chen X, *et al.* Depression recognition according to heart rate variability using Bayesian Networks. *J Psychiatr Res.* 2017 Dec;95:282-287.

Kwakernaak S, van Mens K; GROUP Investigators, Cahn W, Janssen R. Using Machine Learning to predict mental healthcare consumption in non-affective psychosis. *Schizophr Res.* 2020 Mar 5. pii: S0920-9964(20)30023-2. doi: 10.1016/j.schres.2020.01.008. [Epub ahead of print]

Land AH, Doig AG. (1960). An automatic method of solving discrete programming problems. *Econometrica.* 28 (3). pp. 497–520. doi:10.2307/1910129.

Levis B, Sun Y, He C, *et al.* Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination With the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2290-2300. doi: 10.1001/jama.2020.6504. PMID: 32515813;

Liu JJ, Galfalvy HC, Cooper TB, Oquendo MA, Grunebaum MF, Mann JJ, Sublette ME. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) status in major depressive disorder with comorbid anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jul;74(7):732-8. doi: 10.4088/JCP.12m07970. PMID: 23945451; PMCID: PMC3905735.

Mahendran N, Vincent DR, Srinivasan K, Chang CY, Garg A, Gao L, Reina DG. Sensor-Assisted Weighted Average Ensemble Model for Detecting Major Depressive Disorder. *Sensors (Basel)*. 2019 Nov 6;19(22):4822. doi: 10.3390/s19224822. PMID: 31698678; PMCID: PMC6891280.

Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.

Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MB *et al.* Coordinated regional care of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Jul 1;2(3):215-224.

Mayo Clinic. Drug addiction (substance use disorder). Disponível em <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/drug-addiction/symptoms-causes/syc-20365112>. Acesso em 15/01/2021.

Mboya IB, John B, Kibopile ES *et al.* Factors associated with mental distress among undergraduate students in northern Tanzania. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 29; 20(1):28.

Min B, Kim M, Lee J, Byun JI, Chu K, Jung KY, Lee SK, Kwon JS. Prediction of individual responses to electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia: Machine Learning analysis of resting-state electroencephalography. *Schizophr Res*. 2019 Dec 26. pii: S0920-9964(19)30582-1. doi: 10.1016/j.schres.2019.12.012. [Epub ahead of print]

Ministério da Saúde. Portaria nº190 de 31 de Janeiro de 2014. Institui a Rede Nacional de Pesquisa em Doenças Cardiovasculares, composta por instituições de ciência, tecnologia, inovação e produção em saúde, públicas e privadas.

Ministério da Saúde. Portaria nº 2.436, de 21 de setembro de 2017. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes para a organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 24, n. 50, 2019.

Mitchell A, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 374 (9690): 609–19

Mohammed R, Rawashdeh J, Abdullah M. Machine Learning with Oversampling and Undersampling Techniques: Overview Study and Experimental Results, *2020 11th International Conference on Information and Communication Systems (ICICS)*, 2020, pp. 243-248, doi: 10.1109/ICICS49469.2020.239556.

Mumtaz W, Qayyum A. A deep learning framework for automatic diagnosis of unipolar depression. *Int J Med Inform.* 2019 Dec;132:103983. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.103983. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31586827.

National Institutes of Health. What are the other health consequences of drug addiction? Disponível em <https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/addiction-health>. Acesso em 15/01/2021.

Nobis A, Zalewski D, Waszkiewicz N. Peripheral Markers of Depression. *J Clin Med.* 2020 Nov 24;9(12):3793. doi: 10.3390/jcm9123793. PMID: 33255237; PMCID: PMC7760788.

Noyan MA. Depression is a systemic disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015 Sep;43(6):503-4.

Niedhammer I, Coindre K, Memmi S, *et al.* Working conditions and depression in the French national working population: Results from the SUMER study. *J Psychiatr Res.* 2020 Jan 22;123:178-186.

Opitz D, Maclin R. (1999). Popular ensemble methods: An empirical study. *Journal of Artificial Intelligence Research*. 11: 169–198. doi:10.1613/jair.614

ONU. World Population Prospects 2019: Highlights. Disponível em: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-2019-highlights.html>

Organização Mundial de Saúde. Suicide. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Acesso em 01/01/2021.

Organização Mundial de Saúde. Physical inactivity a leading cause of disease and disability, warns WHO. Disponível em <https://www.who.int/news/item/04-04-2002-physical-inactivity-a-leading-cause-of-disease-and-disability-warns-who#:~:text=Sedentary%20lifestyles%20increase%20all%20causes,lipid%20disorders%2C%20depression%20and%20anxiety>. Acesso em 15/01/2021.

Organização Mundial da Saúde. Telehealth. Disponível em <https://www.who.int/gho/goe/telehealth/en/>. Acesso em 15/01/2021.

Organização Mundial da Saúde. Digital Health. Disponível em <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/digital-health/publications>. Acesso em 15/01/2021.

Organização Panamericana da Saúde. Folha informativa – Atenção primária à saúde. 2019. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5858:folha-informativa-atencao-primaria-de-saude&Itemid=843](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5858:folha-informativa-atencao-primaria-de-saude&Itemid=843). Acesso em 15/01/2021.

Our World in Data. Mental Health. Disponível em: <https://ourworldindata.org/mental-health#depression>

Papadakis MA, McPhee SJ. *Current Medical Diagnosis and Treatment* (2021). 2021. McGraw Hill.

Park LT, Zarate Jr. CA, Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med* 380; 6, 2019.

Parvin H, Alizadeh H, Minaei-Bidgoli B. MKNN: Modified K-Nearest Neighbor Proceedings of the World Congress on Engineering and Computer Science 2008 WCECS 2008, October 22 - 24, 2008, San Francisco, USA.

Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A *et al.* Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 2011, 12:2825-2830.

Portugal FB, Campos MR, Gonçalves, DA *et al.* (2016). Qualidade de vida em pacientes da atenção primária do Rio de Janeiro e São Paulo, Brasil: associações com eventos de vida produtores de estresse e saúde mental. *Ciência & Saúde Coletiva*, 21(2), 497-508. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015212.20032015>.

Pratap A, Atkins DC, Renn BN, Tanana MJ, Mooney SD, Anguera JA, Areán PA. The accuracy of passive phone sensors in predicting daily mood. *Depress Anxiety*. 2019 Jan;36(1):72-81. doi: 10.1002/da.22822. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30129691.

Prokhorenkova L, Gusev G, Vorobev A, Dorogush AV, Gulin A. CatBoost: Unbiased Boosting with Categorical Features. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, pp. 6638-6648, 2018.

Puterman E, Weiss J, Hives BA *et al.* (2020). Predicting mortality from 57 economic, behavioral, social, and psychological factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201918455. doi:10.1073/pnas.1918455117

Rahman R, Kodesh A, Levine SZ, Sandin S, Reichenberg A, Schlessinger A (2020). Identification of newborns at risk for autism using electronic medical records and Machine Learning. *European Psychiatry*, 63(1), e22, 1–7.

Ramos-Lima LF, Waikamp V, Antonelli-Salgado T, Passos IC, Freitas LHM. The use of Machine Learning techniques in trauma-related disorders: a systematic review. *J Psychiatr Res* 121:159-172, 2020.

Rajpurkar P, Yang J, Dass N, Vale V, Keller AS, Irvin J, Taylor Z, Basu S, Ng A, Williams LM. Evaluation of a Machine Learning Model Based on Pretreatment Symptoms and Electroencephalographic Features to Predict Outcomes of Antidepressant Treatment in Adults With Depression: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e206653. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.6653. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e2016001. PMID: 32568399; PMCID: PMC7309440.

Razavi R, Gharipour A, Gharipour M. Depression screening using mobile phone usage metadata: a Machine Learning approach. *J Am Med Inform Assoc*. 2020 Jan 24. pii: ocz221. doi: 10.1093/jamia/ocz221. [Epub ahead of print]

R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online at <https://www.R-project.org/>.

Rosellini AJ, Liu S, Anderson GN, *et al*. Developing algorithms to predict adult onset internalizing disorders: An ensemble learning approach. *J Psychiatr Res*. 2020 Feb;121:189-196.

Russell S, Norvig P. *Artificial Intelligence: a modern approach*. Pearson. 2020.

Sanderson M, Bulloch ABM, Wang J *et al*. Predicting death by suicide using administrative health care system data: Can recurrent neural network, one-dimensional convolutional neural network, and gradient boosted trees models improve prediction performance? *J Affect Disord*. 2020 Mar 1;264:107-114.

Schwenk TL. What Does It Mean to Be a Physician? *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.0146. [Epub ahead of print]

Sklearn. Biblioteca Python. <https://scikit-learn.org/stable/modules/tree.html?highlight=cart>

Smith M, Dietrich BJ, Bai EW, Bockholt HJ. Vocal pattern detection of depression among older adults. *Int J Ment Health Nurs*. 2020 Jun;29(3):440-449. doi: 10.1111/inm.12678. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31811697.

Souza Filho EM, Fernandes FAF, Soares CLA *et al*. Artificial Intelligence in Cardiology: Concepts, Tools and Challenges - “The Horse is the One Who Runs, You Must Be the Jockey”. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Jan;114(1):194, S0066-782X2019005022109. doi: 10.36660/abc.20180431.

Souza Filho EM, Veiga Rey HC, Frajtag RM, Arrowsmith Cook DM, Dalbonio de Carvalho LN, Pinho Ribeiro AL, Amaral J. Can Machine Learning be useful as a screening tool for depression in primary care? *J Psychiatr Res*. 2020 Sep 30;132:1-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.09.025. Epub ahead of print. PMID: 33035759.

Stone M, (1974). Cross-Validatory Choice and Assessment of Statistical Predictions. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 36(2), 111–133.

Tanner JA, Hensel J, Davies PE *et al*. Economic Burden of Depression and Associated Resource Use in Manitoba, Canada. *Can J Psychiatry*. 2019 Dec 13:706743719895342. doi: 10.1177/0706743719895342. [Epub ahead of print]

Tasca R, Massuda A, Carvalho WM, Buchweitz C, Harzheim E. Recomendações para o fortalecimento da atenção primária à saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e4. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.4>.

Tomek, I. (1976). Two modifications of CNN *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, 769-772.

Universidade do Estado do Rio de Janeiro. “Suicídio e Luto à sombra da Pandemia” pautam a programação especial do Setembro Amarelo na Uerj”. Disponível em: <https://www.uerj.br/noticia/13697/> e acessado em 01/01/2021.

U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and

Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.

van Rossum G. An Introduction to Python for UNIX/C Programmers. 1993. Proc. of the NLUUG najaarsconferentie. (Dutch UNIX users group)

Verhulst, Pierre-François (1845). Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population [Mathematical Researches into the Law of Population Growth Increase]. Nouveaux Mémoires de l'Académie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles.

Vitinius F, Escherich S, Deter HC, Hellmich M, Jünger J, Petrowski K, Ladwig KH, Lambertus F, Michal M, Weber C, de Zwaan M, Herrmann-Lingen C, Ronel J, Albus C. Somatic and sociodemographic predictors of depression outcome among depressed patients with coronary artery disease - a secondary analysis of the SPIRR-CAD study. BMC Psychiatry. 2019 Feb 4;19(1):57. doi: 10.1186/s12888-019-2026-6. PMID: 30717711; PMCID: PMC6360727.

Virginia Commonwealth University. Why Education Matters to health: exploring the causes. Disponível em <https://societyhealth.vcu.edu/work/the-projects/why-education-matters-to-health-exploring-the-causes.html>. Acesso em 15/01/2021.

Xu Z, Zhang Q, Li W, Li M, Yip PSF. Individualized prediction of depressive disorder in the elderly: A multitask deep learning approach. Int J Med Inform. 2019 Dec;132:103973. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.103973. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31569007.

Zhang Y, Wang S, Hermann A, Joly R, Pathak J. Development and validation of a Machine Learning algorithm for predicting the risk of postpartum depression among pregnant women. J Affect Disord. 2020 Sep 30;279:1-8. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.113. Epub ahead of print. PMID: 33035748.

Zhdanov A, Atluri S, Wong W, *et al.* Use of Machine Learning for Predicting Escitalopram Treatment Outcome From Electroencephalography Recordings in Adult Patients With Depression. JAMANetw Open.2020 Jan 3;3(1):e1918377.

Zilcha-Mano S, Roose SP, Brown PJ, Rutherford BR. A Machine Learning Approach to Identifying Placebo Responders in Late-Life Depression Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Jun;26(6):669-677. doi: 10.1016/j.jagp.2018.01.001. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29398354; PMCID: PMC5993576.

Yilmaz Ü, Cezer C, Aydin Z, Güngör VC. Data Mining Techniques in Direct Marketing on Imbalanced Data using Tomek Link Combined with Random Under-sampling. *ICISDM 2021: 2021 the 5th International Conference on Information System and Data Mining*. May 2021. Pages 67–73. doi: 10.1145/3471287.3471299

Word Population Review. Median Income By Country Population. (2020-02-17). Retrieved 2020-02-24, from <http://worldpopulationreview.com/countries/median-income-by-country/>

## **APÊNDICE A – Termo de Consentimento livre e esclarecido assinado pelos pacientes participantes do estudo**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Estudo:

**“Ensaio Clínico e Análise Econômica da Telecardiologia no Suporte à Decisão Clínica”**

Instituições: Universidade Federal de Minas Gerais e Instituto Nacional de Cardiologia

Investigador Principal: Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Você está sendo convidado para participar de um estudo de pesquisa clínica, por ser um possível paciente com indicação de fazer eletrocardiograma, ou seja, precisa fazer um exame que avalia os batimentos do seu coração.

Este projeto quer estudar a Telecardiologia que é uma forma de enviar informações de saúde de um paciente para o médico, mesmo se ele estiver longe. O paciente faz um eletrocardiograma no ambulatório e este exame é imediatamente enviado, via internet, a uma central de telecardiologia, onde um médico cardiologista de plantão fará o laudo e, em pouco tempo, este é enviado ao ambulatório no qual o exame foi realizado.

Se você concordar em participar deste estudo, além de fazer o eletrocardiograma, você será entrevistado por um profissional de saúde autorizado que fará perguntas sobre sua saúde através de uma ficha clínica. Você também responderá um questionário simples sobre sua satisfação.

Este exame que você fez poderá ou não ser avaliado por um médico especialista à distância. Isso vai depender da unidade de saúde que você está sendo atendido. Algumas Unidades de saúde receberão o equipamento necessário para fazer a Telecardiologia, outros não. Nas unidades de saúde que não tiverem o sistema de Telecardiologia, o seu exame será avaliado por um médico da própria unidade, como é feito normalmente.

Durante este estudo, você será contatado, por telefone, 3 vezes. A primeira vez será daqui a 1 mês, a segunda será daqui a 6 meses e a última daqui a 1 ano. Durante estes contatos, um profissional de saúde autorizado fará algumas perguntas sobre sua saúde através de uma ficha clínica e você também responderá um questionário sobre sua satisfação. Tanto a ficha clínica quanto os questionários serão os mesmos que você já respondeu na sua primeira participação neste estudo. É importante que você esteja disponível para atender estes contatos

### **Riscos e benefícios**

Antes de concordar em participar deste estudo, você precisa saber que não há risco a sua saúde, visto que não haverá nenhuma mudança no seu atendimento e acompanhamento. Você realizará o eletrocardiograma conforme indicado pelo médico. A única diferença é que, se você estiver sendo atendido em uma unidade de saúde que possua o sistema de telecardiologia, o seu ECG será analisado por uma central especializada em telecardiologia e o resultado será enviado ao seu médico.

O benefício será no futuro, quando as unidades de saúde utilizarem a Telecardiologia e o seu exame for avaliado por um médico especialista à distância, fazendo com que o laudo seja rapidamente realizado.

Leia cuidadosamente as informações descritas neste documento e as discuta com quem desejar, podendo ser um amigo ou um parente. Em caso de dúvidas, peça esclarecimentos ao médico do estudo ou alguém de sua equipe até que você entenda totalmente as informações descritas neste documento. Sua participação será voluntária e você deve decidir sobre sua participação apenas depois de ler, entender este documento e esclarecer todas as suas dúvidas.

Se você decidir não participar deste estudo agora ou quando quiser, isso não afetará seu tratamento.

Abaixo respondemos algumas perguntas que você, como paciente, deve saber antes de participar deste estudo:

**Quantas pessoas participarão do estudo?** Aproximadamente 1000 participantes de pesquisa com indicação para fazer eletrocardiograma participarão deste estudo. O estudo será conduzido somente no Brasil, em unidades de saúde do município do Rio de Janeiro.

**Quanto tempo permanecerei no estudo?** O período total para participação no estudo será de 1 ano. Você será contatado, por telefone, 3 vezes. A primeira vez será daqui a 1 mês, a segundo será daqui a 6 meses e a última em 1 ano.

No entanto, você pode optar por se retirar do estudo a qualquer momento por qualquer razão, sem qualquer prejuízo para você. Por outro lado, o médico do estudo também poderá interromper a sua participação no estudo.

**Quem pode participar do estudo?** Homens e mulheres, a partir de 18 anos de idade, que apresentem indicação para fazer eletrocardiograma, podem participar do estudo. Além disso, você deverá atender a alguns requisitos chamados de critérios de inclusão e exclusão. Se você preencher todos os critérios de inclusão e não apresentar nenhum dos critérios de exclusão, você poderá participar do estudo. Se não preencher qualquer um deles, não poderá participar do estudo. Estes critérios serão avaliados pelo médico do estudo e sua equipe, e eles informarão se você terá os critérios para participar do estudo ou não.

**Eu obterei benefícios a partir deste estudo?** O benefício será no futuro, quando as unidades de saúde utilizarem a Telecardiologia e o seu exame for avaliado por um médico especialista à distância, fazendo com que o laudo seja rapidamente realizado.

**O estudo oferece algum risco para minha saúde?** Você precisa saber que não há risco a sua saúde durante todo o estudo, que inclui a realização do eletrocardiograma no ambulatório, a entrevista sobre a sua saúde e o acompanhamento, que será realizado através de ligações telefônicas.

**Eu serei pago pela participação neste estudo?** Você não receberá nenhum pagamento para participar desse estudo.

**Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você não está abrindo mão de nenhum direito legal como paciente (participante da pesquisa).**

**Manuseio/uso de dados, confidencialidade e privacidade:** Sua privacidade é importante. Todas as informações do estudo sobre você, seu nome, sua identidade e sobre sua saúde serão mantidas em segredo. É garantido a você sigilo de seus dados e de que estes não serão identificados pela equipe médica responsável por este estudo, para qualquer outra instância, sejam outros médicos ou o patrocinador. Os resultados publicados do estudo em uma revista médica/congresso não irão identificar você de forma alguma. Suas informações pessoais serão registradas por meio de um código; desta forma, poderão ser processadas e analisadas pelo patrocinador ou pelo seu representante sem nenhuma identificação, com o objetivo único de determinar os resultados do estudo. No entanto, as autoridades regulatórias governamentais assim como representantes do patrocinador (chamados monitores de pesquisa clínica) poderão ter acesso aos seus dados, sem desrespeitar a sua confidencialidade, conforme as legislações brasileiras em vigor. Ao assinar este documento, você, ou seu representante legal, autorizam o acesso a essas informações.

**Garantia de esclarecimentos sobre a participação nesta pesquisa:** Durante o decorrer do estudo, se houver achados significantes que possam alterar sua decisão de participar do estudo, eles serão discutidos com você.

Se você tiver alguma dúvida com relação a este estudo, aos seus direitos como participante da pesquisa clínica, ou apresentar qualquer lesão relacionada à pesquisa, você pode entrar em contato com seu médico do estudo:

Dra. Helena Cramer Veiga Rey - Telefones: (21) 3037-2131.

Endereço: Instituto Nacional de Cardiologia - 5º andar, Rua das Laranjeiras, 374, Laranjeiras – Rio de Janeiro/RJ.

**Telefone para emergência 24 horas: (21) 992090998.**

Investigador Principal: Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Contato Telessaúde Belo Horizonte: (31) 3409-9201

Para dúvidas sobre seus direitos enquanto estiver participando deste estudo, entre em contato com o **Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro** - Rua Evaristo da Veiga, 16, Sobreloja. Centro. CEP: 20.031-040 – Rio de Janeiro – RJ – Tel: (21) 2215-1485 – e-mail: cepsms@rio.rj.gov.br. Horário de atendimento: das 09:00 às 15:00h.

Eu confirmo que li este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e seu conteúdo foi explicado para mim, tive a oportunidade de fazer perguntas e obtive explicações satisfatórias. Entendi o objetivo e o que acontecerá comigo neste estudo. Forneço e concordo voluntariamente com meu consentimento para participar, cooperando totalmente com o médico do estudo, inclusive fornecendo informações sobre quaisquer sintomas, tratamentos médicos ou alternativos ou medicamentos que venha a tomar durante o período de participação neste estudo. Além disto, eu informei o médico do estudo sobre minhas doenças anteriores e atuais, medicamentos usados e qualquer consulta que eu tenha feito com outro médico nos últimos 12 meses (1 ano).

1. Informei o médico do estudo sobre minha participação em outras pesquisas ou estudos clínicos.

2. Estou ciente de que, se não cooperar integralmente com as solicitações e orientações do médico do estudo e sua equipe, não serei prejudicado.

3. Entendo que minha participação na pesquisa é voluntária e que posso recusar minha participação ou me retirar, a qualquer tempo, sem nenhuma penalidade.

4. Assinei e datei 2 vias deste documento e recebi uma das vias datada e assinada por mim e pelo pesquisador responsável desse documento (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE).

**Participante da Pesquisa / Nome completo (letra de forma):**

\_\_\_\_\_

Assinatura:

Data:

**Representante Legalmente Autorizado (se aplicável):**

\_\_\_\_\_

Assinatura:

Data:

Declaração de testemunha imparcial (se aplicável).

Atesto que as informações contidas neste Termo de Consentimento Informado foram exatamente explicadas e, aparentemente, compreendidas pelo participante da pesquisa ou seu representante legal aceitável. Eu também atesto que o participante da pesquisa ou seu representante legal aceitável, voluntariamente, deu seu consentimento para participar deste estudo.

**Testemunha Imparcial / Nome completo (letra de forma):**

---

Assinatura:

Data:

Médico Pesquisador: Confirmo ter explicado e respondido pessoalmente as dúvidas sobre este termo de consentimento ao participante da pesquisa, e assino este documento como responsável pelos direitos que lhe são garantidos em meu nome, nome do patrocinador e da instituição que está realizando este estudo.

**Médico Pesquisador / Nome completo (letra de forma):**

---

Assinatura:

Data:

(Uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido devidamente preenchida será entregue ao participante da pesquisa ou seu Representante Legalmente Autorizado).

**APÊNDICE B- FICHA DE PESQUISA CLÍNICA (FPC)**

# Ensaio Clínico e Análise Econômica da Telecardiologia no Suporte à Decisão Clínica

Este estudo tem por objetivo avaliar a redução de encaminhamentos de pacientes da atenção primária para serviços de cardiologia por arritmias cardíacas, comparando unidades que receberam o sistema de telecardiologia com outras sem esta tecnologia.

## FICHA CLÍNICA – ORIENTAÇÃO GERAL

---

Esta ficha clínica é individual e deve ser adequadamente preenchida conforme manual de boas práticas clínicas.

Este documento servirá como base para as monitorias que serão realizadas durante o estudo e como documentos fonte do paciente.

Para o sucesso deste estudo, todas as etapas previstas no protocolo de pesquisa deverão ser cumpridas uma a uma. Este material tem por objetivo auxiliá-lo para que você possa alcançar as metas do projeto com o qual cada centro colaborador se comprometeu.

Contato: e-mail: [telemed.rj@gmail.com](mailto:telemed.rj@gmail.com)

**Carimbo / Assinatura**

**FICHA DE SELEÇÃO**

Nome:		
Data de nascimento: ____ / ____ / ____		
Sexo	<input type="radio"/> feminino	<input type="radio"/> masculino

Data da seleção

--	--	--

ddmmaaaa

**LOCAL DA SELEÇÃO:**

OCF Armando Palhares Aguinaga - Realengo	OCF Barbara Starfield – Del Castilho
OCMSAloysio Augusto Novis– Penha Circular	OCF Estácio de Sá –Rio Comprido
OCMS Dr. Albert Sabin- Rocinha	OCF Maria Sebastiana de Oliveira – Ilha do Governador
OCF Felipe Cardoso - Penha	OCF Nélio de Oliveira - Gamboa
OCMS João Barros Barreto–Copacabana	OCF Otto Alves de Carvalho- Rio das Pedras
O CF Joaozinho Trinta –Parada de Lucas	O CF Sérgio Nicolau Amin
OCF Kelly Cristina de Sá Lacerda Silva - Senador Camará	OCF Dante Romanó Júnior – Marechal Hermes
OCF Maria do Socorro - Rocinha	OCF Souza Marques – Del Castilho
OCF Rinaldo de Lamare - Rocinha	OCF Santa Marta - Botafogo
O CF Zilda Arns- Ramos	OCMS Manoel José Ferreira

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
Indicação de Eletrocardiograma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Idade > 18 anos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Critérios de exclusão</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sem assinatura do paciente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Se o TCLE não foi assinado, justifique:

 Recusa do paciente     Recusa do responsável     Problema operacional da Unidade

 Outros

--

**Carimbo / Assinatura**

## FICHA DE INCLUSÃO

---

Data do pedido do ECG

--	--	--

ddmmaaaa

CPF do paciente: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço:

Bairro:

Município:

CEP

Nome da mãe do paciente:

Email:

Celular:

Telefones de contato:

Outros telefones e contatos:

Data da assinatura do **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

--	--	--

ddmmaaaa

Algum procedimento indicado?

Sim

Não

Qual ?

--

**Carimbo / Assinatura**

## FICHA DE INCLUSÃO

Data e hora da realização  
do ECG

ddmmaaaa		

h	m

Justificar se o exame ECG não foi realizado \_\_\_\_\_

ECG inicial – Enviar cópia do traçado para o e-mail: telemed.rj@gmail.com

Indicações para o ECG convencional de 12 derivações

- checkup
- exame de rotina para primeira consulta
- síncope ou lipotímia
- crise convulsiva
- dor torácica ou angina
- dispneia ou cansaço
- irregularidade no ritmo verificada no pulso ou na ausculta cardíaca
- sopro na ausculta cardíaca
- aumento da área cardíaca no RX de tórax ou outro método de imagem
- palpitação
- pré-operatório de cirurgia de pequeno porte
- pré-operatório de cirurgia de grande porte
- análise evolutiva de doença cardíaca já diagnosticada:
  - arritmia cardíaca já diagnosticada
  - resposta ao tratamento de arritmia cardíaca
  - infarto prévio
  - angioplastia coronariana
  - cirurgia de revascularização miocárdica
  - outra cirurgia cardíaca
  - insuficiência cardíaca
  - miocardiopatia
  - doença cardíaca valvar
  - cardiopatia congênita
  - cor pulmonale
  - hipertensão arterial
  - outra doença cardíaca \_\_\_\_\_
- não informado
- outra indicação \_\_\_\_\_

Foi feita a foto do traçado do eletrocardiograma identificado ?  Não  Sim

Data em que o clínico recebeu:  traçado  laudo

ddmmaaaa		

Alteração no ECG ?  Não  Sim Qual \_\_\_\_\_

Houve encaminhamento para cardiologista?  sim  Não

O clínico solicitou a Teleconsultoria ?  sim  Não

**Carimbo / Assinatura**

## VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS

<b>Grau de Escolaridade:</b>	<input type="radio"/> Não alfabetizado <input type="radio"/> Fundamental incompleto <input type="radio"/> Fundamental completo <input type="radio"/> Ensino médio incompleto <input type="radio"/> Ensino médio completo <input type="radio"/> Ensino superior incompleto <input type="radio"/> Ensino superior completo
<b>Renda Familiar:</b>	<input type="radio"/> Menor ou igual a 1 salário mínimo <input type="radio"/> Maior que 1 a menor ou igual a 2 salários mínimos <input type="radio"/> Maior que 2 a menor ou igual a 5 salários mínimos <input type="radio"/> Maior que 5 a menor ou igual a 10 salários mínimos <input type="radio"/> Maior que 10 salários mínimos

## HÁBITOS DE VIDA

<b>Tabagismo:</b>	<input type="radio"/> Tabagista atual <input type="radio"/> Ex-tabagista <input type="radio"/> Não	Data início: _____ Data término: _____ Num cigarros: _____ dia
<b>Etilismo:</b>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Num doses: _____ dia / semana / mês
<b>Uso de drogas ilícitas</b>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Não documentado
<b>Atividade Física:</b>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Intensidade: <input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Intensa  Vezes/semana: _____

## AValiação Funcional

<b>Compreensão:</b>	<input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Levemente prejudicada <input type="radio"/> Moderada/gravemente prejudicada <input type="radio"/> Desconhecido
<b>Atividade de vida diária:</b>	<input type="radio"/> Independente <input type="radio"/> Parcialmente assistido <input type="radio"/> Totalmente assistido <input type="radio"/> Desconhecido

## DESFECHO

Data do diagnóstico

ddmmaaaa

Diagnóstico

**Carimbo / Assinatura**

## ADMISSÃO NO ESTUDO

### HISTÓRICO MÉDICO

Descrição	Sim	Não	Não documentado	Ano de diagnóstico
Dislipidemia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Hipertensão Arterial	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Diabetes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
IRC dialítica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
IRC crônica (Cr >2.0)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Anemia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Doença de Chagas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Depressão	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
DPOC/Asma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Apnéia do sono	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Flutter atrial/FA (permanente ou recorrente)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Acidente cerebrovascular/ AIT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Doença carotídea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Doença vascular periférica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Doença da artéria coronária	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
IAM prévio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Doença valvar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Prótese valvar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Doença reumática cardíaca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Insuficiência cardíaca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Dispositivo de assist. ventricular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
CRVM prévia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Transplante cardíaco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Angioplastia prévia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Marcapasso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Terapia de Ressincronização cardíaca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
CDI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Câncer órgão sólido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Câncer hematológico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Hipotireodismo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Hipertireoidismo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Doença hepática	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Outros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Se outros, descrever				

### MEDICAMENTOS

**Carimbo / Assinatura**

	Medicamentos	PRESCRITO OU MANTIDO	Razão <sup>1</sup>	Qual	Dose por horário	Posologia
		1. Sim, prescrito 2. Sim, mantido 3. Suspenso 4. Não 5. Não informado	1. Pc não pode comprar 2. Pc prefere não tomar 3. Não está indicado 4. Contraindicação clínica 5. Não se aplica 6. Não informado		mg	1. 1x ao dia 2. 2x ao dia 3. 3x ao dia 4. 4x ao dia 5. Outra 6. Não informado
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						

## CUSTOS

### Procedimentos Clínicos Realizados

- Clínico Geral                      O Sim                      ONão

**Carimbo / Assinatura**

- **Especialista**                     Sim                     Não

- **Agente de Saúde**                     Sim                     Não

- **Internação**                     Sim                     Não

### Procedimentos Diagnósticos Realizados

- **ECG**                     Sim                     Não

- **ECO**                     Sim                     Não

- **Hemograma**                     Sim                     Não

- **Bioquímica**                     Sim                     Não

- **Raio X**                     Sim                     Não

**Carimbo / Assinatura**

**Material**

Sim       Não

**Transportepelo SUS**

Sim       Não

**Dentista**

Sim       Não

**Outros**

**Carimbo / Assinatura**

**SEGUIMENTO DE 1 MÊS**

--	--	--

ddmmaaaa

**MEDICAMENTOS**

	Medicamentos	PRESCRITO OU MANTIDO	Razão <sup>1</sup>	Qual	Dose por horário	Posologia
		1. Sim, prescrito 2. Sim, mantido 3. Suspenso 4. Não 5. Não informado	1. Pc não pode comprar 2. Pc prefere não tomar 3. Não está indicado 4. Contraindicação clínica 5. Não se aplica 6. Não informado		mg	1. 1x ao dia 2. 2x ao dia 3. 3x ao dia 4. 4x ao dia 5. Outra 6. Não informado
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

**Carimbo / Assinatura**

## SEGUIMENTO DE 1 MÊS

### CUSTOS

---

#### Procedimentos Clínicos Realizados

- **Clínico Geral**                       Sim                       Não

- **Especialista**                       Sim                       Não

- **Agente de Saúde**                       Sim                       Não

- **Internação**                       Sim                       Não

#### Procedimentos Diagnósticos Realizados

- **ECG**                       Sim                       Não

- **ECO**                       Sim                       Não

- **Hemograma**                       Sim                       Não

- **Bioquímica**                       Sim                       Não

- **Raio X**                       Sim                       Não

**Carimbo / Assinatura**

**SEGUIMENTO DE 1 MÊS**

---

**CUSTOS****Material**

Sim       Não

**Transporte pelo SUS**

Sim       Não

**Dentista**

Sim       Não

**Outros****SEGUIMENTO DE 3 MESES**

---

--	--	--

ddmmaaaa

**Carimbo / Assinatura**

**MEDICAMENTOS**

	Medicamentos	PRESCRITO OU MANTIDO	Razão <sup>2</sup>	Qual	Dose por horário	Posologia
		1. Sim, prescrito 2. Sim, mantido 3. Suspenso 4. Não 5. Não informado	1. Pc não pode comprar 2. Pc prefere não tomar 3. Não está indicado 4. Contraindicação clínica 5. Não se aplica 6. Não informado		mg	1. 1x ao dia 2. 2x ao dia 3. 3x ao dia 4. 4x ao dia 5. Outra 6. Não informado
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

**SEGUIMENTO DE 3 MESES****CUSTOS**  

---

**Carimbo / Assinatura**

**Procedimentos Clínicos Realizados**

- **Clínico Geral**                     Sim                     Não

- **Especialista**                     Sim                     Não

- **Agente de Saúde**                     Sim                     Não

- **Internação**                     Sim                     Não

**Procedimentos Diagnósticos Realizados**

- **ECG**                     Sim                     Não

- **ECO**                     Sim                     Não

- **Hemograma**                     Sim                     Não

- **Bioquímica**                     Sim                     Não

- **Raio X**                     Sim                     Não

**Carimbo / Assinatura**

**SEGUIMENTO DE 3 MESES****CUSTOS**

---

**Material**

Sim       Não

**Transporte pelo SUS**

Sim       Não

**Dentista**

Sim       Não

**Outros****SEGUIMENTO DE 6 MESES**

---

--	--	--

ddmmaaaa

**Carimbo / Assinatura**

**MEDICAMENTOS**

	Medicamentos	PRESCRITO OU MANTIDO	Razão <sup>3</sup>	Qual	Dose por horário	Posologia
		1. Sim, prescrito 2. Sim, mantido 3. Suspenso 4. Não 5. Não informado	1. Pc não pode comprar 2. Pc prefere não tomar 3. Não está indicado 4. Contraindicação clínica 5. Não se aplica 6. Não informado		mg	1. 1x ao dia 2. 2x ao dia 3. 3x ao dia 4. 4x ao dia 5. Outra 6. Não informado
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

**SEGUIMENTO DE 6 MESES****CUSTOS**


---



---

**Carimbo / Assinatura**

**Procedimentos Clínicos Realizados**

- **Clínico Geral**                     Sim                     Não

- **Especialista**                     Sim                     Não

- **Agente de Saúde**                     Sim                     Não

- **Internação**                     Sim                     Não

**Procedimentos Diagnósticos Realizados**

- **ECG**                     Sim                     Não

- **ECO**                     Sim                     Não

- **Hemograma**                     Sim                     Não

- **Bioquímica**                     Sim                     Não

- **Raio X**                     Sim                     Não

**Carimbo / Assinatura**

**SEGUIMENTO DE 6 MESES**

---

**CUSTOS****Material**

Sim       Não

**Transporte pelo SUS**

Sim       Não

**Dentista**

Sim       Não

**Outros**

**Carimbo / Assinatura**

**SEGUIMENTO DE 12 MESES**

--	--	--

ddmmaaaa

**MEDICAMENTOS**

	Medicamentos	PRESCRITO OU MANTIDO	Razão <sup>II</sup>	Qual	Dose por horário	Posologia
		1. Sim, prescrito 2. Sim, mantido 3. Suspenso 4. Não 5. Não informado	1. Pc não pode comprar 2. Pc prefere não tomar 3. Não está indicado 4. Contraindicação clínica 5. Não se aplica 6. Não informado		— mg	1. 1x ao dia 2. 2x ao dia 3. 3x ao dia 4. 4x ao dia 5. Outra 6. Não informado
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

**Carimbo / Assinatura**

## SEGUIMENTO DE 12 MESES

### CUSTOS

---

#### Procedimentos Clínicos Realizados

- Clínico Geral                     Sim                     Não

- Especialista                     Sim                     Não

- Agente de Saúde                 Sim                     Não

- Internação                     Sim                     Não

#### Procedimentos Diagnósticos Realizados

- ECG                     Sim                     Não

- ECO                     Sim                     Não

- Hemograma                     Sim                     Não

- Bioquímica                     Sim                     Não

- Raio X                     Sim                     Não

## SEGUIMENTO DE 12 MESES

### CUSTOS

#### Material

**Carimbo / Assinatura**

Sim       Não

### Transporte pelo SUS

Sim       Não

### Dentista

Sim       Não

### Outros

**Carimbo / Assinatura**

## CIRURGIA PROGRAMADA

---

### ECG COM INDICAÇÃO DE RISCO CIRÚRGICO

Cirurgia realizada?      O Sim   O Não   O Não informado

Se não realizada, qual o motivo?

ECG alterado       Exame laboratorial alterado       não informado

Outro

--

Data da Cirurgia

--	--	--

ddmmaaaa

- CirurgiaCardiaca
- Cirurgia vascular (aórtica, grandes vasos, vascular periférica)
- Endarterectomia de carótica e correção endovascular de aneurisma de aorta abdominal
- Cirurgia de cabeça e pescoço
- Cirurgias intraperitoneal e intratorácica
- CirurgiaOrtopédica
- Cirurgiaprostática
- Procedimento endoscópico
- Procedimento superficial
- Cirurgia de catarata
- Cirurgia de mama
- Cirurgia ambulatorial

**Carimbo / Assinatura**

## EVENTOS CLÍNICOS GRAVES

### SEGUIMENTO

1Mês     3Meses     6Meses     6Meses

ALGUM EVENTO CLÍNICO GRAVE (EG) ?									
Especifique o EG caso ele não esteja listado na página de códigos de EG	Data de início _____ Hora de início _____	CAUSALIDADE		O evento foi considerado grave porque resultou em...					
		Há alguma relação do evento clínico com o evento índice de inclusão no estudo?		(marque (✓) tudo que se aplica)					
		a) Relacionado ao evento índice	b) Não relacionado ao evento índice	Óbito	Ameaça a Vida	Evento Médico importante	Hospitalização	Prolongamento da Internação	Desabilidade permanente
		a	B	1	2	3	4	5	6
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

 Preencher a ficha específica dos seguintes eventos clínicos: Internação Hospitalar e Óbito.

## FORMULÁRIO DE INTERNAÇÃO

### SEGUIMENTO

1Mês     3Meses     6Meses     6Meses

**Carimbo / Assinatura**

Data do internação	/ /	Data da Alta Hosp.	/ /
<i>Motivo da Internação</i>			
<input type="radio"/> Angina Instável <input type="radio"/> Insuficiência Cardíaca <input type="radio"/> Infarto Agudo do Miocárdio <input type="radio"/> Arritmia <input type="radio"/> Não cardiogênica <input type="radio"/> Outro motivo			
<b>Tratamento Utilizado</b>			
N. de dias na Unidade de Terapia Intensiva _____			
<b>Exames Realizados</b>			

 Preencher a ficha específica do Evento Clínico que motivou a internação hospitalar. Anexe os ECG's originais em envelope apropriado além de um resumo do evento clínico e da alta hospitalar, e uma cópia dos resultados laboratoriais e de métodos diagnósticos utilizados durante a internação

## FORMULÁRIO DE ÓBITO

### SEGUIMENTO

1Mês     3Meses     6Meses     6Meses

Data do óbito		Hora do óbito	:
<i>Causa da morte</i>			
<input type="radio"/> Morte Súbita			

**Carimbo / Assinatura**

- Cardiogênica por morte elétrica
- Cardiogênica por falência mecânica
- Não cardiogênica
  
- Outro Motivo

**Diagnóstico da "Causa Mortis"**

- atestado de óbito
- autópsia
- relato médico
- relato de familiar ou conhecido
- prontuário médico
  
- outro

**Local de ocorrência do óbito**

- Residência
- Hospital
- Via pública

**Óbito assistido por médico**     Sim     Não

 Anexar um sumário do óbito e outras informações relevantes.  
Preencher a ficha de Evento Clínico com o evento que levou ao óbito.

**Carimbo / Assinatura**

## APÊNDICE A

Medicamentos	Qual
<i>Antiagregante e anticoagulantes ( ) Sim ( ) Não</i>	
Aspirina	
Outros antiplaquetários	<input type="radio"/> Dipyridamol <input type="radio"/> Ticagrelor <input type="radio"/> Clopidogrel <input type="radio"/> Prasugrel <input type="radio"/> Ticlopidina
Anticoagulantes	
<i>Hipotensores, antiarrítmicos e antianginosos ( ) Sim ( ) Não</i>	
Beta Bloqueador	<input type="radio"/> Atenolol <input type="radio"/> Propranolol <input type="radio"/> Carvedilol <input type="radio"/> Bisoprolol <input type="radio"/> Metoprolol
Bloqueador de Ca <sup>2+</sup> Diidropiridínicos	<input type="radio"/> Nifedipina <input type="radio"/> Amlodipina <input type="radio"/> Nitrendipina <input type="radio"/> Lacidipina <input type="radio"/> Felodipina <input type="radio"/> Isradipina <input type="radio"/> Nisoldipina
Bloqueador de Ca <sup>2+</sup> não Diidropiridínicos	<input type="radio"/> Verapamil <input type="radio"/> Diltiazem <input type="radio"/> Mibefradil
IECA	<input type="radio"/> Captopril <input type="radio"/> Enalapril <input type="radio"/> Lisinopril <input type="radio"/> Ramipril
BRA	<input type="radio"/> Losartan <input type="radio"/> Valsartan <input type="radio"/> Irbersartan <input type="radio"/> Candesartan <input type="radio"/> Telmisartan
Alfa-bloqueadores	<input type="radio"/> Alfuzosina <input type="radio"/> Doxazosina <input type="radio"/> Indoramina <input type="radio"/> Prazosina <input type="radio"/> Tamsulosina <input type="radio"/> Terazosina
Hidralazina	
Nitratos	
Antiarrítmicos	<input type="checkbox"/> Propafenona <input type="checkbox"/> Sotalol <input type="checkbox"/> Amiodarona <input type="checkbox"/> Dronedarona <input type="checkbox"/> Dofetilida <input type="checkbox"/> Flecainida
<i>Hipolipemiantes <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não</i>	
Estatinas	<input type="radio"/> Atorvastatina <input type="radio"/> Sinvastatina <input type="radio"/> Pravastatina <input type="radio"/> Rosuvastatina <input type="radio"/> Outro
<b>Medicamentos</b>	<b>Qual ?</b>
Outros hipolipemiantes não estatinas	<input type="checkbox"/> Ômega 3 <input type="checkbox"/> Fibrato <input type="checkbox"/> Ácido nicotínico
<i>Inotrópicos ( ) Sim ( ) Não</i>	
Digoxina	

**Carimbo / Assinatura**

Medicamentos	Qual
Ivabradina	
<i>Diuréticos ( ) Sim ( ) Não</i>	
Diurético de alça	<input type="radio"/> Furosemida <input type="radio"/> Bumetanida <input type="radio"/> Ácido etacrínico <input type="radio"/> Torsemida
Diurético tiazídico	
Diurético poupador de potássio	
Espiro lactona	
<i>Hipoglicemiantes ( ) Sim ( ) Não</i>	
Hipoglicemiantes injetáveis	<input type="checkbox"/> Insulina <input type="checkbox"/> Outro
Sulfoniluréias de primeira geração	<input type="radio"/> Clorpropamida <input type="radio"/> Tolbutamida <input type="radio"/> Acetohexamida <input type="radio"/> Tolazamida
Sulfoniluréias de segunda geração	<input type="radio"/> Glibenclamida <input type="radio"/> Glimepirida <input type="radio"/> Gliburida <input type="radio"/> Glipizida <input type="radio"/> Glicazida
Biguanidas	<input type="radio"/> Metformina <input type="radio"/> Fenformina
<i>Outros medicamentos ( ) Sim ( ) Não</i>	
Anti-inflamatório não hormonal / Inibidor COX2	
Corticosteróides	
Medicamento Tireoidiano	<input type="radio"/> Levotiroxina <input type="radio"/> Tapazol <input type="radio"/> Propiltiouracil
Asma	<input type="radio"/> Salbutamol <input type="radio"/> Albuterol <input type="radio"/> Terbutalina <input type="radio"/> Formoterol <input type="radio"/> Salmeterol <input type="radio"/> Brometo de ipatrópio <input type="radio"/> Brometo de tiotrópio <input type="radio"/> Teofilina <input type="radio"/> Montelukaste <input type="radio"/> Indacaterol <input type="radio"/> Beclometasona <input type="radio"/> Flucatisona <input type="radio"/> Budesonida
Anti-depressivo	

## APÊNDICE B- EVENTOS CLÍNICOS CONSIDERADOS GRAVES

- EG.1 Internação Hospitalar.  
 EG.2 Acidente Vascular Encefálico que resulte em sequela neurológica.  
 EG.3 Descompensação de Insuficiência Cardíaca.  
 EG.4 Angina Instável.  
 EG.5 Arritmia Ventricular Grave.  
 EG.6 Infarto Agudo do Miocárdio.

**Carimbo / Assinatura**

EG.7	Angioplastia Coronariana.
EG.8	Cirurgia de Revascularização Miocárdica.
EG.9	Redução do Fluxo Coronariano.
EG.10	Trombocitopenia (< 100.000/mm <sup>3</sup> ).
EG.11	Tamponamento Cardíaco.
EG.12	Lesões Estruturais Cardíacas Agudas.
EG.13	Choque Cardiogênico.
EG.14	Choque Circulatório por causa não cardiogênica.
EG.15	Sepsis.
EG.16	Síndrome de Reposta Inflamatória tipo 4.
EG.17	Pericardite.
EG.18	Fratura Óssea.
EG.19	Osteomielite no local da punção.
EG.20	Hemorragia Grave.
EG.21	Penetração Óssea com danos a estruturas subjacentes.
EG.22	Morbidade secundária a desenvolvimento de tecido não cardíaca.
EG.23	Insuficiência Renal com Indicação de Diálise.
EG.24	Morte.
EG.25	Outro.

---

**Carimbo / Assinatura**