

Giovani Guimarães Rodrigues

**TÉCNICAS DE PROCESSAMENTO NÃO LINEAR
DE SINAIS APLICADAS À INVESTIGAÇÃO DE
LIMITAÇÕES PRÁTICAS DO PROCEDIMENTO
DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. Luis Antonio Aguirre

Co-orientador: Prof. Christophe Letellier – Université de Rouen, CORIA

Belo Horizonte, Fevereiro de 2011

À Valéria e à minha família, sem os quais esta jornada não teria sido possível.

Agradecimentos

Antes de tudo, eu sou eternamente grato a todos os espíritos superiores que velam por nós ao longo dessa existência.

Eu agradeço ao prof. Luis Aguirre pela orientação sempre disponível e pelo apoio nos momentos difíceis. A bronca no dia do exame de qualificação foi severa (e providencial, segundo a Valéria). Em contrapartida, a oportunidade de concluir as atividades de sua disciplina após o fim do semestre, na época de meu acidente, foi um gesto de grande generosidade.

Eu agradeço ao prof. Christophe Letellier pela oportunidade de desenvolver parte das atividades de doutoramento em Rouen. Ele gentilmente disponibilizou os dados coletados nos estudos de [Achour \(2005\)](#) e [Rabarimanantsoa-Jamous \(2008\)](#), às quais eu também agradeço. O período na França foi proveitoso pelo contato com aspectos práticos da ventilação não invasiva. Este contato delineou o perfil final do trabalho. As sugestões do Prof. Christophe para a condução do trabalho também foram valiosas, especialmente na parte de modelagem dos sinais ventilatórios.

Um agradecimento especial segue para Ubiratan Freitas. A ideia inicial do estudo descrito no Capítulo 4 foi proposta por ele. O algoritmo para delimitação dos ciclos nos sinais de pressão e vazão é de sua autoria. Além disso, ele acompanhou o desenvolvimento do trabalho como um todo e contribuiu com muitas sugestões e críticas positivas. Contudo, mais do que na parte técnica, sua amizade e companhia foram vitais para resistir ao frio francês.

Conforme comprovei, a estadia em um país estrangeiro distante tem dois momentos difíceis: a ida e a volta. Eu fui muito bem recebido por todos no grupo ATOMOSYD, coordenado pelo prof. Christophe, e na França de um modo geral. Assim, as pessoas com quem convivi e a França não serão esquecidas.

Os comentários e sugestões dos membros da banca do exame de qualificação foram importantes para a sequência deste trabalho. O prof. Frederico Jandre me despertou para aspectos da ventilação não invasiva sobre os quais eu não havia atentado.

Embora nossa convivência tenha sido curta, ela foi suficiente para forjar em mim o respeito e a admiração por todos os amigos do grupo MACSIN.

Eu agradeço ao prof. Carlos Martinez e a todos no CPH pela acolhida.

Os amigos do CEFET-MG, mesmo à distância, contribuíram com a realização deste trabalho.

Eu agradeço ao CEFET-MG pela licença para a capacitação profissional e à CAPES

pelo suporte para a estadia na França.

Muitas outras pessoas também foram importantes, de um modo ou outro, durante esse período de doutoramento. Eu agradeço a todas elas pela amizade, generosidade e desprendimento.

“O senhor é tão jovem, tem diante de si todo o começo, e eu gostaria de lhe pedir da melhor maneira que posso, meu caro, para ter paciência em relação a tudo que não está resolvido em seu coração. Peço-lhe que tente ter amor pelas próprias perguntas, como quartos fechados e como livros escritos em uma língua estrangeira. Não investigue agora as respostas que não lhe podem ser dadas, porque não poderia vivê-las. E é disto que se trata, de viver tudo. Viva agora as perguntas. Talvez passe, gradativamente, em um belo dia, sem perceber, a viver as respostas.”

Rainer Maria Rilke ([Rilke, 2006](#)), página 43

Resumo

Os indivíduos portadores de disfunções do sistema respiratório ou em recuperação de cirurgias complexas podem ter dificuldade para sustentar a respiração de forma espontânea. A ventilação mecânica é um procedimento clínico que provê suporte para a manutenção da ventilação enquanto o paciente se recupera. A ventilação mecânica não invasiva é especialmente digna de nota pois pode ser utilizada fora do hospital, nos cuidados em domicílio. Este trabalho investiga aspectos da dinâmica ventilatória durante a ventilação não invasiva por meio de técnicas de processamento não linear de sinais.

Vazamento é inerente à ventilação não invasiva quando a máscara utilizada para administrar a ventilação possui abertura para evitar a reinalação de gás carbônico. Esse vazamento, dito intencional, pode ser levado em consideração após a caracterização experimental da condutância de vazamento da máscara. A interface rosto-máscara e a boca na ventilação por máscara nasal são rotas alternativas para o vazamento de ar. O vazamento não intencional compromete a administração da ventilação minuto ou volume corrente especificado para o paciente. Além disso, o vazamento influencia o desempenho do ventilador pois (i) os critérios de disparo e ciclagem da assistência ventilatória são usualmente definidos em termos da vazão paciente; e (ii) torna-se difícil manter uma pressurização apropriada na máscara na existência de fugas. Neste trabalho, o filtro de Kalman estendido integra um modelo para a mecânica respiratória e medições da pressão na máscara e da vazão na saída do ventilador para a estimação do vazamento. A abordagem baseada no filtro de Kalman é comparada com outro método para a estimação de vazamento no contexto de um perfil de interação paciente-ventilador.

A identificação de sistemas permite derivar modelos matemáticos para sistemas dinâmicos descritos por sequências de dados. Essa técnica é especialmente útil quando o conhecimento previamente disponível sobre o sistema em estudo é reduzido. Sinais de pressão e vazão registrados em sessões de ventilação não invasiva são investigados por intermédio da identificação de sistemas. A dinâmica subjacente a estes sinais é representada por modelos NARMAX polinomiais e em redes RBF nas configurações entrada-saída e autônoma. Os modelos são inicialmente validados em simulação livre. Em complemento, a qualidade dos modelos é avaliada pela comparação de características estáticas, de um índice de desempenho em simulação livre e pela sincronização da saída do modelo aos dados de validação. O início da caracterização topológica de um modelo RBF autônomo para os sinais ventilatórios também é apresentada.

Sequências de dados derivadas de sinais polissonográficos são processadas utilizando-

se ferramentas desenvolvidas no escopo da teoria de sistema dinâmicos não lineares. As ferramentas empregadas neste trabalho são a análise simbólica, os gráficos de recorrências conjuntas e os modelos discretos de Markov. Essas ferramentas não são concorrentes e podem ser integradas para compor uma descrição mais ampla da dinâmica em questão. A metodologia de análise utilizada privilegia a identificação de padrões e da organização destes padrões ao longo do tempo. Desse modo, ela independe das especificidades do quadro clínico dos pacientes. Os gráficos de recorrências conjuntas constituem uma ferramenta promissora para a análise de sinais advindos de ventilação não invasiva noturna. Os quantificadores das distribuições de linhas diagonais e verticais permitem diferenciar um quadro em que o paciente dorme regularmente enquanto é ventilado sem assincronismos de outro em que tanto o sono quanto a ventilação são irregulares.

Abstract

Individuals with respiratory system dysfunctions or who are recovering from complex surgeries may have difficulty to sustain spontaneous breathing. The mechanical ventilation is a clinical procedure that supports ventilation until the patient is recovered. Noninvasive mechanical ventilation is especially remarkable as it can be used outside the hospital, in home care. This work investigates the ventilatory dynamics during noninvasive ventilation administration using nonlinear signal processing techniques.

Leakage is inherent in noninvasive ventilation when the mask used to supply ventilation has an opening to avoid CO₂ reinhalation. This intentional kind of leakage may be taken into account after an experimental characterization of the mask leakage conductance. The face-mask interface and the mouth in nasal mask ventilation are alternative routes to air leakage. The non intentional leakage may be a hindrance to the ventilatory goals specified to the patient. It may also impact the ventilator's performance as (i) trigger and cycling criteria are usually defined regarding the patient airflow; and (ii) it is harder to keep an appropriate pressurization at the mask. In this work, the extended Kalman filter integrates a model to the respiratory mechanics with measurements of mask pressure and airflow at the ventilatory circuit to estimate leakage. The Kalman filter based approach is compared with another method of leakage estimation considering a patient-ventilator interaction profile.

System identification allows to derive mathematical models for dynamical systems described by data sequences. This technique is especially useful when the knowledge available about system behavior is limited. Pressure and airflow signals acquired during sessions of noninvasive ventilation are analyzed using system identification. The underlying dynamics is represented by NARMAX polynomial and RBF network models in both input-output and autonomous configurations. These models are initially validated in free-run simulation. After that, models are also evaluated by comparing static characteristics, performance indexes in free-run simulation and model output synchronization to validation data. An initial topological characterization for an autonomous RBF model is also presented.

Data sequences derived from polysomnographic signals are processed using tools developed in the scope of nonlinear systems theory. The tools used in this work are the symbolic analysis, joint recurrence plots and discrete Markov models. These tools may be integrated to compose a wider description of the underlying dynamics. The employed analysis methodology focuses on pattern identification and on the organization of such

patterns along time. So, it does not depend on specificities of patient clinical status. The joint recurrence plots are a promising tool to analyze signals from nocturnal noninvasive ventilation. Quantifiers for the diagonal and vertical lines distributions may discriminate opposite profiles of ventilation and sleep.

Sumário

Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Figuras	xx
Lista de Tabelas	xxii
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	5
1.2 Estrutura do Trabalho	5
2 Aspectos Fisiológicos da Dinâmica Respiratória	8
2.1 Dinâmica Respiratória	8
2.1.1 Controle da Respiração	11
2.1.2 Mecânica Respiratória	17
2.2 Assistência Respiratória por Ventilação Mecânica	26
2.2.1 Sincronismo Paciente-Ventilador	34
2.3 Ventilação Não Invasiva Durante o Sono	38
3 Visão Sistêmica do Procedimento de Ventilação Mecânica	41
3.1 Diagrama de Blocos para Descrição Sistêmica da Ventilação Mecânica . . .	43
3.2 Caracterização Dinâmica do Processo: o Paciente	45
3.3 Caracterização do Conjunto Controlador - Atuador	52
3.4 Análise da Interação Dinâmica de Sistemas na Ventilação Mecânica	58
4 Estimação de Volume Paciente e Vazamento Utilizando Filtragem de Kalman	60

4.1	Considerações Sobre a Estimação do Vazamento em VNI	62
4.2	Estimação de Sinais Respiratórios Utilizando o Filtro de Kalman	66
4.2.1	Estimação de Estados e Parâmetros	67
4.2.2	Modelo Dinâmico para a Mecânica Respiratória Durante Suporte Ventilatório	74
4.2.3	Sinais Experimentais	78
4.3	Resultados	79
4.4	Considerações Finais	89
5	Modelagem de Sinais Ventilatórios	93
5.1	Representações Discretas para Sistemas Não Lineares	94
5.1.1	Modelos NARMAX polinomiais	95
5.1.2	Redes de Funções Radiais de Base	98
5.1.3	Seleção de Estrutura e Estimação de Parâmetros	101
5.2	Protocolo Experimental	103
5.2.1	Classificação dos Perfis Ventilatórios	105
5.3	Modelagem dos Sinais Ventilatórios	107
5.3.1	Modelos NARMAX polinomiais	109
5.3.2	Redes RBF	113
5.3.3	Modelos Autônomos	117
5.4	Novas Considerações a Respeito do Desempenho dos Modelos Identificados	119
5.4.1	Característica Estática	120
5.4.2	Índice de Desempenho em Simulação Livre	122
5.4.3	Sincronização Dados–Modelo	123
5.5	Caracterização Topológica de Modelos Autônomos	126
5.6	Considerações Finais	128
6	Análise da Interação entre a Ventilação e o Sono Utilizando Técnicas de Processamento de Sinais	132
6.1	Pré-Processamento de Sinais Experimentais	135
6.1.1	Observabilidade	135
6.1.2	Estacionariedade	136
6.1.3	Detecção de Determinismo, Não linearidade e Dinâmica Caótica . .	138

6.2	Ferramentas para Processamento Não Linear de Sinais	139
6.2.1	Medidas de Complexidade	140
6.2.2	Gráficos de Recorrência	141
6.2.3	Dinâmica Simbólica	146
6.2.4	Modelos Discretos de Markov	150
6.2.5	Análise por Dados Sub-rogados	153
6.3	Séries Simbólicas Derivadas de Registros Polissonográficos	154
6.4	Resultados	158
6.4.1	Análise Monovariável	159
6.4.2	Análise Multivariável	163
6.5	Considerações Finais	169
7	Conclusão	172
7.1	Propostas para a Continuação do Trabalho	174
	Bibliografia	176
A	Pacientes Monitorados em Ventilação Não Invasiva Noturna	200

Lista de Figuras

2.1	Visão geral do sistema respiratório humano. Figura transposta de Feldman e Del Negro (2006).	9
2.2	Representação esquemática das diversas vias respiratórias que compõem a árvore traqueobrônquica. Esta representação morfométrica foi proposta por E. R. Weibel. Figura transposta de West (2002).	10
2.3	Diagrama esquemático do sistema de controle respiratório. As características deste sistema, ressaltadas no texto, determinam a dinâmica de regulação da ventilação. Figura transposta de Staub Sr. (2000).	13
2.4	Circulação pulmonar, para oxigenação do sangue e eliminação de gás carbônico, e circulação sistêmica para atender metabolismo dos sistemas corporais. Figura transposta de West (2002).	14
2.5	Curva de equilíbrio oxigênio-hemoglobina para pessoa saudável. Figura transposta de West (2002).	15
2.6	À esquerda, (a) Curva estática de insuflação e esvaziamento dos pulmões destacando a histerese. À direita, (b) Curva estática de volume $\times$ pressão para o pulmão e caixa torácica isolados (condição fictícia) e para o conjunto real pulmão-caixa torácica. A Figura (b) só mostra o ramo de insuflação pulmonar. Figuras transpostas com adaptações de West (2002).	19
2.7	Sinais típicos de volume, vazão e pressão em ventilação na modalidade assistido - controlado. Figura transposta de Chatburn (2007).	29
2.8	Sinais típicos de pressão, volume e vazão na SIMV controlada em volume. A inexistência de esforço inspiratório espontâneo faz com que o ventilador dispare a assistência mandatória após um dado intervalo de tempo. Os ciclos espontâneos são disparados em sincronia com o esforço do paciente. Figura transposta de Chatburn (2007).	30

2.9	Esforços inefetivos e atraso de disparo em ventilação de paciente com doença pulmonar obstrutiva. A modalidade de ventilação é pressão de suporte. Figura transposta de Georgopoulos et al. (2006).	35
2.10	Autodisparo de ventilador mecânico sem correspondente esforço inspiratório do paciente. A modalidade de ventilação é pressão de suporte com PEEP externa. Figura transposta de Georgopoulos et al. (2006).	36
2.11	Disparo duplo durante assistência ventilatória controlada em volume / vazão. Figura transposta de Thille et al. (2006).	36
2.12	Efeito do término precoce da insuflação mecânica em relação ao comando inspiratório neural. Figura transposta de Georgopoulos et al. (2006). . . .	37
3.1	Descrição esquemática do procedimento de ventilação mecânica.	44
3.2	Esquema das vias aéreas respiratórias para modelagem matemática. Figura transcrita de Liu et al. (1998).	48
3.3	Análogo elétrico dos modelos (a) da mecânica pulmonar e (b) da circulação sanguínea. Figuras transcritas de Liu et al. (1998)	49
3.4	Modelo <i>integrate and fire</i> para descrever o ritmo respiratório intrínseco de animais anestesiados (Petrillo e Glass, 1984).	49
3.5	Proposta de controlador automático da ventilação mecânica pulmonar apresentado por Jandre et al. (2002).	53
3.6	Topologia de controlador adaptativo implementado por Laubscher et al. (1994).	53
4.1	A vazão medida na saída do ventilador é a soma da vazão paciente mais o vazamento (intencional e não intencional).	61
4.2	Trechos de sinais característicos da ventilação não invasiva destacando sequência cíclica de assincronismos paciente-ventilador. O sinal de vazão é a soma da vazão paciente e do vazamento. Veja o texto para detalhes. . . .	63
4.3	Vazão paciente estimada pela equação 4.9. O volume foi obtido posteriormente pela integração numérica da respectiva vazão.	64
4.4	Vazão paciente estimada removendo apenas o vazamento intencional. . . .	65

4.5	Modelo com condutância variável para incluir vazamentos não intencionais pela interface face-máscara quando a pressão de oclusão da máscara cai abaixo de um nível mínimo. A unidade da condutância de vazamento é $\text{l.s}^{-1}.\text{cm H}_2\text{O}^{-1/2}$	66
4.6	Representação esquemática da estratégia para estimação do volume e vazão paciente neste trabalho.	67
4.7	Segmentos das séries temporais de vazão e pressão registradas para um paciente diagnosticado com SHO. Veja o texto para maiores detalhes. . . .	80
4.8	Um detalhe dos sinais previamente apresentados na Figura 4.7 são vistos à esquerda. Do outro lado, observa-se uma sequência alternada de ciclos não disparados e ciclos fora de fase durante a interação do ritmo natural do paciente com o imposto pelo ventilador.	80
4.9	Volume (em l) e vazão (l/s) paciente estimados pelo filtro de Kalman estendido. Os parâmetros da mecânica respiratória são supostos desconhecidos <i>a priori</i> e estimados simultaneamente com os estados do modelo. Os resultados são vistos à direita. As correspondentes unidades são $\text{cm H}_2\text{O/l}$ para a elastância e $\text{cm H}_2\text{O.s/l}$ para a resistência. A inertância foi mantida fixa em $I = 0,1 \text{ cm H}_2\text{O.s}^2.\text{l}^{-1}$	81
4.10	Volume e vazão paciente estimados fixando $I = 0,1 \text{ cm H}_2\text{O.s}^2.\text{l}^{-1}$, $E = 20 \text{ cm H}_2\text{O.l}^{-1}$ e $R = 8 \text{ cm H}_2\text{O.s.l}^{-1}$ em um modelo de segunda ordem para a mecânica respiratória.	83
4.11	Detalhe da Figura 4.10 para avaliar a estimação das variáveis respiratórias referidas ao paciente em janelas de dados sem assincronismos, à esquerda, e com uma sequência cíclica de assincronismos.	84
4.12	Comparação entre a estimação da condutância de vazamento utilizando a filtragem de Kalman e a metodologia proposta Berthon-Jones (2010) (aqui denominada estimativa alternativa).	84
4.13	Característica $\sqrt{p_{aw}} \times \text{vazamento}$ (em l/s).	85

4.14	Volume e da vazão paciente estimados utilizando um modelo de primeira ordem no estágio de predição do filtro de Kalman estendido. A figura mostra os resultados em um janela de dados sem assincronismos (à esquerda) e com uma sequência de ciclos não disparados e fora de fase (à direita). Essas janelas de dados são as mesmas visualizadas nas Figuras 4.11.	86
4.15	Característica $\sqrt{p_{aw}} \times$ vazamento (em vazão) referente à estimação com modelo de primeira ordem para a mecânica respiratória.	87
4.16	Estimativas da elastância e da resistência do sistema respiratório conforme Avanzolini et al. (1997).	88
4.17	Estimativas da elastância e da resistência do sistema respiratório utilizando versão recursiva do algoritmo de mínimos quadrados ortogonais AUDI. O volume e vazão paciente foram determinados subtraindo-se o vazamento da vazão medida. A figura à direita mostra um detalhe das estimativas em conjunto com os sinais de volume (elastância) e vazão (resistência). Essa estratégia permite avaliar a variação das estimativas dentro de um ciclo respiratório.	88
5.1	Estrutura básica de uma rede RBF unidimensional com uma camada escondida e polarização.	98
5.2	Experimento projetado para investigar a interação dinâmica entre paciente e ventilador durante suporte ventilatório não invasivo (Achour, 2005). Essa figura foi transposta do trabalho citado com modificações.	103
5.3	Segmentos dos sinais de vazão (l/s) e pressão (cm H ₂ O) registrados durante a ventilação não invasiva de um paciente portador de DPOC (P ₃). A pressão IPAP mantida durante a insuflação mecânica é 10 cm H ₂ O. As setas verticais indicam ciclos ventilatórios não disparados (esforços inefetivos).	105
5.4	Variabilidade ciclo a ciclo do perfil ventilatório durante a ventilação não invasiva do paciente P ₃ . As pressões IPAP e PEEP são iguais a 10 e 4 cm H ₂ O, respectivamente. À esquerda, observa-se a variação do período respiratório e, à direita, a máxima vazão por ciclo.	106
5.5	Correlações linear e não linear quadrática dos sinais de vazão e pressão. A localização do primeiro mínimo de cada correlação determina o fator apropriado para a decimação dos sinais.	108

5.6	Representação esquemática da ventilação não invasiva por pressão de suporte. O diagrama de blocos mostra a operação em malha fechada.	109
5.7	Janela de dados selecionada para a modelagem dos sinais ventilatórios. Esta janela agrupa somente ciclos disparados para destacar o padrão efetivo de interação na ventilação não invasiva por pressão de suporte. Nesse caso, $IPAP = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ e $PEEP = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$	110
5.8	Perfil de vazão obtido em simulação livre do modelo 5.14. O sinal de pressão aplicado na entrada do modelo foi registrado durante a ventilação de P_3 com $IPAP = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.	111
5.9	Simulação livre do modelo NARX 5.15 utilizando a vazão como entrada e a pressão como saída. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.	111
5.10	Saída do modelo 5.15 representada em coordenadas de atraso.	112
5.11	Simulação livre do modelo 5.16 identificado na janela de dados mostrada na Figura 5.7. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.	113
5.12	Evolução dos coeficientes dos agrupamentos de termos para modelos NARX polinomiais identificados na janela de dados apresentada na Figura 5.7. . .	113
5.13	Simulação livre de rede RBF treinada para prever o valor atual da pressão na entrada das vias aéreas do paciente. Os dados de treinamento da rede são vistos na Figura 5.7. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.	114
5.14	Simulação livre da rede RBF representada em coordenadas de atraso. . . .	115
5.15	Gráfico das distâncias entre os centros das funções radiais que compõem um modelo entrada-saída para sinais ventilatórios.	115
5.16	Desdobramento da contribuição dos termos lineares (embaixo) e das funções radiais gaussianas (ao alto) na composição da simulação mostrada na Figura 5.13. A unidade de ambos sinais é $\text{cm H}_2\text{O}$	116

5.17	Simulação livre de rede RBF com sinal de vazão (entrada) registrado durante a ventilação do paciente P_5 (vide Tabela 5.1) com IPAP = 10 cm H_2O . Essa rede foi treinada a partir dos sinais de vazão e pressão mostrados na Figura 5.7 (referentes ao paciente P_3). Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.	117
5.18	Simulação livre de uma rede RBF treinada para prever a vazão no circuito ventilatório. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.	117
5.19	Simulação livre de rede RBF autônoma treinada a partir dos sinais de pressão e vazão mostrados na Figura 5.7. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes. A rede não possui entradas externas e as saídas são determinadas de modo iterativo partindo das condições iniciais especificadas pelo usuário. A estrutura da rede é descrita no texto.	118
5.20	Duas projeções do retrato de fases de um modelo RBF autônomo treinado para representar sinais ventilatórios. O retrato de fases foi reconstruído representando-se a vazão (à esquerda) e a pressão (direita) em coordenadas de atraso.	119
5.21	Séries de duração do ciclo respiratório para os dados de validação (no alto) e saída do modelo autônomo (embaixo).	120
5.22	Característica estática de modelos NARX polinomiais identificados a partir de sessões de ventilação não invasiva com IPAP = 16 cm H_2O	121
5.23	Segmento do sinal de referência composto pela concatenação de <i>ciclos medianos</i> . Este sinal é utilizado para normalizar o índice de desempenho dos modelos NARX entrada-saída em simulação livre.	123
5.24	Segmento da simulação do modelo com melhor desempenho (P_7) de acordo com o índice 5.20. Veja o texto para detalhes.	124
5.25	Segmento da simulação do modelo com pior desempenho (P_2) de acordo com o índice 5.20.	124
5.26	Simulação livre de uma rede RBF autônoma com acoplamento linear aos dados de validação. Nesse caso, $k_p = k_{\tilde{q}} = 0,2$	125
5.27	Máximo erro normalizado em função do custo de sincronização das saídas de modelo RBF autônomo para ganhos no intervalo $0,1 < k_p = k_{\tilde{q}} < 1,8$	126

5.28	Diagramas de primeiro retorno das máximas pressão e vazão por ciclo na simulação livre exibida na Figura 5.19.	127
5.29	Diagrama de bifurcações de modelo RBF autônomo treinado a partir de sinais ventilatórios. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.	128
5.30	Intersecção da simulação livre de modelo RBF autônomo vista na Figura 5.19 com a seção de Poincaré definida por $p(k) = 4,5$ cm H ₂ O e $p(k) - 4,5$ crescente.	129
5.31	Duas órbitas periódicas instáveis extraídas do atrator reconstruído a partir da simulação livre de modelo RBF autônomo. O número de cruzamentos entre elas é 62 (<i>linking number</i> -8).	129
6.1	Mapa logístico para $\mu = 3,9999$. O ponto crítico $x_c = 0,5$ define uma partição geradora para a simbolização da dinâmica.	147
6.2	Transformação de uma série temporal em uma sequência simbólica binária para posterior análise. Figura transposta de Daw et al. (2003).	148
6.3	Simbolização de séries temporais da frequência cardíaca e da pressão sanguínea para análise da interação entre elas. O tempo cresce da direita para a esquerda em x e s . Figura transposta de Baumert et al. (2002).	149
6.4	Autômato finito probabilístico com 3 estados representando cadeia de Markov com ordem 1.	152
6.5	Segmentos (com 1000 amostras cada) das séries de padrões dos ciclos ventilatórios para dois pacientes submetidos à ventilação não invasiva noturna (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008). Veja o texto para detalhes.	155
6.6	Segmentos do hipnograma codificado para os pacientes cujos padrões de ciclos ventilatórios são mostrados na Figura 6.5.	157
6.7	Duração dos ciclos ventilatórios e limites para a simbolização da série temporal. Nesse caso, $\alpha = 1$ e $\bar{\sigma} = 0,9055$ s. Esses sinais são referentes aos mesmos pacientes da Figura 6.5.	158
6.8	Padrão e duração dos ciclos ventilatórios em função dos estágios de sono para um paciente monitorado durante ventilação não invasiva noturna. . .	159
6.9	Estimação da autocorrelação definida na equação 6.8 para as sequências simbólicas mostradas na Figura 6.5.	160

6.10	O gráfico superior mostra uma sequência simbólica de padrões de ciclos ventilatórios em sessão de ventilação não invasiva. A sequência no gráfico inferior foi gerada por simulação de modo a reproduzir as probabilidades de transição entre símbolos da sequência superior conforme procedimento descrito na seção 6.2.4.	161
6.11	Histogramas com as frequências relativas das palavras obtidas agrupando-se símbolos consecutivos na sequência de padrões dos ciclos ventilatórios e na simulação exibida na Figura 6.10. Veja o texto para detalhes.	161
6.12	Distribuição média da probabilidade (em logaritmo) de duração dos estágios de sono no hipnograma.	163
6.13	Proporção de ciclos ventilatórios com microdespertares e mudanças do estágio de sono para os mesmos 34 pacientes da Figura 6.12. Veja o texto para detalhes.	164
6.14	Composição do hipnograma com a série de padrões dos ciclos ventilatórios para análise simbólica conjunta. Cada símbolo é obtido pela soma do padrão de interação paciente-ventilador para o ciclo correspondente com o estágio de sono predominante no ciclo multiplicado por 4. Essa estratégia de composição evita a sobreposição de combinações distintas de símbolos nas séries monovariáveis originais.	165
6.15	Frequência dos símbolos (estados) na sequência simbólica gerada pela combinação do hipnograma com a série de padrões dos ciclos ventilatórios referente ao paciente P ₁₅ (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008).	165
6.16	Sequência de padrões dos ciclos ventilatórios e a máxima condutância de vazamento por ciclo para o paciente P ₁₅ . Os ciclos com microdespertares são indicados para investigar a correlação entre as variáveis.	166
6.17	Segmentos do hipnograma e da série de padrões dos ciclos ventilatórios para paciente submetido à ventilação não invasiva durante a noite. Veja o texto para detalhes.	167
6.18	Gráfico de recorrências conjuntas das séries apresentadas na primeira metade da Figura 6.17. Essa janela de dados contém 1500 amostras (aproximadamente 1 hora e 20 minutos), sendo que cada amostra corresponde a um ciclo ventilatório.	168

6.19 Gráfico de recorrências conjuntas do hipnograma e da série de padrões dos ciclos na segunda metade da Figura 6.17. Essa nova janela de dados também contém 1500 amostras, abrangendo um período de 1 hora e 31 minutos.	168
--	-----

Lista de Tabelas

4.1	Média e variância da diferença entre as estimativas de volume paciente referentes a dois conjuntos de parâmetros distintos no modelo incorporado ao filtro de Kalman para a estimação do vazamento. Os parâmetros de referência são $I = 0,1 \text{ cm H}_2\text{O.s}^2.\text{l}^{-1}$, $E = 20 \text{ cm H}_2\text{O.l}^{-1}$ e $R = 8 \text{ cm H}_2\text{O.s.l}^{-1}$	85
4.2	Média e variância da diferença entre estimativas obtidas a partir da filtragem de Kalman com modelos de primeira e de segunda ordem para representar a interação dinâmica entre variáveis mecânicas do sistema respiratório ($\text{dif}_{var}(t) = \text{var}_{2^{\text{a ordem}}} - \text{var}_{1^{\text{a ordem}}}$).	86
5.1	Características do grupo de indivíduos monitorados durante suporte ventilatório não invasivo.	104
5.2	Classificação de séries temporais registradas em sessões de ventilação não invasiva de acordo com o perfil ventilatório.	107
5.3	Média e desvio padrão do índice 5.20 que quantifica o desempenho de modelos NARX polinomiais em simulação livre. A classificação do perfil ventilatório original é indicada entre parênteses para cada paciente (vide seção 5.2.1).	123
6.1	Quantificação das diferenças entre os histogramas da sequência de padrões dos ciclos ventilatórios e sequência simulada para o paciente P ₁₅	162
6.2	Análise por quantificação de recorrências para os gráficos de recorrências conjuntas mostrados nas Figuras 6.18 e 6.19. No cômputo dos quantificadores, o comprimento mínimo das linhas diagonais e verticais é dois pontos.	169
A.1	Características demográficas e clínicas individuais dos pacientes monitorados no estudo conduzido por Rabarimanantsoa-Jamous (2008).	201

A.2	Dados relativos aos ajustes do ventilador, tipo de máscara, complemento de oxigênio e disponibilidade de medição da pressão esofágica para os pacientes (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008).	202
-----	---	-----

Introdução

A ventilação mecânica não invasiva (VNI) é um procedimento importante na prática clínica. Dois motivos básicos para instituir a VNI são a manutenção da concentração dos gases sanguíneos em níveis apropriados e a diminuição do trabalho executado pelo paciente para respirar. Esse tipo de assistência ventilatória é menos agressivo do que a ventilação invasiva pois ele não requer intubação ou traqueostomia. Além disso, a ventilação não invasiva pode ser aplicada em unidades de cuidados intermediários e mesmo nos cuidados em domicílio ([Evers e Van Loey, 2009](#)).

De acordo com [Schettino et al. \(2007\)](#), em documento do *III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica*, “o uso da ventilação não invasiva com pressão positiva para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada foi, certamente, um dos maiores avanços da ventilação mecânica nas últimas duas décadas”. [Damasceno et al. \(2006\)](#) apresentam um estudo epidemiológico da utilização de ventilação mecânica em unidades de tratamento intensivo. Na discussão dos resultados, os autores observam que “a maior disponibilidade de aparelhos para a aplicação da ventilação não invasiva e uma cultura para maior uso desta modalidade de suporte ventilatório, principalmente por sua característica, deve ser incentivada na prática das UTI”.

A assistência ventilatória é recomendada quando o paciente está incapacitado para manter a ventilação por conta própria. Essa situação pode ser diagnosticada por sintomas como anormalidades nas trocas gasosas, dispneia aumentada, elevadas frequências respiratórias e utilização da musculatura respiratória acessória ([Mehta e Hill, 2001](#)). Algumas disfunções respiratórias tratadas pela VNI são a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a síndrome de hipoventilação por obesidade (SHO) e as desordens respiratórias relacionadas ao sono. [Mehta e Hill \(2001\)](#) destacam o estado da arte em termos da ventilação não invasiva.

Uma modalidade comum de VNI é a ventilação por pressão de suporte ou PSV. Na PSV, uma pressão positiva em dois níveis é aplicada na entrada das vias aéreas do paciente por intermédio de uma máscara (nasal, oronasal, etc). Esta máscara deve ser mantida bem ajustada ao rosto do paciente, mas sem machucar. A ventilação por pressão de suporte é uma modalidade espontânea pois o paciente pode controlar tanto o início da insuflação mecânica quanto a transição para a expiração. Uma pressão inspiratória positiva (IPAP) é provida pelo ventilador ao detectar o esforço inspiratório do paciente. A taxa de pressurização é ajustada no ventilador. A insuflação mecânica é terminada, por exemplo, quando a vazão medida atinge uma certa proporção de seu valor máximo no ciclo

ventilatório. Nesse instante, o ventilador chaveia da IPAP para uma pressão expiratória também positiva (PEEP). O valor da PEEP deve ser ajustado para compensar a pressão no sistema respiratório ao final da expiração e para auxiliar no recrutamento de unidades pulmonares previamente não ventiladas, atuando contra a atelectasia.

Ao contrário da inspiração, a expiração é passiva embora pacientes com limitação de vazão possam mobilizar a musculatura correspondente durante a expiração (a mobilização da musculatura expiratória também pode ser um sinal de assincronia entre paciente e ventilador). Os modelos básicos de ventiladores para VNI não utilizam um circuito separado para a expiração. Nesse caso, a máscara deve possuir uma abertura para evitar a reinalação de gás carbônico ou um porta de exalação deve ser introduzida no circuito ventilatório com o mesmo objetivo.

A eficácia e a tolerância da assistência ventilatória dependem de: (i) o ajuste do nível de suporte e dos parâmetros do ventilador de acordo com o paciente (tratamento personalizado¹); e (ii) a sincronização do ritmo ventilatório natural do paciente com a assistência mecânica. Esses fatores determinam o perfil da interação dinâmica entre paciente e ventilador. Os extremos do suporte ventilatório podem gerar efeitos colaterais deletérios – para um suporte insuficiente: ventilação minuto insuficiente, colapso das vias aéreas superiores, etc; pelo outro lado: barotrauma, aumento do vazamento.

No suporte ventilatório espontâneo, a monitoração (direta ou indireta) da atividade dos músculos inspiratórios é vital para garantir a sincronização do paciente com o ventilador. Esta sincronização diminui o esforço necessário para contrapor as cargas inercial, elástica e viscosa impostas durante o ciclo ventilatório. Em caso de assincronia, o paciente “luta” contra o ventilador, o que pode lhe ser muito desconfortável e comprometer o tratamento.

A assistência ventilatória pode também ser necessária durante o sono do paciente. Determinadas disfunções respiratórias agravam-se nesse período devido à variação da dinâmica ventilatória com os estágios do sono (Pépin et al., 2008). As interações paciente-ventilador podem ser significativamente distintas nesse caso de modo que os ajustes de parâmetros do ventilador durante o dia são inadequados para a ventilação noturna.

Uma indicação comum da ventilação não invasiva noturna é para o tratamento da síndrome de apneia do sono. Esses pacientes são ventilados na modalidade CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) e uma pressão positiva constante atua para evitar o colapso das vias aéreas superiores. Pacientes com DPOC e SHO também são ventilados durante a noite na modalidade PSV (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008).

A polissonografia permite monitorar o estado clínico de um indivíduo submetido a exame noturno. Uma série de sinais fisiológicos são registrados simultaneamente na polissonografia. Em frequências de amostragem típicas, as séries temporais coletadas durante a noite chegam a ter alguns milhões de amostras. A análise destas séries para a classificação dos estágios de sono ou do padrão de interação paciente-ventilador, por exemplo, é

¹ Uma abordagem de cuidados personalizados é interessante pois o tratamento pode ser afetado tanto por características específicas do paciente quanto pela severidade de sua doença.

demorada e sujeita a discrepâncias entre distintos encarregados da análise.

O avanço tecnológico de microprocessadores, sistemas de aquisição de dados e memórias está associado à diminuição dos respectivos custos de produção. Por sua vez, as técnicas de desenvolvimento de *softwares* viabilizam a implementação de sistemas para operação e gerenciamento em tempo real. Nesse cenário, os equipamentos para ventilação não invasiva tornam-se mais sofisticados. Diversos fabricantes incluem sistemas para coletar, armazenar e processar informações de utilização do ventilador (Pépin et al., 2008; Evers e Van Loey, 2009). Pépin et al. (2008) dividem estas informações em categorias:

- relatórios de síntese com os valores característicos e a tendência de parâmetros em um intervalo de tempo especificado;
- análise detalhada de dados como o acompanhamento ciclo a ciclo das séries temporais de pressão, vazão e vazamento;
- análise de dados poligráficos (saturação de oxigênio, frequência cardíaca, esforço respiratório) mediante a conexão de um módulo externo.

Pépin et al. (2008) destacam que “existem grandes discrepâncias nos parâmetros fornecidos pelos diferentes *softwares*”. De acordo com os pesquisadores, os parâmetros relevantes para a monitoração da VNI ainda carecem de uma definição mais clara. Em complemento, a validade de vários parâmetros estimados pelos equipamentos para VNI é questionável e eles devem ser validados por estudos clínicos independentes e/ou em bancadas de teste.

A análise dos sinais de pressão, vazão e volume permite rastrear o perfil da interação paciente-ventilador durante a sessão de ventilação (Nilsestuen e Hargett, 2005; Georgopoulos et al., 2006). Nesta análise, por exemplo, é possível localizar e interpretar a causa dos assincronismos para um melhor ajuste dos parâmetros do ventilador (Haynes, 2008). A análise visual desses sinais fundamenta-se na experiência do responsável pelos cuidados ao paciente. Essa dependência é crítica pois, segundo Nilsestuen e Hargett (2005), um relatório da *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations* aponta a deficiência em “orientação e treinamento” como uma das causas mais frequentes de problemas no gerenciamento da ventilação a longo prazo.

A demanda por sistemas de apoio ao diagnóstico, especificação de tratamentos e ajuste de equipamentos para suporte vital torna-se evidente na literatura especializada. Wysocki e Brunner (2007) mencionam que as pessoas têm habilidade limitada para assimilar dados e informações em processos de tomada de decisão. A memória é limitada para reter e processar conjuntos de dados e tal fato contrasta com a realidade clínica na qual uma enorme quantidade de variáveis são monitoradas e devem ser avaliadas simultaneamente de maneira comparativa. Logo, “protocolos, diretrizes, relatórios de especialistas, forças tarefas e outros métodos têm sido desenvolvidos para auxiliar o médico no processo de decisão, mas com eficiência limitada” (Wysocki e Brunner, 2007).

As técnicas de processamento de sinais possibilitam tanto acessar a dinâmica subjacente aos sinais fisiológicos quanto automatizar a análise destes sinais. No contexto destacado por Wysocki e Brunner (2007) (vide parágrafo anterior), essa abordagem propicia ao médico testar hipóteses a respeito de um caso clínico e definir a estratégia para cuidar do paciente. A interpretação dos resultados obtidos via processamento de sinais demanda uma compreensão dos mecanismos fisiológicos que regem o comportamento da variável monitorada. Assim, a formação de um profissional da área biomédica em processamento de sinais deve ser conjugada com conhecimentos de biologia e fisiologia (Cerutti, 2008).

O processamento de sinais é um dos pilares da engenharia biomédica. Cerutti (2010) afirma que “Estou certo que não me engano se digo que todos os métodos avançados de processamento de sinais (da filtragem digital linear tradicional até abordagens não lineares de ordens superiores) têm sido aplicados aos sinais biomédicos”. Ainda de acordo com Cerutti (2010), o processamento de sinais biomédicos é parte fundamental da pesquisa em áreas como neuroengenharia, interfaces cérebro-máquina, dispositivos inteligentes implantáveis, monitoração de sinais vitais, entre outras de grande apelo.

A análise de séries temporais biomédicas não é uma tarefa simples. Em geral, estas séries são curtas, não lineares e não estacionárias (Glass e Kaplan, 1993; Schäfer et al., 1999; Bhattacharya, 2001; Zbilut et al., 2002; Marwan et al., 2002; Dikanev et al., 2005). A não linearidade reflete a natureza das interações entre elementos de uma malha de controle fisiológico, das interações entre malhas ou da resposta a um estímulo externo (Glass, 2001; Wysocki et al., 2006c). A não estacionariedade está associada a eventos que promovem alterações da dinâmica, processos transientes, variações de parâmetros ou a uma inadequação das escalas de tempo da dinâmica ao intervalo de observação (Dikanev et al., 2005). Em complemento, as séries biomédicas estão corrompidas por ruído de observação e artefatos de medição. As ferramentas para o processamento de sinais devem ser robustas a estas características quando necessário.

As técnicas de processamento aplicadas aos sinais biomédicos podem ser classificadas em: (i) monovariáveis; (ii) multivariáveis e (iii) *multiórgãos* (Cerutti, 2008). Ao contrário do caso monovariável, as técnicas multivariáveis lidam com múltiplos sinais. Por exemplo, o processamento conjugado de diversos canais de magnetoencefalograma e de registros de atividade muscular, aos pares, permite determinar um perfil espaço-temporal das regiões corticais envolvidas na geração de atividade rítmica anormal em pacientes com a doença de Parkinson (Tass et al., 1998). O termo *multiórgãos* é uma denominação alternativa para as técnicas multivariáveis aplicadas à análise de sinais provenientes de órgãos distintos. Uma análise mais profunda da dinâmica do sono demanda uma abordagem *multiórgãos* (Cerutti, 2008) pois o sono afeta os ritmos cardíaco e respiratório.

Os sinais ventilatórios são aparentemente periódicos; isto é, a alternância da inspiração e da expiração compõe ciclos ventilatórios. Contudo, estes ciclos não são idênticos e apresentam variações na forma de onda, amplitude e duração. Os sinais ventilatórios

podem ser analisados em sua forma bruta como em [Small et al. \(1999\)](#), [Bhattacharya \(2001\)](#) e [Achour et al. \(2007\)](#). Esse último trabalho aplica técnicas da dinâmica não linear na análise de sinais coletados em sessões de ventilação não invasiva. Em outra abordagem, as características de cada ciclo ventilatório são sintetizadas em novas séries temporais antes da análise. [Rabarimanantsoa et al. \(2007\)](#) utiliza gráficos de recorrência e a entropia de Shannon para classificar padrões de interação paciente-ventilador. Estes padrões são definidos pelas séries de duração dos ciclos ventilatórios e de máxima pressão por ciclo. A variabilidade dos sinais ventilatórios é considerada um preditor importante para a descontinuação da ventilação mecânica ([Wysocki et al., 2006a](#)).

1.1 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é analisar aspectos da dinâmica ventilatória durante a ventilação mecânica não invasiva por meio de técnicas de processamento não linear de sinais.

Os objetivos específicos são:

- apresentar uma metodologia para estimar o vazamento durante a ventilação não invasiva e avaliar a influência da qualidade da estimativa no desempenho da ventilação;
- utilizar técnicas de modelagem baseada em dados para representar a dinâmica ventilatória a partir de séries temporais de pressão e vazão no circuito ventilatório;
- analisar a interação entre variáveis ventilatórias e da dinâmica do sono via processamento de sinais polissonográficos.

1.2 Estrutura do Trabalho

Este documento não utiliza a formatação usual dos trabalhos da área de biomédica (materiais e métodos, resultados e discussão). Os dois próximos capítulos revisam a fisiologia respiratória e a ventilação mecânica. Em seguida, os problemas abordados neste trabalho são apresentados em três capítulos distintos. Na medida do possível, almeja-se que estes capítulos sejam autocontidos. Para tanto, o embasamento teórico necessário em cada caso está no próprio capítulo.

O capítulo 2 descreve, em linhas gerais, os aspectos fisiológicos da dinâmica respiratória humana. Os indivíduos acometidos por disfunções do sistema respiratório e em recuperação de cirurgias complexas podem ter dificuldades para sustentar a respiração de forma espontânea. A ventilação mecânica é um procedimento clínico que provê suporte para a manutenção da ventilação enquanto o paciente se recupera. A segunda seção do capítulo 2 apresenta uma introdução ao tema, mencionando as indicações clínicas para a

instituição do suporte ventilatório, as modalidades de ventilação e o ajuste de seus parâmetros, os danos associados a uma ventilação inadequada ou excessiva e, por fim, a descontinuação da ventilação. Uma questão central no estudo das interações paciente-ventilador é a sincronização entre o ritmo respiratório do paciente e o suporte fornecido pelo ventilador. Essa sincronização está diretamente envolvida na aceitabilidade e na eficácia da ventilação mecânica.

O capítulo 3 apresenta uma visão sistêmica da ventilação mecânica. Essa descrição baseia-se em uma representação esquemática das vias de acoplamento entre paciente e ventilador. Na prática clínica, os modos de controle e gerenciamento da ventilação disponibilizados pelos ventiladores comerciais são preferidos pois eles já foram testados em diversas condições de operação e sua utilização é dominada pelo corpo clínico. Em contrapartida, a conexão de um controlador externo ao ventilador torna a configuração mais flexível. Nesse caso, o ventilador restringe-se à função de atuador. O desempenho desse controlador pode ser incrementado por informações advindas de observadores de estados, estimadores de parâmetros e módulos de apoio à decisão. As novas topologias permitem testar estratégias protetivas e personalizadas de ventilação em pulmões mecânicos e cobaias.

O capítulo 4 analisa a estimação do vazamento durante a ventilação não invasiva. O vazamento é inerente ao procedimento quando a máscara utilizada para administrar a ventilação possui uma abertura para evitar a reinalação do gás carbônico eliminado na expiração. Esse vazamento, dito intencional, pode ser considerado mediante uma caracterização experimental da condutância de vazamento da máscara. A abertura da boca durante a ventilação por máscara nasal e a interface rosto-máscara são outras rotas para o vazamento do ar disponibilizado ao paciente. O vazamento não intencional compromete a administração da ventilação minuto ou volume corrente especificado para o paciente. Além disso, o vazamento influencia o desempenho do ventilador pois os critérios de disparo e ciclagem da assistência ventilatória são usualmente definidos em termos da vazão paciente. O vazamento também compromete a pressurização do circuito ventilatório nos níveis especificados. O filtro de Kalman estendido integra um modelo baseado em aproximação monocompartimento da equação do movimento e medições da pressão na máscara e da vazão na saída do ventilador para estimar o vazamento. A expectativa inicial era poder estimar os parâmetros da mecânica respiratória junto com o vazamento. Entretanto, a estimação simultânea dessas variáveis não é possível por restrições na observabilidade da dinâmica na abordagem utilizada. A abordagem baseada no filtro de Kalman é comparada com outro método para a estimação do vazamento no contexto de alguns perfis da interação paciente-ventilador.

A identificação de sistemas é um conjunto de técnicas que permite derivar modelos matemáticos para sistemas dinâmicos observados por sequências de dados. Estas técnicas são especialmente úteis quando o conhecimento disponível *a priori* sobre o sistema em estudo é reduzido. O capítulo 5 trata da identificação de sinais ventilatórios experimentais.

Os sinais de pressão e vazão analisados foram registrados em sessões de ventilação não invasiva aplicada a indivíduos saudáveis e com disfunções respiratórias ([Achour, 2005](#)). A dinâmica subjacente a estes sinais é representada por modelos NARMAX polinomiais e redes RBF nas configurações entrada-saída e autônoma. Estas estruturas são amplamente utilizadas pois permitem representar uma ampla classe de sistemas não lineares.

O capítulo 6 aborda a análise de séries polissonográficas utilizando ferramentas de processamento não linear de sinais. Inicialmente, são descritas algumas técnicas para o pré-processamento de sinais experimentais. Entre estas técnicas, destacam-se a verificação da estacionariedade das séries temporais, a suavização dos sinais e a detecção de determinismo/não linearidade. Em seguida, ferramentas desenvolvidas no escopo da teoria de sistema dinâmicos não lineares são apresentadas. Essas ferramentas não são necessariamente concorrentes pois baseiam-se em propriedades dinâmicas distintas. Assim, duas ou mais ferramentas podem ser combinadas para obter uma descrição mais ampla do sistema em estudo.

Por fim, o capítulo 7 apresenta as conclusões e propostas para continuação do trabalho.

Aspectos Fisiológicos da Dinâmica Respiratória

A respiração é um dos processos fundamentais para a manutenção da vida, tanto humana quanto de todos os outros seres vivos. O objetivo primordial da respiração é a captação de oxigênio e eliminação do gás carbônico. O oxigênio é o insumo primordial na geração de energia para o metabolismo celular. Um subproduto desse processo de geração de energia é o gás carbônico que deve ser mantido em faixa fisiológica por causa de suas características nocivas ao organismo. O referido processo celular se repete em escalas mais elevadas e, portanto, está diretamente relacionado com a manutenção dos processos fisiológicos envolvidos na homeodinâmica do organismo.

A seção 2.1 trata de aspectos fisiológicos da dinâmica respiratória. Uma série de variáveis fisiológicas podem ser monitoradas para inferir propriedades respiratórias específicas de um indivíduo ou mesmo avaliar a integridade de seus subsistemas (vias respiratórias, controle neural, receptores sensoriais etc) como subsídio para diagnóstico ou prognóstico. O capítulo 6 apresenta ferramentas de processamento não linear de sinais que possibilitam analisar registros temporais das referidas variáveis fisiológicas.

A seção 2.2 aborda princípios gerais da ventilação mecânica. A ventilação mecânica é um importante procedimento de suporte respiratório amplamente utilizado na clínica médica.

2.1 Dinâmica Respiratória

A Figura 2.1 mostra o sistema respiratório humano com alguns componentes em destaque.

A estrutura básica do sistema respiratório é a sequência altamente ramificada de vias aéreas acopladas. O nariz e a boca são os pontos de interface desta estrutura com o ambiente. O ar é admitido no sistema respiratório pelo nariz durante a inspiração e por essa mesma via é expelido na expiração. O primeiro processamento do ar inalado é efetuado ainda no nariz. O gás é aquecido (ou resfriado) até a temperatura corporal e umidificado. Ele também é filtrado para eliminar grandes partículas de poeira, agentes infecciosos e alergênicos. Esta proteção minimiza os riscos de agressões mecânicas e infecções nas seções subsequentes do trato respiratório. A boca constitui uma rota alternativa para a inspi-

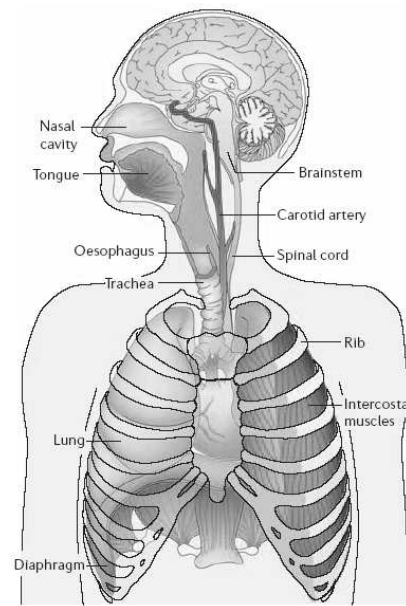


Figura 2.1: Visão geral do sistema respiratório humano. Figura transposta de [Feldman e Del Negro \(2006\)](#).

ração e expiração em situações específicas como exercício intenso, suporte ventilatório e mergulho submarino.

O ar deixa as fossas nasais e chega à nasofaringe, uma dentre as subdivisões da faringe (as outras são a orofaringe, posterior à boca e abaixo da nasofaringe, e a laringofaringe). A faringe é uma estrutura ímpar pois integra simultaneamente os sistemas respiratório e digestivo. O acesso à laringe e ao esôfago deve ser bem coordenado para evitar a aspiração de alimentos em direção à traqueia. A epiglote é uma aleta de tecido fibrocartilagenoso que recobre a laringe durante a deglutição e garante a proteção das vias respiratórias.

A traqueia marca o início da árvore traqueobrônquica. A Figura 2.2 mostra um modelo da organização das diversas vias respiratórias que compõem a referida árvore. O número de subdivisões destas vias (de uma geração para a seguinte) e suas respectivas dimensões não são semelhantes entre os pulmões; isto é, os dois pulmões não são simétricos. O pulmão esquerdo divide espaço na cavidade torácica com o coração e é menor em peso e volume que o pulmão direito.

Os brônquios e bronquíolos complementam as vias respiratórias de condução. Os brônquios dividem-se em três gerações: (i) brônquio principal ou de primeira ordem (ramos direito e esquerdo em cada pulmão); (ii) brônquios lobares ou de segunda ordem e (iii) brônquios segmentares ou de terceira ordem. Os brônquios primários dão origem a dois (lado esquerdo) ou três (lado direito) brônquios lobares. Estes brônquios lobares servem os distintos lobos de cada pulmão, enquanto que os brônquios segmentares servem regiões denominadas segmentos broncopulmonares. Os bronquíolos, por sua vez, estão diretamente imersos na trama de tecido conjuntivo dos pulmões ([Staub Sr., 2000](#)). Assim, o diâmetro dos mesmos varia com a expansão e contração dos pulmões.

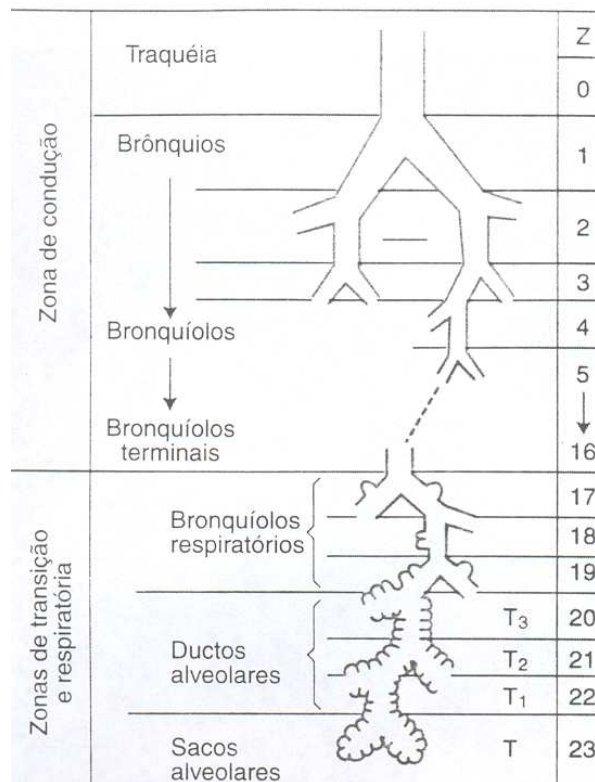


Figura 2.2: Representação esquemática das diversas vias respiratórias que compõem a árvore traqueobrônquica. Esta representação morfométrica foi proposta por E. R. Weibel. Figura transposta de [West \(2002\)](#).

A traqueia e os brônquios destacam-se visualmente pela estrutura de anéis de cartilagem para sustentação mecânica. A musculatura que circunda estas vias respiratórias possibilita regular o calibre das mesmas e a resistência ao escoamento de ar. Receptores sensoriais que respondem ao estiramento (ou deformação) e a agentes químicos irritantes também estão envolvidos na regulação do calibre das vias respiratórias. A estrutura interna da traqueia e dos brônquios apresenta células epiteliais ciliadas. O batimento rítmico destas células auxilia a remover partículas, substâncias agressivas e microrganismos que ficam aprisionados na camada de muco. Esse processo faz parte do mecanismo de transporte mucociliar que protege as vias respiratórias. Outra forma de proteção das vias aéreas é a tosse.

Embora o diâmetro das vias respiratórias individuais diminua a cada geração, a área total da seção transversal aumenta rapidamente devido aos novos caminhos em paralelo ([West, 2002](#)). A variação da área transversal modifica a velocidade média das partículas do fluido e o regime de escoamento ao longo do sistema respiratório. Além de atuar nos mecanismos de proteção, a principal função das vias respiratórias de condução é prover passagem para o ar inalado em direção à zona respiratória. O volume de ar armazenado na zona de condução não participa das trocas gasosas. Por esse motivo, a região correspon-

dente é denominada espaço morto anatômico (volume típico de 150 ml) (Staub Sr., 2000). As regiões alveolares associadas a capilares não irrigados também não contribuem para as trocas gasosas. A soma do espaço morto anatômico com o volume de ar armazenado nos alvéolos não perfundidos apropriadamente é denominado espaço morto fisiológico.

Os brônquios transformam-se em bronquíolos quando o revestimento de cartilagem desaparece. O diâmetro típico dos primeiros bronquíolos é 1 mm (Staub Sr., 2000). Os bronquíolos respiratórios são as primeiras vias aéreas da zona respiratória. Estes bronquíolos apresentam alvéolos ocasionalmente em suas paredes. Os alvéolos referidos por West (2002) são, na verdade, estruturas primitivas em formato de pequenos sacos (Staub Sr., 2000). Os bronquíolos respiratórios subdividem-se em até duas novas gerações (em média) e dão origem aos dutos alveolares, sacos alveolares e alvéolos. Cada bronquíolo respiratório de primeira ordem e as estruturas distais a ele formam um ácino respiratório. Os ácinos são as unidades respiratórias terminais (URT). De acordo com (Staub Sr., 2000), uma URT engloba aproximadamente 250 dutos alveolares e 5000 alvéolos. As 60 mil URT totalizam, então, cerca de 300 milhões de alvéolos (West, 2002).

Os dutos alveolares constituem uma estrutura de suporte mecânico para um conjunto de alvéolos. Os alvéolos, por sua vez, são as minúsculas e finíssimas estruturas aeradas durante a respiração. O diâmetro típico dos alvéolos é $1/3$ mm (West, 2002). Os alvéolos são recobertos por uma extensa rede de capilares pulmonares. Embora a área superficial de um único alvéolo seja muito reduzida, a área total da barreira alveolocapilar situa-se entre 50 e 100 m². Essa extensa área superficial é importante para a eficiência do processo de trocas gasosas. Os pneumócitos são células epiteliais que revestem os alvéolos. Os pneumócitos tipo II secretam surfactante, uma substância tensoativa que diminui a tensão superficial na interface ar-líquido dos alvéolos. Este surfactante impede o colapamento dos alvéolos. Os alvéolos comunicam-se pelos poros de Kohn (alvéolos adjacentes) e canais de Lambert (vias acessórias que estabelecem comunicação entre alvéolos e bronquíolos ou outras vias respiratórias superiores). Os canais de Martin, por sua vez, permitem a passagem do ar de um bronquíolo a outro.

As superfícies externa dos pulmões e interna da cavidade torácica são recobertas por duas membranas denominadas pleura visceral e pleura parietal, respectivamente (Staub Sr., 2000). Estas membranas mantêm-se acopladas em decorrência das forças coesivas no líquido intersticial que preenche o espaço intrapleural. O acoplamento assim estabelecido não é rígido e pulmão pode deslizar em relação à cavidade torácica. A pressão intrapleural subatmosférica varia durante a inspiração, tornando-se mais negativa (de -5 até -8 cmH₂O durante a contração da musculatura inspiratória), e retorna ao seu valor inicial no fim da expiração (relaxamento da musculatura respiratória) (West, 2002).

2.1.1 Controle da Respiração

As pressões parciais de oxigênio e gás carbônico no sangue arterial devem ser reguladas para garantir a manutenção dos processos corporais. O nível de referência para a pressão

parcial de CO_2 é 40 mmHg, enquanto que a pressão de O_2 no sangue arterial varia entre 90 e 100 mmHg (Staub Sr., 2000). Pressões parciais típicas de O_2 e CO_2 no sangue venoso misto giram em torno de 45 mmHg. Os subscritos “A” e “a” indicam variáveis referidas ao gás alveolar e ao sangue arterial, respectivamente. As pressões p_{A,CO_2} e p_{a,CO_2} são consideradas iguais em condições normais. Em contrapartida, a pressão parcial de O_2 no sangue arterial é ligeiramente menor que a correspondente pressão no gás alveolar devido a uma contaminação do fluxo venoso pulmonar (Staub Sr., 2000).

A Figura 2.3 apresenta um esquema do sistema de controle respiratório. Este sistema é distribuído pois diversas informações locais sobre o estado da ventilação são transmitidas por vias aferentes para serem integradas e processadas no sistema nervoso central. A transmissão dos impulsos nervosos gerados pelos receptores químicos e mecânicos introduz atrasos de tempo na malha. Além disso, o sistema está acoplado a outras malhas de controle fisiológico (vide perfusão, variável associada ao sistema cardiovascular) e sujeito a estímulos advindos do meio externo. Em suma, a dinâmica que regula a ventilação é significativamente complexa.

Em termos respiratórios, a saída da malha de controle mostrada na Figura 2.3 é a ventilação. A ventilação total é determinada pelo volume corrente v_T (vide seção 2.1.2) e pela frequência respiratória. O volume de ar inalado não é completamente disponibilizado para trocas gasosas nos ácinos alveolares. Uma parcela deste volume permanece nas vias aéreas de condução (brônquios, bronquíolos e bronquíolos terminais), região que não participa das trocas gasosas por características anatômicas e fisiológicas. O volume das vias aéreas de condução é denominado espaço morto anatômico. O valor típico deste espaço morto é 150 ml em respiração normal (associado ao calibre das respectivas vias aéreas em regime permanente). O espaço morto anatômico é aproximadamente igual ao espaço morto fisiológico exceto em disfunções que estabelecem desequilíbrio entre ventilação e perfusão (West, 2002).

Em decorrência dos espaços mortos, a ventilação alveolar é menor que a ventilação total. Uma medida de eficiência das trocas gasosas deve considerar a primeira variável pois ela quantifica o ar fresco disponível em cada respiração (Staub Sr., 2000; West, 2002). A ventilação alveolar é determinada pela expressão $\dot{v}_A = (v_T - V_D) f_R$, onde V_D é o espaço morto fisiológico. O volume corrente v_T típico é 0,5 l para o adulto médio. Considerando que a respiração se repete a uma taxa de 12 ciclos/min, a ventilação alveolar é $\dot{v}_A = (500 - 150) 12 = 4,2$ l/min. Uma respiração profunda e rápida (hiperventilação) pode diminuir a pressão arterial de gás carbônico (hipocapnia), gerando alcalose associada. A situação oposta, uma respiração superficial e lenta (hipoventilação), tende a estabelecer hipercapnia, embora seja mais difícil na prática. A análise anterior considera respiração extrema imposta voluntariamente mas hiper-hipoventilação podem estar associadas a disfunções respiratórias.

As trocas gasosas se processam através da barreira alveolocapilar ou hematogásosa. A diferença entre as pressões de O_2 e CO_2 nos alvéolos e no sangue advindo das arteríolas

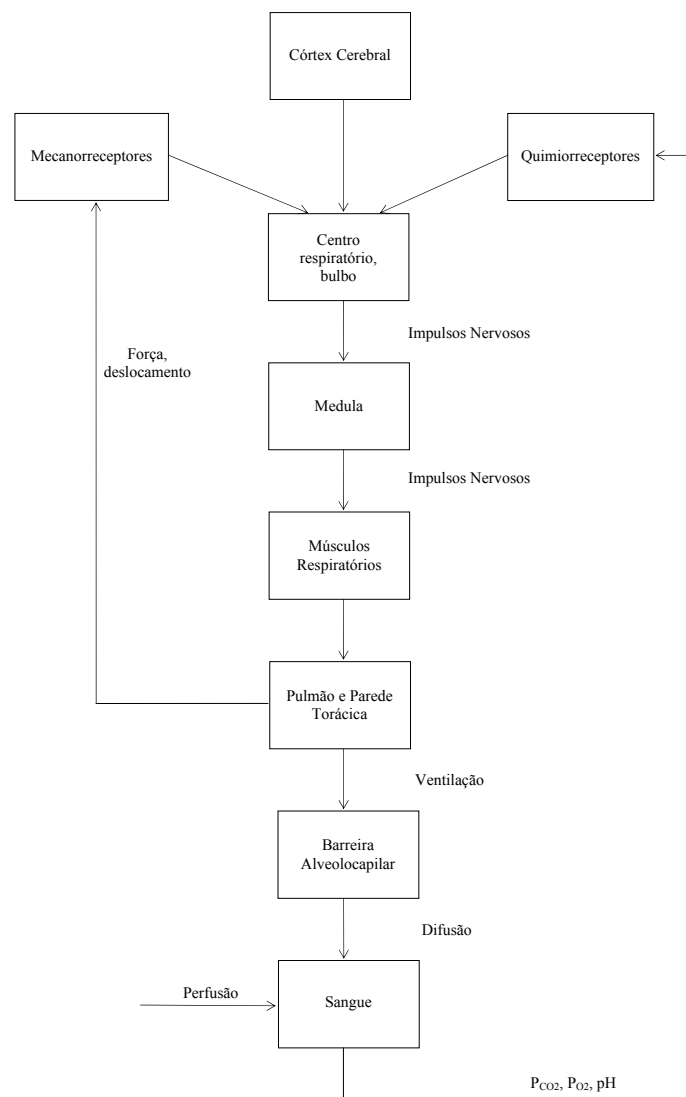


Figura 2.3: Diagrama esquemático do sistema de controle respiratório. As características deste sistema, ressaltadas no texto, determinam a dinâmica de regulação da ventilação. Figura transposta de [Staub Sr. \(2000\)](#).

pulmonares estabelece uma difusão dos gases no sentido de igualar as pressões correspondentes ([West, 2002](#)). A adequada oxigenação do sangue que será devolvido ao coração pelas vênulas pulmonares depende do equilíbrio entre ventilação e perfusão, como pode ser inferido a partir da Figura 2.4. A perfusão pulmonar ou débito cardíaco é o volume de sangue por unidade de tempo que deixa o coração e é bombeado até a barreira alveolocapilar. Em repouso, os valores típicos do débito cardíaco estão em torno de 5 l/min ([Staub Sr., 2000](#)). Após passar pelos capilares alveolares, o sangue oxigenado retorna ao coração de onde será dirigido à circulação sistêmica.

A Figura 2.4 destaca, de maneira esquemática, as circulações sistêmica e pulmonar.

Uma observação interessante em relação à circulação pulmonar é a inversão das denominações artéria e veia para os vasos sanguíneos. Na circulação sistêmica (bem mais

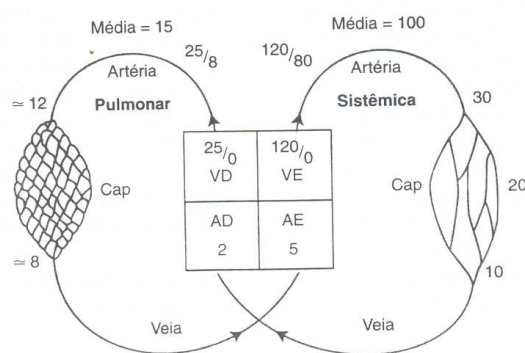


Figura 2.4: Circulação pulmonar, para oxigenação do sangue e eliminação de gás carbônico, e circulação sistêmica para atender metabolismo dos sistemas corporais. Figura transposta de [West \(2002\)](#).

extensa), o sangue oxigenado circula pelas artérias e o sangue com excesso de gás carbônico retorna ao coração pelas veias.

O oxigênio no sangue se liga à hemoglobina formando moléculas de oxihemoglobina. Essa reação, rápida e reversível, possibilita o transporte de oxigênio no sangue pelos eritrócitos (hemácias ou glóbulos vermelhos) ([Staub Sr., 2000](#)). Esse é o principal mecanismo de transporte do oxigênio pois a solubilidade do mesmo gás no plasma é reduzida: para cada mmHg de p_{O_2} , 0,003 ml de oxigênio estão dissolvidos em 100 ml de sangue ([West, 2002](#)). O transporte de gás carbônico no sangue, por sua vez, é dividido entre três mecanismos: dissolução no sangue (a solubilidade do gás carbônico no sangue é maior que a do oxigênio), como íon bicarbonato HCO_3^- (dissociação iônica do ácido carbônico H_2CO_3 formado pela reação química entre gás carbônico e água) e ligado à hemoglobina e a proteínas plasmáticas ([West, 2002](#)).

A Figura 2.5 mostra a curva de equilíbrio oxigênio-hemoglobina para um indivíduo saudável.

A curva 2.5 indica a proporção de ligações oxigênio-hemoglobina (em relação ao máximo de ligações possíveis) para uma dada pressão parcial do gás. Em uma pessoa sem anemia ou outra disfunção relacionada, a concentração de hemoglobina é aproximadamente 15 g por 100 ml de sangue ([West, 2002](#)). Um grama de hemoglobina pode ligar-se a 1,39 ml de O_2 . Para uma pressão parcial igual a 100 mmHg, o nível de saturação de O_2 no sangue arterial é 97,5%. A esta pressão parcial, o volume de oxigênio disponível em 100 ml de sangue é $(97,5/100 \cdot 15 \cdot 1,39) + 0,003 \cdot 100 = 20,6$ ml. A curva de equilíbrio apresenta um patamar pronunciado. Em decorrência deste patamar, uma pequena diminuição da pressão parcial de oxigênio praticamente não altera a concentração de oxigênio no sangue.

Os sensores do sistema de controle respiratório são células nervosas que respondem a estímulos químicos, de pressão e de estiramento. Alterações da faixa de operação do sistema são sinalizadas por variações da frequência de disparo destas células. Os quimior-

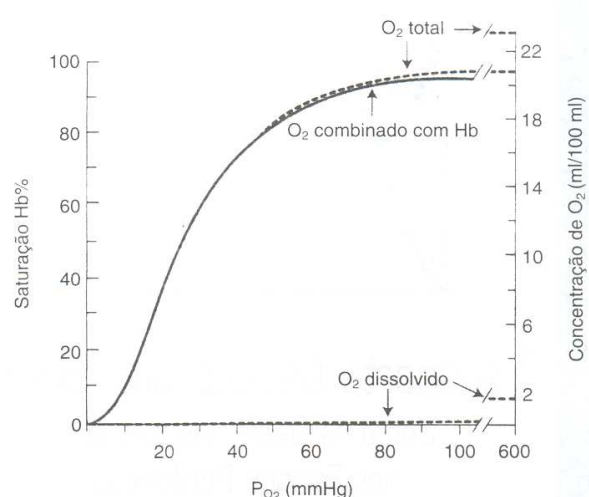


Figura 2.5: Curva de equilíbrio oxigênio-hemoglobina para pessoa saudável. Figura transposta de West (2002).

receptores respiratórios são sensíveis a alterações nas propriedades químicas do sangue e de outros fluidos específicos (West, 2002). Essas células quimiorreceptoras estão localizadas na face ventral do bulbo raquidiano (ou medula oblongata, quimiorreceptores centrais), na bifurcação da artéria carótida comum (glomus carotídeos) e nas porções iniciais da aorta.

Os quimiorreceptores centrais são sensíveis à concentração do íon hidrogênio no líquido extracelular cerebral (West, 2002). Esta concentração é uma medida indireta da p_{CO_2} no sangue que chega ao cérebro. Um aumento da pressão parcial de gás carbônico no sangue aumenta também a concentração de íons H^+ no líquido extracelular e força um aumento da ventilação. Os receptores localizados na carótida comum e na aorta são denominados quimiorreceptores periféricos. Eles respondem ao aumento da pressão parcial de gás carbônico e à diminuição da pressão parcial de oxigênio e de pH do sangue arterial (West, 2002). Em termos de variações da p_{CO_2} , os quimiorreceptores centrais são mais efetivos e respondem por aproximadamente 75% do aumento da ventilação (Staub Sr., 2000). Em contrapartida, os quimiorreceptores periféricos são os únicos responsáveis pelo aumento da resposta ventilatória em caso de hipoxemia arterial.

Os receptores de estiramento pulmonar com adaptação lenta estão localizados internamente aos músculos lisos que controlam o calibre dos brônquios (Staub Sr., 2000; West, 2002; Raux et al., 2007). Eles respondem ao aumento do volume pulmonar e contribuem para a inibição da inspiração e a promoção da expiração. Estes receptores estão envolvidos no reflexo de insuflação pulmonar de Hering-Breuer (Staub Sr., 2000; West, 2002; Raux et al., 2007). As aferências por eles geradas são transmitidas ao sistema nervoso central pelo nervo vago. O termo *adaptação lenta* indica que a atividade dos receptores se mantém enquanto o estímulo perdurar (West, 2002). Por sua vez, o reflexo de deflação de Hering-Breuer é ativado por uma diminuição abrupta do volume pulmonar, provocando

um término rápido da expiração e aumento da inspiração. Este reflexo é possivelmente mediado pelos receptores mecânicos de adaptação rápida ([Hannam et al., 2000](#)). Outras classes de elementos sensoriais do sistema respiratório são ([West, 2002](#)) (i) receptores a irritantes químicos e mecânicos; (ii) receptores articulares e musculares (ativados durante o movimento de membros em exercício), (iii) barorreceptores arteriais e (iv) receptores a dor e temperatura.

O ritmo respiratório neural é gerado por uma rede de neurônios situada no bulbo raquidiano. Esta rede é composta por dois grupos de neurônios: o complexo preBötzinger (preBötC) e o grupo respiratório parafacial (GRpF) ([Raux et al., 2007](#)). A interação entre estes grupos ainda não é completamente conhecida e continua sendo motivo de debate (vide ([Feldman e Del Negro, 2006](#))). [Matsugu et al. \(1998\)](#) mencionam dois mecanismos para a geração de atividade rítmica. O primeiro mecanismo é o disparo espontâneo de células marcapasso. O outro mecanismo possível é a interação coletiva de neurônios (sem características de marcapasso) ligados em rede. Estes mecanismos podem operar em colaboração formando um gerador de ritmos composto. Estes pesquisadores estudam o comportamento dinâmico de um oscilador em rede¹ excitado por entradas constante e periódica (variáveis em amplitude, frequência e fase). Esta entrada periódica representa aferências rítmicas ou atividade do tipo marcapasso. [Longobardo et al. \(2005\)](#) analisam a introdução dos modelos para geração de ritmo em grandes modelos de controle respiratório.

Conforme mencionado anteriormente, a respiração é modulada por fatores metabólicos. Os exemplos clássicos desta modulação são observados durante o sono (diminuição da atividade metabólica em estágios de sono profundo), o exercício (aumento da atividade metabólica) e adaptação ao ambiente. A formação reticular é a área do tronco cerebral responsável pela regulação básica e coordenação de vários sistemas no organismo ([Vandenhouten et al., 2000](#)). Ela recebe aferências viscerais e comunica-se bidirecionalmente com estruturas cerebrais superiores (córtex, hipotálamo). A formação reticular está envolvida na transição vigília/sono. A entrada tônica provida pelo sistema de ativação reticular durante a vigília é suprimida no sono ([Khoo, 2000](#)).

Os atuadores do sistema de controle respiratório são os diversos músculos mobilizados durante a respiração. Além dos músculos inspiratórios e expiratórios propriamente ditos, as musculaturas lisas das vias aéreas superiores e dos vasos pulmonares também respondem às mudanças do padrão metabólico e respiratório. As saídas dos controladores situados no sistema nervoso central são transmitidas por vias eferentes até os motoneurônios que comandam a musculatura respiratória. Os músculos dilatadores são responsáveis por regular o calibre das vias aéreas superiores. Na inspiração, a diminuição das pressões intratorácicas pode comprimir as vias aéreas superiores. O ronco decorre do correspondente aumento

1 O oscilador em questão é formado por dois neurônios operando em regime de inibição mútua (sinapses inibitórias). Um deles ativa a fase inspiratória e outra a fase expiratória. Um interneurônio estabelece uma adaptação intrínseca para o neurônio inspiratório. Os dois neurônios são excitados por uma fonte externa que gera entrada periódica sobreposta a um nível constante.

da resistência destas vias respiratórias. A ativação coordenada dos músculos dilatadores e dos músculos bomba durante o sono garante a dilatação e enrijecimento dessas estruturas (Staub Sr., 2000; Raux et al., 2007).

A respiração pode ainda ser modulada por fatores volicionais, comportamentais e emocionais (Raux et al., 2007). As regiões responsáveis pelo controle voluntário e comportamental da respiração estão localizadas no córtex motor primário, córtex pré-motor e na área motora suplementar. Essas estruturas atuam diretamente sobre os neurônios motores que comandam os músculos envolvidos na respiração. Os mecanismos e o local de integração dos comandos automático e volicional da respiração ainda estão sendo investigados (Haouzi et al., 2006; Raux et al., 2007; Haouzi e Bell, 2009).

O sistema de controle respiratório atua sobre a ventilação de modo a garantir que p_{a,CO_2} seja mantida em torno de 40 mmHg na circulação sistêmica (Staub Sr., 2000). Em geral, p_{A,O_2} é regulada indiretamente via equação do ar alveolar, a qual relaciona as pressões parciais dos dois referidos gases. Os quimiorreceptores periféricos respondem pela variação da ventilação associada à diminuição da pressão arterial de oxigênio (hipóxia). Entretanto, essa resposta só é ativada quando a p_{a,O_2} decai significativamente, considerando que a pressão p_{a,CO_2} está regulada (normocapnia). Assim, a influência do estímulo quimiorreceptor à hipóxia praticamente não é percebida no controle cotidiano da ventilação (West, 2002). Esta influência torna-se significativa em hipóxia grave (Staub Sr., 2000). A curva de ventilação em função da p_{A,O_2} é modulada pela pressão alveolar de gás carbônico (West, 2002). A asfixia gera hipóxia e hipercapnia simultaneamente e, portanto, estimula mais a ventilação que somente a hipóxia (Staub Sr., 2000).

Uma importante vertente no estudo da dinâmica respiratória é a análise da variabilidade e complexidade dos sinais ventilatórios (Busso et al., 1996; Liang et al., 1996; Bruce, 1996; Suki et al., 1998; van den Aardweg e Karemaker, 2002; Wysocki et al., 2006b). Uma avaliação visual cuidadosa destaca a existência de variações ciclo a ciclo das variáveis respiratórias. Em complemento, o valor atual destas variáveis depende de seus valores passados. A dinâmica respiratória de um indivíduo possui variabilidade característica, o que torna pouco provável encontrar duas pessoas com similares respostas respiratórias a um dado estímulo. A complexidade da dinâmica respiratória pode ser alterada por mudanças químicas e mecânicas no sistema respiratório e também pela existência de estados patológicos tais como a asma (Veiga et al., 2010). Khoo (2000) utiliza conceitos e ferramentas da teoria de controle para analisar a variabilidade da ventilação a partir de medições em regimes transitório e estacionário.

2.1.2 Mecânica Respiratória

Os principais músculos envolvidos na inspiração espontânea são o diafragma e os intercostais externos (West, 2002). O diafragma possui formato de uma cúpula e separa a cavidade torácica da abdominal. O comando neural para sua contração é transmitido pelo nervo frênico e provoca o movimento da cúpula de cima para baixo, ampliando o

volume dos pulmões e da caixa torácica no sentido longitudinal. Os músculos intercostais externos, por sua vez, estão dispostos entre as costelas. A contração deste grupo de músculos faz com que as costelas girem de maneira a aumentar a dimensão da caixa torácica em sentido transversal. O diafragma responde sozinho por cerca de 75% do aumento da caixa torácica durante a inspiração e é, portanto, o principal músculo responsável pela inspiração. Por esse motivo, pessoas com disfunções no comando neural ou no diafragma (fadiga muscular, por exemplo) têm dificuldades para manter a respiração espontânea.

A expansão da caixa torácica durante a inspiração provoca um aumento do volume pulmonar em consequência da distensão conjunta das pleuras parietal e visceral. Este aumento de volume diminui a pressão alveolar e estabelece um gradiente de pressão entre a entrada das vias aéreas e a região alveolar. O ar passa então a circular ao longo das vias aéreas. A vazão é inicialmente máxima e decai à medida que o espaço alveolar recebe ar advindo do ambiente. Esse processo termina quando a pressão alveolar se iguala à pressão no nariz (ou na boca em caso de exercício pesado, por exemplo).

O volume corrente é definido como o volume de ar inalado durante a inspiração e seu valor típico é 500 ml (para um adulto normal com 70 kg em repouso) (Staub Sr., 2000). Esse valor de referência depende da idade, gênero, estado metabólico entre outros fatores. O volume corrente v_T e a duração T_I do período inspiratório dependem da intensidade do comando neural, a qual se reflete na força de contração muscular e variação do volume da caixa torácica, e da mecânica respiratória do indivíduo. Durante a inspiração, a pressão p_{pl} no espaço intrapleural torna-se mais negativa² mantendo a coesão do pulmão e da caixa torácica.

A expiração é um processo passivo que não demanda energia externa. A força de retração das estruturas elásticas atua no sentido de restaurar o volume pulmonar de repouso pois já não existem forças sustentando a expansão torácica. O volume pulmonar diminui gradativamente e o ar circula em sentido contrário ao da inspiração, sendo expelido na entrada das vias aéreas. Esse processo se mantém até que a pressão alveolar se iguale à pressão no nariz ou na boca. Logo, a duração T_E da expiração passiva depende principalmente das propriedades mecânicas do sistema respiratório. Os músculos responsáveis por uma eventual expiração forçada (em exercício, por exemplo) são os intercostais internos e os músculos da parede abdominal que empurram o diafragma para cima (West, 2002).

Os indivíduos portadores de disfunção respiratória obstrutiva apresentam um aumento da resistência ao fluxo expiratório. Essa obstrução das vias aéreas impede uma completa exalação e o pulmão não retorna a sua condição de repouso antes da nova inspiração. Essa disfunção gera uma hiperinsuflação dinâmica e leva ao estabelecimento de uma pressão positiva ao final da expiração (*end-expiratory alveolar pressure* (Chatburn, 2007) ou *positive end-expiratory pressure*, PEEP). Indivíduos com tais características podem mobilizar músculos especializados para auxiliar a expiração. O termo PEEP também é empregado para designar a pressão positiva mantida pelo ventilador durante a expiração na modali-

2 Valores negativos de pressão são pressões subatmosféricas ou pressões manométricas.

dade de ventilação por pressão de suporte, conforme será visto mais adiante. No intuito de diferenciar as duas grandezas, a pressão mantida pelo ventilador pode ser denominada PEEP externa (PEEPe) e a outra PEEP intrínseca (PEEPi) ou auto-PEEP (Mehta e Hill, 2001).

A Figura 2.6(b) mostra as curvas de volume $\times$ pressão para o pulmão e caixa torácica isolados (condição fictícia) e para o conjunto real pulmão-caixa torácica. Estas curvas permitem analisar as propriedades elásticas do sistema respiratório em condições estáticas. A pressão transpulmonar é dada pela diferença entre a pressão alveolar p_A e a pressão no espaço pleural p_{pl} ; ou seja, $p_{tp} = p_A - p_{pl}$ (esforços interno e externo sobre o tecido pulmonar). Valores positivos de p_{tp} estão associados a uma insuflação pulmonar em relação ao volume residual v_r (Staub Sr., 2000). v_r é o volume remanescente no pulmão ao final de uma expiração forçada.

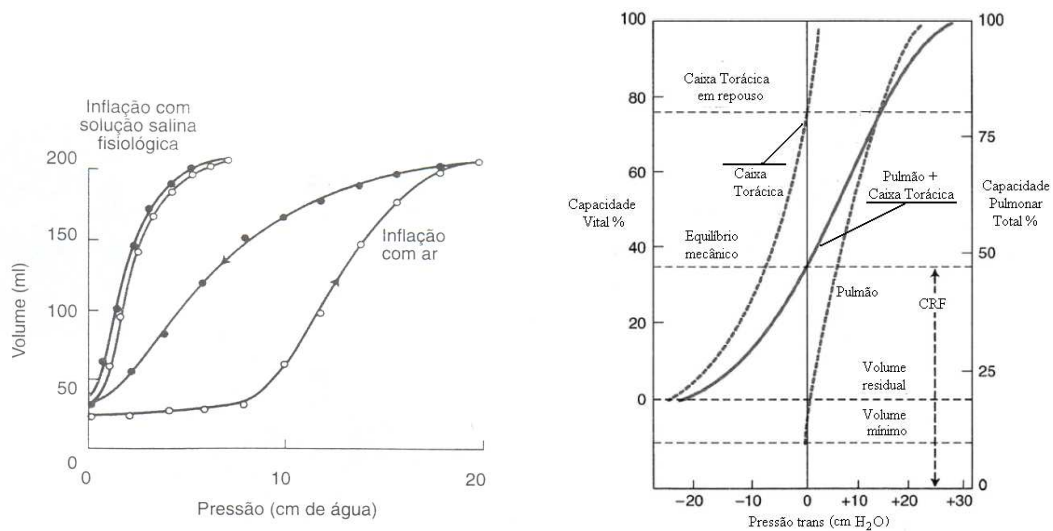


Figura 2.6: À esquerda, (a) Curva estática de insuflação e esvaziamento dos pulmões destacando a histerese. À direita, (b) Curva estática de volume $\times$ pressão para o pulmão e caixa torácica isolados (condição fictícia) e para o conjunto real pulmão-caixa torácica. A Figura (b) só mostra o ramo de insuflação pulmonar. Figuras transpostas com adaptações de West (2002).

A figura 2.6(a) faz referência a um conjunto de volumes e capacidades pulmonares no eixo posicionado à direita. Essas medidas quantificam o volume e vazão de ar que pode ser inalado e exalado em condições relaxadas/forçadas. Elas são determinadas mediante testes de função pulmonar. O máximo volume de ar exalado após uma inspiração profunda, em sua máxima extensão, recebe o nome de Capacidade Vital (West, 2002). A Capacidade Pulmonar Total, CPT, é o máximo volume de ar que pode ser armazenado nos pulmões (Staub Sr., 2000). A Capacidade Residual Funcional ou CRF é o volume de ar que permanece nos pulmões ao final de expiração passiva (Staub Sr., 2000; West, 2002).

As curvas estáticas de insuflação e esvaziamento dos pulmões são distintas conforme evidenciado na figura 2.6(a). Uma fina interface ar-líquido é formada na superfície in-

terna dos alvéolos (o tecido alveolar apresenta moléculas de água para hidratação). O desequilíbrio entre as forças moleculares internas ao líquido e na fronteira com o gás gera uma tensão superficial³ que atua no sentido de diminuir a área superficial dos alvéolos. O efeito da tensão superficial pode ser distribuído ao longo da curvatura da superfície alveolar (Staub Sr., 2000) e estabelece um novo esforço contrário à insuflação dos pulmões. Assim, o esforço para estabelecer uma dada variação de volume nos pulmões deve superar tanto a retração elástica do tecido pulmonar quanto a tensão superficial nos alvéolos. A referida histerese decorre principalmente da diferença entre as tensões superficiais durante a expansão e contração dos pulmões (a tensão superficial é mais elevada quando os pulmões se expandem). Certas células da superfície alveolar secretam uma substância denominada surfactante que atua no sentido de diminuir a tensão superficial nos alvéolos, aumentar a complacência pulmonar e diminuir o trabalho respiratório (West, 2002).

A complacência (ou compliância) pulmonar C_p e seu recíproco elastância E_p são definidas conforme expressão 2.1. A unidade da complacência respiratória é, geralmente, l/cmH₂O.

$$C_p = \frac{\Delta v_p}{\Delta p_{tp}} = \frac{1}{E_p} \quad (2.1)$$

onde p_{tp} é a pressão transpulmonar e o índice p destaca que as medidas se referem ao pulmão.

A complacência descreve a distensibilidade pulmonar (ou do sistema respiratório) em resposta a variações da pressão transpulmonar. Pulmões mais rígidos em decorrência de fibrose pulmonar, por exemplo, apresentam menores complacências (Staub Sr., 2000). Por esse motivo, um esforço maior é necessário para inflar o pulmão em comparação com uma pessoa saudável. De acordo com a relação estabelecida na expressão 2.1, a elastância mede a resistência do pulmão à expansão. As curvas de insuflação e esvaziamento dos pulmões são marcadamente não lineares. A complacência é definida para pequenas variações de volume e de pressão e, portanto, varia de acordo com o ponto de operação considerado. Em torno da CRF, a curva é aproximadamente linear e a complacência elevada. Em contraposição, a complacência diminui para volumes próximos à Capacidade Pulmonar Total pois a carga de oposição a um aumento de volume dos pulmões nessa região torna-se mais elevada (a parede torácica também passa a se opor ao movimento). Outro fator que pode influenciar nesse processo é a hiperdistensão alveolar (Forrest, 1972).

As forças coesivas que atuam no líquido intersticial que preenche o espaço pleural mantêm pulmões e caixa torácica acoplados, mesmo sem conexão física direta, mas não colados. Assim, o pulmão pode deslizar em relação à caixa torácica. O mecanismo que mantém as membranas pleurais interligadas é similar ao observado quando se pinga gotas de água entre duas lâminas muito finas sobrepostas (Rodenbaugh et al., 2003). As lâminas podem deslizar entre si mas o esforço necessário para separá-las é considerável.

³ A tensão superficial é a força transversal sobre uma linha imaginária com 1 cm de comprimento em superfície líquida (West, 2002).

O acoplamento força os pulmões a trabalharem normalmente distendidos enquanto que a caixa torácica é mantida retraída. Uma desconexão das duas estruturas faria com que os pulmões esvaziassem como uma bexiga de gás até o volume mínimo e a caixa torácica saltasse para fora. Esta situação pode ocorrer quando a parede torácica é aberta para cirurgia e o ar penetra no espaço pleural, igualando as pressões intrapleurais e alveolar e anulando a pressão transpulmonar (Staub Sr., 2000). Esse fenômeno é denominado pneumotórax e pode ser também causado por trauma ou mesmo ocorrer espontaneamente. O conjunto pulmões-caixa torácica está em equilíbrio mecânico quando a força de retração dos primeiros é igual a força que puxa a segunda para fora. Este equilíbrio de forças é verificado em um volume pulmonar igual à CRF.

A complacência C_{sr} do sistema respiratório é obtida a partir da combinação das complacências individuais como mostra a expressão 2.2.

$$\frac{1}{C_{sr}} = \frac{1}{C_p} + \frac{1}{C_t}, \quad (2.2)$$

sendo C_t a complacência da parede torácica. Esta expressão é análoga à associação de resistores em série, os quais são percorridos por uma mesma corrente (um detalhe importante: veja que as pressões na Figura 2.6(b) são somadas para compor a curva do sistema respiratório).

A expressão 2.2 pode ser reescrita em função das respectivas elastâncias.

$$E_{sr} = E_p + E_t.$$

A elastância do sistema respiratório como um todo é maior que as elastâncias das partes em separado. A estrutura formada pela combinação pulmão-caixa torácica é mais rígida e demanda maior esforço para ser movida.

O volume pulmonar aumenta de uma quantidade v_T além da CRF durante o ciclo respiratório espontâneo de um indivíduo saudável. Um valor típico para a variação da pressão Δp_{tp} associada a este aumento de volume é 2,5 cmH₂O (Staub Sr., 2000). A complacência pulmonar dinâmica pode ser determinada a partir da equação 2.1.

$$C_{p,din} = \frac{\Delta v_p}{\Delta p_{tp}} = \frac{0,5}{2,5} = 0,2 \text{ l/cmH}_2\text{O}.$$

A complacência pulmonar dinâmica é menor que a complacência estática. Um dos motivos dessa relação é a diminuição da liberação de surfactante em decorrência das menores variações de volume (Staub Sr., 2000). Por sua vez, as complacências estática e dinâmica da parede torácica são similares.

Conforme mencionado anteriormente, a contração da musculatura inspiratória diminui a pressão alveolar. A diferença de pressão estabelecida entre as entradas das vias respiratórias e as regiões de trocas gasosas estabelece a circulação de ar ao longo desse caminho. A viscosidade do fluido e a rugosidade das paredes do conduto impõem uma resistência

ao escoamento de ar nas vias aéreas. Esta resistência depende do regime de escoamento e das propriedades mecânicas do fluido, além das características geométricas das vias respiratórias. Outras cargas não-elásticas que se opõem ao esforço respiratório são as forças viscosas por deslizamento relativo dos tecidos (West, 2002) e a inércia dos componentes do sistema respiratório (essa contribuição é considerada desprezível).

O diâmetro das vias aéreas varia ao longo do sistema respiratório. As regiões alveolares, por exemplo, possuem diâmetros diminutos mas abrem um elevado número de caminhos em paralelo para o escoamento. A área efetiva do conduto torna-se significativa se os caminhos em paralelo forem tratados como um único caminho equivalente.

De acordo com a equação da continuidade para um fluido ideal em escoamento permanente, o produto ρAU é constante onde ρ é a massa específica do fluido, A é a área da seção transversal do conduto e U é a velocidade média das partículas (Bastos, 1987). Assim, a velocidade U de escoamento do fluido varia inversamente com a área A . No sistema respiratório, a velocidade do escoamento de ar diminui em direção aos alvéolos.

O número de Reynolds é um parâmetro adimensional que relaciona forças inerciais e viscosas em fluidos para escoamento em um duto circular e liso. Este parâmetro é definido matematicamente na expressão 2.3 (Bastos, 1987; West, 2002).

$$R_e = \frac{DU}{\nu}, \quad (2.3)$$

sendo D é o diâmetro da seção reta do conduto, U é a velocidade média do escoamento e ν é a viscosidade cinemática⁴.

O regime de escoamento de um fluido depende do número de Reynolds e, portanto, da velocidade média U (Bastos, 1987). O escoamento é dito laminar quando $R_e \leq 2000$ e as linhas de fluxo são paralelas. Se $2000 < R_e < 4000$, o escoamento é instável ou de transição. Por fim, o regime torna-se turbulento quando o número de Reynolds é superior a 4000 e as trajetórias das partículas tornam-se irregulares.

A análise das faixas de variação do número de Reynolds permite avaliar o regime de escoamento do fluxo de ar ao longo das vias respiratórias. Obviamente, os resultados anteriores não podem ser aplicados diretamente ao sistema respiratório pois eles descrevem condições ideais (West, 2002). Porém, eles podem estabelecer uma referência para a verificação experimental dos regimes de escoamento. O escoamento pode ser turbulento nas vias aéreas superiores (nariz, boca, brônquios) onde a velocidade de escoamento é mais elevada. O escoamento turbulento nessas regiões pode ser escutado externamente utilizando-se um estetoscópio.

A expressão geral que relaciona um gradiente de pressão, a vazão $\dot{v}$ e a resistência das vias respiratórias é dada por

$$\Delta p = R_{sr} \dot{v}. \quad (2.4)$$

⁴ $\nu = \mu / \rho$, em que μ é a viscosidade dinâmica do fluido e ρ sua densidade.

Os valores típicos da resistência respiratória para um adulto saudável estão entre 1,5 e 2 cmH₂O.l⁻¹.s (Staub Sr., 2000). A resistência R_{sr} para um escoamento laminar pode ser calculada a partir da fórmula de Hagen-Poiseuille (Bastos, 1987; West, 2002).

$$R_{sr} = \frac{8\mu l}{\pi r^4}, \quad (2.5)$$

onde l e r são o comprimento e raio do conduto, respectivamente, enquanto que μ é a viscosidade dinâmica do fluido.

A relação entre a pressão e a vazão de ar nas vias respiratórias torna-se não linear em regime turbulento. A equação de F. Rohrer (1915) (Gaio e Melo, 2007) descreve matematicamente a relação entre essas variáveis.

$$\Delta p = K_1 \dot{v} + K_2 \dot{v}^2. \quad (2.6)$$

As constantes K_1 e K_2 são determinadas pelo método dos mínimos quadrados a partir de dados experimentais. Em regime laminar, o primeiro termo da equação 2.6 se destaca em relação ao segundo. Assim sendo, a resistência R_{sr} das vias aéreas praticamente independe da vazão $\dot{v}$. O segundo termo torna-se significativo para vazões elevadas devido ao fator quadrático.

A resistência à circulação de ar pelo nariz responde por uma parcela significativa da resistência total das vias aéreas (cerca de 50% da resistência total) (West, 2002). Esta resistência torna-se mais elevada durante exercício devido ao aumento da vazão (vide expressão 2.6 e comentários subsequentes). A boca representa então uma alternativa para aumentar a admissão de ar no sistema respiratório. A contração ou relaxação da musculatura lisa que reveste as vias respiratórias superiores (brônquios, por exemplo) permite regular a respectiva resistência ao escoamento de ar (West, 2002). Esta regulação atua como um mecanismo reflexo de defesa contra agentes irritantes (aumento da resistência) e permite minimizar o efeito de crises de asma (broncodilatação).

A equação do movimento (Georgopoulos e Roussos, 1996; Yamada e Du, 2000; Younes et al., 2007b; Chatburn, 2007) descreve o balanço de forças no sistema respiratório a partir da 2ª lei de Newton.

$$p_{aw} + p_{mus} = p_{el} + p_{res} + p_{in}, \quad (2.7)$$

em que p_{aw} é a pressão motriz do sistema respiratório e p_{mus} é a pressão associada à mobilização da musculatura respiratória (valor positivo durante a inspiração e negativo na expiração). Em caso de suporte ventilatório, a pressão p_{aw} é imposta externamente pelo ventilador mecânico.

As pressões no segundo membro da equação do movimento indicam as cargas a serem vencidas durante a respiração. O fator p_{el} quantifica a oposição à insuflação do pulmão devida: (i) a elasticidade própria do tecido pulmonar, e (ii) a tensão superficial nos alvéolos

e pequenas vias aéreas (Staub Sr., 2000). Por sua vez, p_{res} mensura tanto a oposição ao deslocamento de ar na vias aéreas condutoras quanto a pressão necessária para superar as forças viscosas geradas pelo deslizamento dos tecidos que compõem o pulmão e a caixa torácica (West, 2002). Por fim, p_{in} quantifica a carga inercial. A equação do movimento é revista no capítulo 4 para um modelo da mecânica respiratória em compartimento único deformável. É importante ressaltar que os parâmetros I , E e R podem variar em função das pressões, vazões e volumes ao longo do sistema respiratório (Avanzolini et al., 2001).

A análise da equação do movimento permite estabelecer algumas considerações interessantes sobre a dinâmica respiratória em pacientes portadores de afecções do sistema respiratório. Primeiramente, as disfunções obstrutivas caracterizam-se por um aumento da carga resistiva na respiração. Assim, o aumento no segundo termo da equação deve ser compensado por outro equivalente no primeiro termo. Se o paciente não conta com apoio respiratório, esse aumento deverá ser totalmente suprido pela musculatura inspiratória, aumentando assim o trabalho respiratório. O aumento do trabalho respiratório por um tempo prolongado pode levar à fadiga da musculatura gerando dispnéia, desconforto e mesmo a incapacidade de manter a respiração espontânea. Um exemplo dessa classe de disfunções é a asma que se caracteriza por uma hipersensibilidade das vias aéreas e cujas crises graves podem demandar a utilização de suporte ventilatório (Barbas et al., 2007).

As doenças respiratórias restritivas caracterizam-se por uma mudança das características elásticas do pulmão ou da caixa torácica. Essa mudança implica um aumento da carga elástica a ser vencida durante a respiração. Indivíduos portadores da doença pulmonar restritiva crônica ou fibrose pulmonar apresentam uma diminuição da complacência pulmonar, diminuindo assim a variação de volume gerada por uma dada pressão transpulmonar. Os portadores de enfisema apresentam um aumento da complacência pulmonar gerado pela degeneração progressiva das paredes alveolares.

As pressões reais durante o ciclo respiratório incluem uma componente associada à expansão elástica dos pulmões e ao movimento conjugado da parede torácica e outra componente relacionada ao fluxo de ar. Esse efeito combinado dificulta a estimação dos parâmetros respiratórios (complacência, resistência e PEEP). Na prática, estes parâmetros são obtidos a partir de procedimentos como as técnicas da interrupção (*interrupter technique*), de oclusão da respiração (*single breath occlusion*) (Chavasse et al., 2001) e das oscilações forçadas (Navajas e Farré, 2001; Lemes e Melo, 2003).

A estimação da variação temporal dos parâmetros e estados da mecânica respiratória é uma ferramenta de interesse clínico para o diagnóstico de disfunções do sistema respiratório. O monitoramento da resistência respiratória pela técnica das oscilações forçadas, por exemplo, permite ajustar a pressão positiva (CPAP) para manter a patência das vias aéreas superiores de indivíduos com apneia do sono (Lemes e Melo, 2003).

O trabalho respiratório é uma medida do esforço necessário para viabilizar um ciclo respiratório. As variações de pressão e de volume do conjunto pulmão-caixa torácica descrevem o fluxo de energia no processo respiratório. A contração da musculatura inspi-

ratória deve vencer as forças que se opõem ao aumento do volume pulmonar e à circulação de ar nas vias respiratórias. Uma parcela daquela energia disponível ao início da inspiração é transformada em energia potencial elástica e a outra é dissipada em calor por atrito devido à resistência inspiratória. Ao final da inspiração, com a musculatura respiratória relaxada, a retração elástica dos pulmões estabelece a circulação de ar para fora dos alvéolos e a energia potencial armazenada é dissipada na forma de calor.

O pulmão tende a ser mais elástico na expiração do que na inspiração por causa da diferença da tensão superficial nos alvéolos. Assim, a energia disponível ao início da expiração é suficiente para vencer o atrito ao escoamento de ar e ainda (i) comprimir a caixa torácica de volta ao repouso; (ii) acelerar o ar que circula nas vias aéreas (Staub Sr., 2000). Essa análise pode ser melhor compreendida comparando a energia necessária para distender duas molas com constantes elásticas distintas. Se a extensão da distensão deve ser a mesma, a mola com maior constante elástica (mais rígida) impõe maior oposição ao deslocamento e demanda mais energia para alcançar a meta.

A variação da complacência ou da resistência das vias aéreas altera o trabalho respiratório em relação aos valores típicos para indivíduos saudáveis. A monitoração do trabalho permite detectar modificações na dinâmica respiratória. Cargas respiratórias inadequadas causam a atrofia (carga muito reduzida) ou fadiga (carga elevada) da musculatura inspiratória. O aumento do trabalho respiratório se manifesta externamente por dispneia e cansaço decorrente da oxigenação inadequada. Esses efeitos deletérios podem ser minimizados pela prescrição de broncodilatores, no caso de aumento da resistência respiratória em crises de asma, ou pela utilização de suporte ventilatório mecânico (vide seção 2.2).

O trabalho respiratório pode ser estimado utilizando o diagrama de Campbell (Banner, 1995; Cabello e Mancebo, 2006; Banner et al., 2006). Esta estimativa é uma tarefa complexa pois demanda a medição invasiva das pressões esofágica e gástrica além da determinação da curva volume-pressão em condições estáticas (o que requer insuflação passiva e relaxação muscular (Cabello e Mancebo, 2006)). O trabalho executado pela musculatura inspiratória é estimado pela atividade elétrica do diafragma (vide comentários sobre a medição dessa variável em Sinderby et al. (1999)). A potência respiratória é a taxa de variação do trabalho respiratório.

Em diversas aplicações, o sistema respiratório é tratado como um único (ou alguns poucos) compartimento. A subdivisão intrínseca das vias respiratórias é desconsiderada para simplificar a representação matemática do problema e o posterior processamento para extração de informações. Neste sentido, a resistência, elastância e inertância do compartimento determinam os perfis de vazão e pressão ao longo do circuito respiratório. Essa representação é utilizada no capítulo 4 para estimar volume e vazão referidos ao paciente durante ventilação não invasiva com vazamentos.

2.2 Assistência Respiratória por Ventilação Mecânica

A ventilação mecânica é um procedimento clínico instituído para assegurar as trocas gasosas em indivíduos que não conseguem fazê-lo de maneira espontânea. Desde a antiguidade, o homem investiga técnicas para a ressuscitação cardiopulmonar e respiração artificial ([Geddes, 2007](#); [Guimarães et al., 2009](#)) no intuito de melhor compreender o funcionamento do corpo humano. Paracelsus utilizou, por volta de 1530, foles de lareira para introduzir ar nos pulmões de indivíduos aparentemente mortos ([Guimarães et al., 2009](#)). Esses experimentos são considerados uma das primeiras tentativas de ventilação artificial. Andreas Vesalius, em estudos com cães no século XVI, verificou que os animais morriam sufocados quando suas membranas pleurais eram perfuradas (modelo de pneumotórax). Porém, Vesalius observou que o animal podia ser mantido vivo por mais algum tempo soprando ar em sua traqueia por meio de um fole em uma frequência próxima ao ritmo natural da respiração ([Farnsworth, 1997](#)). Robert Hooke confirmou esta observação mais tarde (século 17).

H. E. Fisher (vide [Geddes \(2007\)](#)) menciona que, desde o século XVI, as parteiras aplicavam pressão positiva para inflar os pulmões no intuito de iniciar a respiração em crianças recém nascidas. Após o advento da revolução industrial, o aumento da frequência de asfixia em minas de carvão e afogamentos fomentaram a busca por tais métodos de suporte à respiração. A epidemia de pólio após a II Guerra Mundial atacou neurônios respiratórios e gerou enorme demanda por procedimentos de apoio à respiração.

De acordo com [Geddes \(2007\)](#), alguns dos primeiros dispositivos mecânicos utilizados para a ventilação artificial são (i) o *pulmotor*, desenvolvido na Alemanha por Heinrich Dräger por volta de 1900; (ii) o pulmão de aço (ou *iron lung*); (iii) as couraças (*cuirass*), a pressão negativa é aplicada somente em torno do peito e possivelmente do abdômen; (iv) o *pneumobelt*, uma cinta abdominal inflada por uma bomba de ar e (v) a *rocking bed*, uma cama que balança ciclicamente (quando a pessoa está com a cabeça inclinada para baixo, o conteúdo abdominal empurra o diafragma para baixo e a posterior inversão do sentido de inclinação da cabeça possibilita a inspiração). A *rocking bed* foi apresentada ao final dos anos 40 combinando a técnica de suporte respiratório introduzida por F. C. Eve em 1932 e a adaptação de uma cama para melhoria da circulação ([Mehta e Hill, 2001](#)). Esta técnica foi utilizada nos anos 50 para a descontinuação da ventilação pelo pulmão de aço.

A ventilação em pressão negativa tenta emular o mecanismo básico da respiração humana. A sua estratégia é estabelecer uma pressão negativa sobre o corpo do indivíduo a ser ventilado. A diferença de pressão em relação à entrada das vias aéreas provoca a expansão do tórax e do abdômen e, em consequência, o ar circula em direção aos alvéolos. Em seguida, a pressão sobre o corpo é aumentada até a pressão atmosférica para a exalação. A primeira referência a um ventilador em pressão negativa remete ao equipamento projetado pelo médico escocês John Dalziel em 1838 ([Mehta e Hill, 2001](#)). Ao final da década de 20, Philip Drinker criou o pulmão de aço. Esse dispositivo foi

o primeiro ventilador eletricamente energizado. O paciente era fechado na câmara de ventilação, lacrada contra a entrada de ar, e somente a cabeça ficava para a fora. O procedimento mantinha livre as vias aéreas superiores mas dificultava a realização de outras atividades em paralelo, o que o tornava ainda mais penoso e desconfortável. O pulmão de aço foi aperfeiçoado por J. H. Emerson em 1931 ([Mehta e Hill, 2001](#)). Essa nova versão do ventilador tornou-se o dispositivo mais utilizado para prover suporte respiratório às vítimas da poliomielite.

Uma parcela significativa dos ventiladores atuais implementa a ventilação por pressão positiva. A diminuição da pressão alveolar durante a inspiração é substituída por uma aumento da pressão na entrada das vias respiratórias. Esta pressão torna-se maior que a pressão atmosférica, fato que deu origem à denominação ventilação por pressão positiva. [Mehta e Hill \(2001\)](#) mencionam que a transição para a ventilação por pressão positiva ganhou força durante a explosão dos casos de pólio em Copenhague, Dinamarca, no ano de 1952. A disponibilidade reduzida de ventiladores em pressão negativa forçou a adaptação de ressuscitadores em pressão positiva originalmente utilizados na administração de anestesia. Estes ressuscitadores eram operados manualmente. O desenvolvimento das Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) e dos ventiladores em pressão positiva durante a década de 60 contribuíram para consolidar essa estratégia de apoio à respiração.

Atualmente, o suporte ventilatório está disponível nas UCI, em enfermarias especializadas para atendimento de disfunções respiratórias crônicas ou mesmo em casa. A ventilação domiciliar é recomendada para portadores de apneia obstrutiva do sono (ventilados durante o sono), pacientes em melhor situação clínica e pacientes que demandam uso contínuo de ventilação mecânica.

Alguns quadros clínicos que demandam suporte ventilatório são listados no Capítulo 1 do III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica ([Carvalho et al., 2007](#)).

- Reanimação em decorrência de parada cardiorrespiratória;
- Prevenção de complicações respiratórias (em casos de instabilidade da parede torácica, obesidade mórbida e recuperação de cirurgias torácicas e abdominais de grande porte);
- Falência mecânica do aparelho respiratório;
- Hipoventilação e apneia refletidas em elevação da p_{CO_2} no sangue arterial (seja em casos agudos ou crônicos);
- Insuficiência respiratória devida a doença pulmonar intrínseca e hipoxemia, refletidas em diminuição da p_{O_2} no sangue arterial;
- Redução do trabalho muscular respiratório e fadiga muscular.

A assistência respiratória pode ser ministrada de maneira invasiva ou não invasiva. Embora seja um procedimento de suporte vital, um mecanismo externo atuando sobre

o corpo humano é um agente potencialmente agressivo e o corpo muitas vezes reage a sua presença. Nesse contexto, os dois modos de ventilação apresentam suas indicações e contra-indicações, as quais devem ser cuidadosamente avaliadas pelos clínicos. [Mehta e Hill \(2001\)](#) organizam as possíveis complicações associadas à ventilação invasiva em três grupos: (i) complicações relacionadas ao processo de intubação e da ventilação propriamente dita; (ii) complicações causadas pela perda dos mecanismos naturais de defesa das vias respiratórias e (iii) complicações decorrentes da retirada do tubo. Na ventilação invasiva, o ventilador é acoplado ao sistema respiratório do paciente por um tubo endotraqueal (via boca ou nariz) ou por cânula de traqueostomia. Esses condutos são denominados vias aéreas artificiais e impõem uma carga mecânica extra ao processo respiratório. A lista de [Mehta e Hill \(2001\)](#) com exemplos de problemas detectados durante ventilação invasiva é extensa e pode auxiliar o planejamento, acompanhamento e descontinuação do suporte respiratório nessa modalidade.

A ventilação não invasiva (VNI) é menos agressiva pois dispensa a intubação do paciente. Além disso, ela pode ser utilizada fora da UTI (em serviços de urgência hospitalar e pré-hospitalar ([Vignaux et al., 2008](#))) e mesmo em casa com o apropriado acompanhamento de pessoal competente. As principais interfaces utilizadas para administrar a ventilação não invasiva são as máscaras – nasais, oronasais ou faciais – e os bocais. Os ventiladores utilizados em cuidados a domicílio geralmente não possuem um circuito separado para a expiração. Para lidar com essa limitação, orifícios são introduzidos na máscara ou uma porta de exalação é incluída no circuito respiratório para evitar a reabsorção de CO₂.

Algumas possíveis limitações da ventilação não invasiva estão associadas ao vazamento de ar ([Mehta et al., 2001](#)), assincronismos paciente-ventilador (vide 2.2.1) e os efeitos colaterais decorrentes das máscaras e da pressão ou vazão de ar. [Mehta e Hill \(2001\)](#) apresenta uma lista destes efeitos colaterais e sugestões para minimizá-los. Os vazamentos de ar, intencionais ou não, constituem um problema crítico para a ventilação não invasiva. Esse problema é investigado detalhadamente no capítulo 4.

[Schettino et al. \(2007\)](#) destaca aspectos clínicos que impossibilitam ou desaconselham a utilização da ventilação não invasiva. Entre eles, destacam-se (i) estado mental que impeça a colaboração durante o procedimento; (ii) obstrução de via aérea superior ou trauma da face; (iii) função hemodinâmica prejudicada, choque (queda considerável da pressão sistólica) e arritmias complexas; (iv) infarto agudo do miocárdio e (v) distensão abdominal, náuseas ou vômito.

Um estudo em UCI de alguns países americanos e europeus efetuou um levantamento das práticas ventilatórias usuais nestes países ([Esteban et al., 2000](#)). Os aspectos avaliados cobrem as características dos pacientes, os modos ventilatórios utilizados, seus ajustes, as vias respiratórias artificiais e os métodos para descontinuação da ventilação. De acordo com este estudo, a maioria dos pacientes foram ventilados nos modos assistido-controlado⁵

5 Este modo assistido-controlado também é denominado ventilação mandatória contínua com volume

(*assist-control*, ACV), mandatório intermitente sincronizado (*synchronized intermittent mandatory ventilation*, SIMV) e pressão de suporte (*pressure support*, PS), sendo os dois últimos modos associados em alguns casos⁶.

O modo de ventilação assistido - controlado opera com volume e vazão constantes e pré-ajustados (Tobin, 2001). O ciclo respiratório é iniciado por esforço do paciente ou por temporização controlada pelo ventilador. Um modo ventilatório similar é a ventilação mandatória contínua com pressão controlada (Carvalho et al., 2007). A Figura 2.7 mostra a forma típica dos sinais de volume, vazão e pressão na ventilação assistido - controlado.

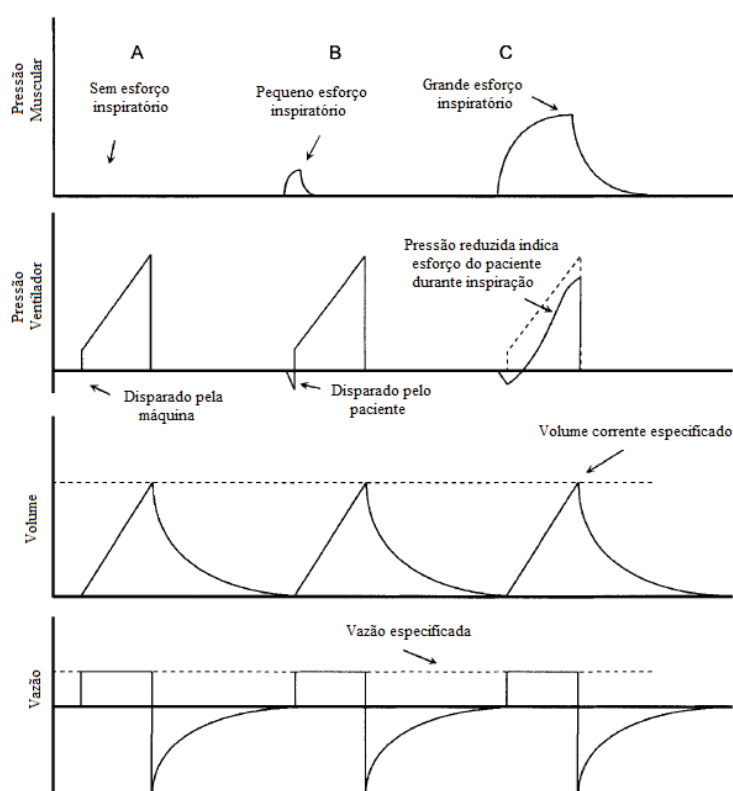


Figura 2.7: Sinais típicos de volume, vazão e pressão em ventilação na modalidade assistido - controlado. Figura transposta de Chatburn (2007).

O primeiro ciclo ventilatório foi iniciado pelo ventilador após um intervalo de tempo decorrido sem esforço inspiratório por parte do paciente. Os dois ciclos seguintes foram disparados pelo esforço inspiratório do paciente. Este esforço provoca um decaimento inicial da pressão na entrada das vias aéreas. No último ciclo, o perfil do esforço do paciente modifica a forma de onda da pressão imposta pelo ventilador (inspiração ativa). A curva de vazão durante a expiração reflete as propriedades mecânicas das vias respiratórias (expiração passiva).

O termo *mandatória* indica que o início e/ou o fim da inspiração é controlado pelo ventilador (Chatburn, 2007). O oposto de mandatória é espontânea; isto é, o paciente

controlado, VC-CMV (Carvalho et al., 2007).

⁶ Os outros modos utilizados foram pressão controlada, BIPAP, ventilação em razão inversa, ventilação em alta-frequência e ventilação por liberação de pressão nas vias aéreas (Esteban et al., 2000).

controla o disparo e a finalização da inspiração. De acordo com [Chatburn \(2007\)](#), a denominação *ventilação assistida/controlada* é vaga e significa apenas que a respiração pode ser iniciada pelo paciente ou pelo ventilador, não fazendo referência ao modo em que o suporte ventilatório é fornecido. Na SIMV, o médico seleciona previamente um número de ciclos mandatórios e o paciente pode iniciar inspirações espontâneas (não assistidas) entre os ciclos mandatórios ([Tobin, 2001](#)). O complemento *sincronizado* indica que o ventilador permite que os ciclos mandatórios sejam preferencialmente disparados em sincronia com o esforço do paciente ([Carvalho et al., 2007](#)). A ventilação mandatória intermitente pode ser controlada em volume (VC-IMV) ou pressão (PC-IMV). A Figura 2.8 mostra os sinais típicos da SIMV.

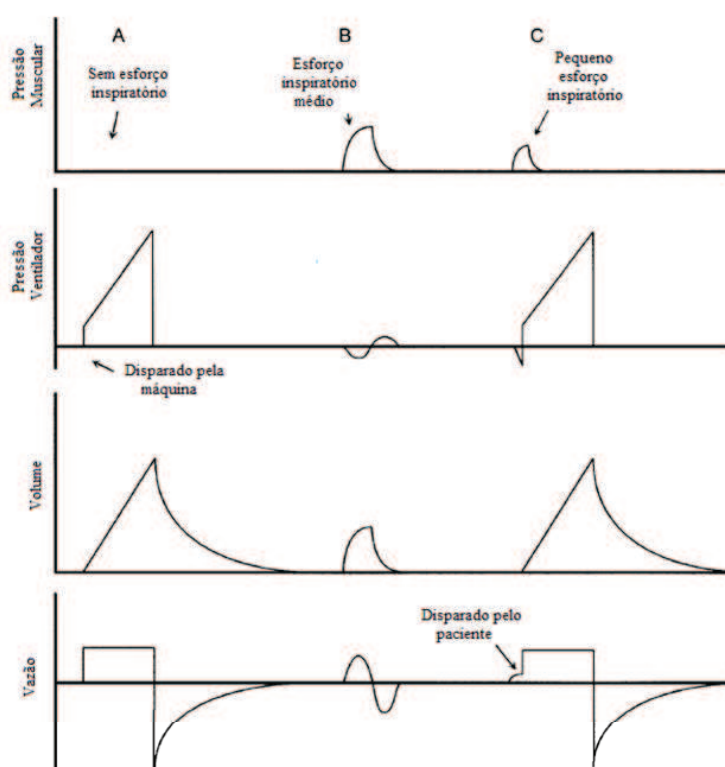


Figura 2.8: Sinais típicos de pressão, volume e vazão na SIMV controlada em volume. A inexistência de esforço inspiratório espontâneo faz com que o ventilador dispare a assistência mandatória após um dado intervalo de tempo. Os ciclos espontâneos são disparados em sincronia com o esforço do paciente. Figura transposta de [Chatburn \(2007\)](#).

No modo pressão de suporte (PSV), a pressão na entrada das vias aéreas do paciente é mantida aproximadamente fixa em um valor positivo durante a inspiração. Este valor é denominado IPAP, sigla para *Inspiratory Positive Airway Pressure*. A ventilação em pressão de suporte provê assistência gradativa; isto é, o volume corrente pode ser modificado pelo ajuste da IPAP. A modalidade é classificada como espontânea, em oposição à mandatória, pois o paciente controla o início e fim da assistência respiratória ([Chatburn,](#)

2007). Por esse motivo, ela deve ser evitada para pacientes com crises de apneia⁷. Ao final da inspiração, a pressão de suporte diminui até a PEEP selecionada pelo médico.

Uma das funções da PEEP externa é contrabalançar a influência da PEEP intrínseca e diminuir o esforço necessário para disparar o ventilador em caso de disparo por pressão. Nessa situação, para disparar o ventilador, o esforço do paciente deve ser suficiente para diminuir a pressão alveolar ao fim da expiração até a PEEP externa e não mais até a pressão atmosférica. Se ajustada apropriadamente, a PEEP externa também permite melhorar a oxigenação alveolar pelo recrutamento de unidades anteriormente não-ventiladas (cuidando para não distender excessivamente as unidades já ventiladas) e atuar preventivamente contra a atelectasia (Tobin, 2001).

A assistência inspiratória por pressão de suporte é iniciada por um dentre dois mecanismos possíveis, o disparo por pressão e por vazão (Hess, 2005; Carvalho et al., 2007). No disparo por pressão, o ciclo é iniciado no momento em que o esforço do paciente diminui a pressão na entrada das vias aéreas (a partir de seu valor ao final da expiração) até um limiar abaixo da PEEP externa. Este limiar é definido pela sensibilidade do ventilador e seus valores usuais estão entre -2 cmH₂O e -0,5 cmH₂O (Hess, 2005). O ventilador é disparado em vazão quando o esforço do paciente estabelece uma variação de vazão acima da linha de referência. Os valores típicos da sensibilidade em vazão estão em torno de 1,5 l/min (Hess, 2005). Os esforços necessários para disparar o ventilador são similares nos dois casos. Em pacientes com PEEP intrínseca, o disparo em vazão pode ser mais apropriado.

A duração da assistência ventilatória em pressão de suporte pode ser controlada por tempo ou vazão. No mecanismo baseado em vazão, a inspiração mecânica termina quando a vazão no circuito respiratório decai até uma certa porcentagem de seu valor máximo. Essa estratégia de ciclagem pode ser problemática para pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) pois eles apresentam elevada constante de tempo respiratória (Tobin et al., 2001). O lento decaimento da vazão aumenta a duração da inspiração mecânica, a qual pode invadir a expiração neural. O término tardio da insuflação mecânica força o paciente a mobilizar sua musculatura expiratória e tentar exalar contra o ventilador. De acordo com Tobin et al. (2001), essa forma de assincronismo é bastante desconfortável.

O intervalo de tempo para a pressurização plena do circuito respiratório também pode ser ajustado na ventilação por pressão de suporte. Alguns sinais experimentais de pressão e vazão coletados em ventilação por pressão de suporte são apresentados no capítulo 5.

Alguns novos modos ou estratégias de gerenciamento da ventilação são listados abaixo.

- Métodos de duplo controle em um ciclo, e.g. pressão de suporte com volume corrente assegurado (Chatburn, 2007; Carvalho et al., 2007);
- Ventilação proporcional assistida, *Proportional Assist Ventilation* (Younes, 1992);

⁷ Mesmo operando em pressão de suporte, alguns ventiladores modernos podem iniciar uma ventilação preventiva e emitir um alerta para o médico (Hess, 2005)

- *Adaptive support ventilation* (Wysocki e Brunner, 2007);
- *Neurally adjusted ventilation* (Sinderby et al., 1999);
- Ventilação biologicamente variável (Boker et al., 2002).

Disfunções respiratórias distintas demandam estratégias de ventilação específicas. O planejamento e a condução destas estratégias deve considerar as alterações fisiológicas provocadas pela disfunção em questão. O III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica, por exemplo, dedica três capítulos separados para tratar das recomendações para a ventilação de pacientes com asma (Barbas et al., 2007), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Jezler et al., 2007), lesão pulmonar e síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) (Amato et al., 2007). Os aspectos avaliados nestes capítulos são as indicações e objetivos da ventilação, o modo ventilatório, o ajuste de seus parâmetros e a monitoração da mecânica respiratória. A primeira recomendação para o tratamento da apneia obstrutiva do sono é a ventilação por pressão positiva contínua nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure*, CPAP) via máscara nasal.

A seleção de uma modalidade de ventilação e/ou parâmetros inadequados pode causar consideráveis danos no sistema respiratório. Algumas possíveis complicações associadas a uma ventilação em pressão positiva inadequada ou excessiva são (Slutsky, 2005; Donahoe, 2006):

- danos pulmonares induzidos pela ventilação (*ventilator-induced lung injury*) -
 - barotrauma - ruptura de alvéolos por pressão elevada, causando vazamento de ar para o espaço extra-alveolar;
 - volutrauma - alterações decorrentes da sobredistensão dos alvéolos, fenômeno geralmente associado a elevados volumes respiratórios;
 - atelectrauma - danos induzidos por forças de cisalhamento em decorrência do repetido colapso e expansão de unidades alveolares instáveis (este fenômeno costuma ser contrabalançado pela PEEP externa);
 - biotrauma;
- toxicidade do oxigênio - inalar oxigênio em elevadas concentrações por tempo excessivo pode causar edema pulmonar, atelectasia de reabsorção e acentuação da hipercapnia (West, 2002; Donahoe, 2006);
- pneumonia associada à ventilação;
- alterações cardiovasculares;
- trauma nas vias respiratórias pela intubação;
- descondicionamento da musculatura respiratória.

[Donahoe \(2006\)](#) advoga a importância de estratégias preventivas para gerenciamento do suporte ventilatório de pacientes com falhas respiratórias agudas.

Desmame é o processo de descontinuação da ventilação mecânica invasiva e posterior extubação ou decanulação de pacientes em UCI ([Boles et al., 2007](#)). Após o tratamento da desordem que provocou a falha respiratória, o médico deve acompanhar o quadro clínico do paciente para avaliar se ele é capaz de retomar a respiração espontânea. A ventilação mecânica deve ser retirada tão logo quanto possível para não prolongar o desconforto do paciente e diminuir o risco dos efeitos colaterais típicos. Os pacientes elegíveis para o desmame podem ser identificados pela resposta à interrupção de possível sedação e da análise do quadro clínico em geral e da oxigenação e estabilidade hemodinâmica ([Goldwasser et al., 2007](#)). [Boles et al. \(2007\)](#) listam uma série de considerações objetivas para avaliar a elegibilidade do paciente para o desmame.

A segunda etapa do processo de desmame é o teste de respiração espontânea. Neste teste, o paciente inala espontaneamente uma mistura gasosa rica em oxigênio em um circuito tipo tubo-T ([Tobin, 2001](#)). O teste pode ser executado várias vezes ao dia, em extensões crescentes de tempo, ou de única vez com duração entre meia e duas horas. O paciente é considerado pronto para o desmame se for capaz de sustentar a respiração espontânea por várias horas seguidas. [Goldwasser et al. \(2007\)](#) listam alguns sinais de intolerância ao teste de respiração espontânea. Em geral, um paciente despreparado para o desmame passa a respirar de maneira rápida e superficial (alta frequência respiratória e reduzido volume corrente) ao início do teste, como se estivesse desesperado para respirar (*air hunger* ou dispneia). Este padrão de respiração está associado a uma deterioração significativa da mecânica respiratória (aumento da resistência das vias respiratórias, diminuição da complacência, aumento da PEEP e do trabalho respiratório) e causa disfunções cardiovasculares ([Tobin, 2001](#)). Os pacientes que falham no teste da respiração espontânea devem ser ventilados mecanicamente de modo a diminuir consideravelmente o trabalho respiratório e, se indicado, passar por novo teste após 24 horas. De acordo com [Goldwasser et al. \(2007\)](#), existem evidências que a realização diária dos testes abrevia a duração da ventilação mecânica.

Os pacientes que passam pelo teste de respiração espontânea podem então ser ventilados no modo pressão de suporte sozinho ou em combinação com SIMV. Esse modo permite diminuir gradativamente o suporte pela variação da IPAP, o que possibilita ao paciente retomar o controle da respiração aos poucos. O paciente é extubado quando um nível mínimo de suporte é bem aceito. A ventilação não invasiva também pode ser uma opção para o desmame gradativo ([Mehta e Hill, 2001](#); [BTS Standards of Care Committee, 2002](#); [Goldwasser et al., 2007](#)). A razão f_R/v_T é considerada um indicador fisiológico útil para embasar o desmame. Esta razão é uma medida da variabilidade respiratória.

2.2.1 Sincronismo Paciente-Ventilador

Uma preocupação recorrente na área de suporte respiratório é a sincronização da atividade respiratória intrínseca do paciente com o ritmo imposto pelo ventilador (Sinderby et al., 1999; Tobin et al., 2001; Prinianakis et al., 2003; Vitacca et al., 2004; Georgopoulos et al., 2006; Thille et al., 2006; Younes et al., 2007a; Kondili et al., 2007; Achour et al., 2007; Vignaux et al., 2008). A adaptação dinâmica dos ritmos é uma condição crítica para garantir a eficácia e o conforto desse procedimento de suporte vital.

Os modos mandatórios contínuos de ventilação operam com disparo e/ou término da assistência controlados pela máquina. Os pacientes ventilados nestas modalidades são obrigados a adaptar sua respiração ao ritmo imposto pelo ventilador. Esta adaptação é difícil devido às mazelas da saúde debilitada e da internação hospitalar, a inerente variabilidade do ritmo respiratório e possíveis ajustes inadequados de parâmetros da ventilação. A literatura especializada relata casos clínicos de pacientes que lutam contra o ventilador, o que pode aumentar ainda mais o sofrimento. A opção para evitar esse embate é sedar o paciente durante a administração do suporte ventilatório ou administrar bloqueadores musculares caso a sedação não seja suficiente.

As modalidades espontâneas, em contrapartida, permitem que a pessoa inicie e/ou termine o ciclo respiratório. Obviamente, pacientes inconscientes, sedados e incapazes de mobilizar a musculatura respiratória (seja por disfunções neurais ou musculares) não podem ser ventilados nestas modalidades. As principais formas de assincronismo paciente-ventilador nas modalidades espontâneas são os esforços inefetivos, atrasos de disparo, autodisparo e o duplo disparo (Georgopoulos et al., 2006; Thille et al., 2006; Thille e Brochard, 2007).

O esforço inefetivo é uma ativação da musculatura inspiratória que não consegue disparar o ciclo ventilatório. Possíveis causas de esforços inefetivos são a hiperinsuflação dinâmica e uma elevada sensibilidade para disparo. Achour et al. (2007) destaca que a inserção de um filtro anti-bacteriano no circuito ventilatório aumenta o limiar de esforço necessário para disparar o ventilador. Embora predominem durante a expiração, esforços inefetivos também podem acontecer durante a inspiração. A Figura 2.9 mostra formas de onda de pressão e vazão que permitem identificar esforços inefetivos e atraso de disparo. O paciente é ventilado em pressão de suporte. Após a pressurização inicial, a pressão p_{aw} na entrada das vias aéreas mantém-se constante em IPAP até o fim da inspiração. A forma de onda da vazão depende da IPAP e da mecânica respiratória. A disfunção respiratória obstrutiva do paciente impede que o conjunto pulmão-caixa torácica retorne ao equilíbrio no final da expiração (a constante de tempo expiratória é elevada). Essa hiperinsuflação dinâmica impõe uma carga extra a ser vencida no disparo do próximo ciclo respiratório.

A pressão esofágica p_{es} é utilizada para monitorar os esforços inspiratórios do paciente. Ela não é utilizada na prática clínica cotidiana por seu caráter invasivo e pelas dificuldades em efetuar e validar as medições. As setas no sinal p_{es} indicam esforços inefetivos visto que a pressão p_{aw} não responde aos esforços inspiratórios. Por sua vez, a vazão

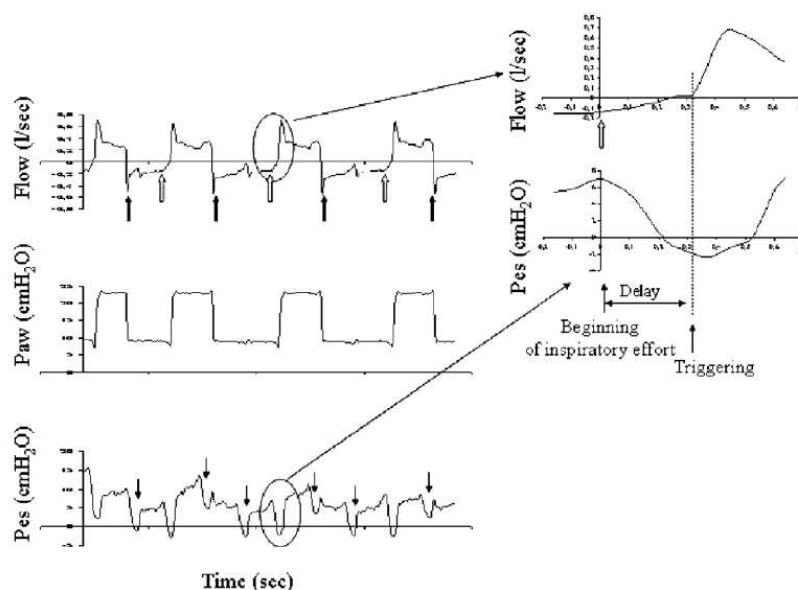


Figura 2.9: Esforços inefetivos e atraso de disparo em ventilação de paciente com doença pulmonar obstrutiva. A modalidade de ventilação é pressão de suporte. Figura transposta de Georgopoulos et al. (2006).

aumenta ligeiramente nesses instantes e auxilia a localização dos correspondentes esforços inefetivos⁸. O detalhe à direita da Figura mostra o atraso de tempo decorrido entre o esforço do paciente e o início do ciclo respiratório mecânico. O pico de vazão ao início da expiração reflete um considerável aumento da resistência respiratória.

O autodisparo é o disparo do ventilador sem um correspondente esforço inspiratório por parte do paciente. Estes disparos inesperados são causados pela seleção de uma baixa sensibilidade para disparo do ventilador, vazamentos ou presença de água no circuito ventilatório, e oscilações cardiogênicas (Georgopoulos et al., 2006). A Figura 2.10 mostra como algumas características do autodisparo aparecem refletidas nos sinais de pressão e vazão.

A frequência respiratória do paciente era reduzida durante o procedimento retratado na Figura 2.10 (em decorrência de uma baixa demanda metabólica, por exemplo). A vazão expiratória decai a zero e permanece nula por instantes antes da próxima inspiração (o paciente não apresenta hiperinsuflação dinâmica). Uma análise do sinal p_{es} permite concluir que o segundo ciclo da pressão de suporte foi iniciado a partir de um autodisparo. Ao contrário dos demais ciclos, a p_{aw} não decai antes do estabelecimento da IPAP. Além disso, o perfil de vazão durante este ciclo é distinto dos demais.

A Figura 2.11 permite visualizar disparos duplos durante suporte ventilatório em volume controlado mediante vazão constante. Esse fenômeno ocorre quando o ventilador

⁸ Os esforços inefetivos são detectados mais facilmente em registros da variável não controlada de cada modo ventilatório. Na ventilação controlada em volume, por exemplo, esta variável é a pressão na entrada das vias respiratórias. As pequenas variações na variável controlada podem ser amplificadas pela resistência imposta por filtros e válvulas expiratórias no circuito de ventilação (Georgopoulos et al., 2006).

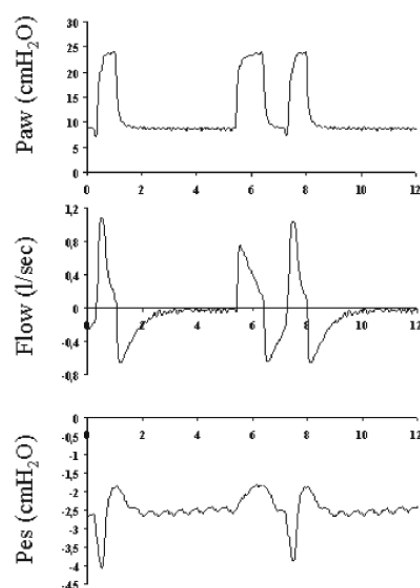


Figura 2.10: Autodisparo de ventilador mecânico sem correspondente esforço inspiratório do paciente. A modalidade de ventilação é pressão de suporte com PEEP externa. Figura transposta de [Georgopoulos et al. \(2006\)](#).

fornece dois ciclos inspiratórios consecutivos separados por um tempo expiratório inferior à metade do tempo inspiratório médio ([Thille et al., 2006](#); [Thille e Brochard, 2007](#)). O suporte provido pela máquina em um ciclo é insuficiente para atender a demanda ventilatória do paciente e, por esse motivo, ele força o disparo de outro ciclo respiratório mecânico.

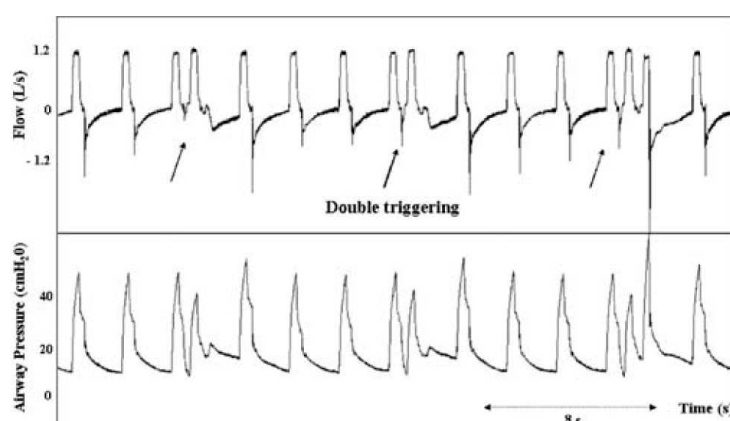


Figura 2.11: Disparo duplo durante assistência ventilatória controlada em volume / vazão. Figura transposta de [Thille et al. \(2006\)](#).

A atividade respiratória do paciente e o ritmo da ventilação também devem estar sincronizados na transição da inspiração para a expiração ([Tobin et al., 2001](#); [Georgopoulos et al., 2006](#)). Entretanto, a coincidência do fim do comando inspiratório neural com o término da insuflação mecânica é improvável. Na prática, o comando inspiratório termina antes ou depois da abertura da válvula para exalação. No segundo caso, a musculatura

inspiratória continua contraída mesmo após a adaptação do circuito ventilatório para a expiração. Nessa configuração, a força gerada pela musculatura inspiratória contrapõe-se à força de retração elástica dos pulmões. A Figura 2.12 mostra o efeito do término prematuro da insuflação mecânica sobre os sinais de pressão e vazão. Este término prematuro pode estar associado a uma escolha inapropriada dos parâmetros de ciclagem do ventilador.

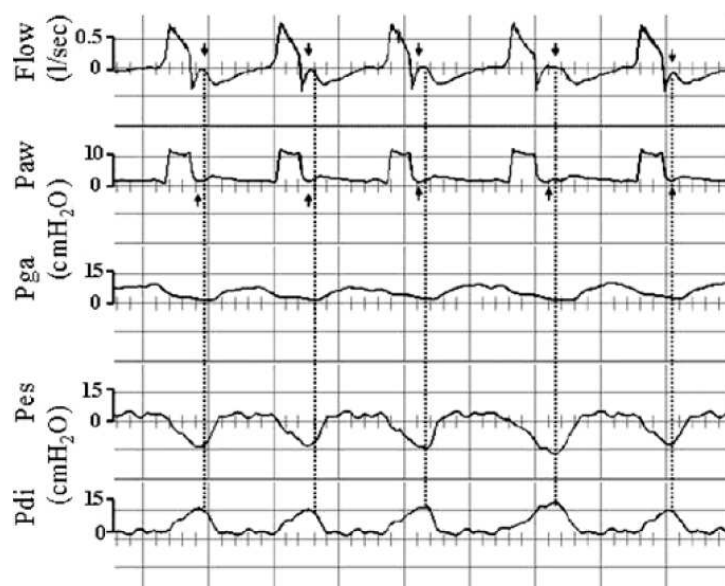


Figura 2.12: Efeito do término precoce da insuflação mecânica em relação ao comando inspiratório neural. Figura transposta de [Georgopoulos et al. \(2006\)](#).

A pressão p_{di} sobre o diafragma é determinada a partir das pressões esofágica, p_{es} , e gástrica, p_{ga} . As linhas verticais tracejadas na Figura 2.12 indicam o fim da mobilização do diafragma e a transição neural da inspiração para a expiração. A pressão p_{aw} , por sua vez, chaveia da IPAP para a PEEP antes do instante indicado pelas linhas tracejadas. Em regime passivo, a vazão expiratória decai exponencialmente com constante de tempo igual ao produto da resistência pela complacência respiratória. Na situação retratada na Figura 2.12, o perfil de vazão reflete a composição da força de retração elástica dos pulmões e da força de oposição gerada pela contração da musculatura inspiratória. As setas sobre o sinal de vazão destacam as distorções decorrentes do assincronismo paciente-ventilador.

O conforto do paciente durante a ventilação mecânica costuma ser avaliado a partir de adaptações de duas ferramentas: a escala visual analógica (*visual analogue scale*), apresentada por R. C. Aitken em 1969, e a escala de Borg, apresentada por G. A. V. Borg em 1982 ([Vitacca et al., 2004](#); [Achour, 2005](#)). Inicialmente, estas escalas são associadas a uma medida de conforto respiratório como, por exemplo, a inexistência de dispneia ou a intensidade do esforço para respirar. A escala visual analógica (EVA) é uma linha horizontal de algumas dezenas de centímetros (20 cm em [Vitacca et al. \(2004\)](#)) disposta sobre uma folha ou quadro. Os extremos esquerdo e direito da linha representam o máximo conforto e máximo desconforto possível ou imaginável. Essa atribuição é registrada por

escrito sob a escala. Após cada ensaio com um ajuste ventilatório específico, o paciente deve marcar sobre a escala a posição que melhor descreve seu conforto durante aquele ensaio. Se, por exemplo, o paciente sentiu muita falta de ar e tentou reagir contra o ajuste do ventilador, ele deve posicionar seu registro próximo da extremidade direita da escala. A marca do paciente é transformada em medida quantitativa pela distância em centímetros da marca à extremidade esquerda da escala. Os pacientes devem ser previamente instruídos sobre os critérios apropriados de utilização das escalas. [Achour \(2005\)](#) propõe também uma escala verbal composta por 15 questões relativas ao conforto da ventilação. As respostas possíveis para estas questões são apenas *sim* e *não*.

A escala de Borg inclui gradações numéricas sobre a linha horizontal e associa certos números a condições específicas. A atribuição de sensações aos números não precisa estar linearmente distribuída sobre a linha. ([Vitacca et al., 2004](#)) utiliza uma escala de Borg modificada para quantificar as sensações despertadas pela questão “*How is your level of comfort in this moment?*”. A escala projetada no trabalho é uma linha numerada de 0 a 10 com os seguintes descritores verbais: 0 - nenhum desconforto; 3 - desconforto moderado; 5 - forte desconforto e 10 - desconforto intolerável. O estudo conclui que a relação entre a sensação de conforto e o nível da pressão de suporte possui formato de um U. Essa relação indica que os ajustes ventilatórios intermediários são mais confortáveis para o paciente (possível portador de DPOC) e o desconforto aumenta tanto para baixa quanto para elevada pressão de suporte. Os valores de IPAP investigados variaram entre 0 e 30 cmH₂O em incrementos de 5 cmH₂O, com e sem PEEP externa (5 cmH₂O). O trabalho apresenta ainda valores típicos de algumas variáveis fisiológicas durante ventilação com a pressão de suporte associada ao máximo conforto de acordo com escolha do paciente (não necessariamente correspondente ao resultado indicado pelas escalas).

2.3 Ventilação Não Invasiva Durante o Sono

O sono enquanto processo fisiológico pode ser dividido em quatro estágios S1 – S4, com profundidade de sono crescente, mais um estágio denominado sono REM (*Rapid Eye Movement*, movimento rápido dos olhos) ou sono paradoxal. Um ciclo de sono apresenta duração média de 90 a 100 minutos e compreende uma sequência estruturada que começa pela vigília, passa seguidamente pelo sono leve (estágios S1 – S2) e sono profundo (S3 – S4), e finaliza pelo sono REM ([Penzel et al., 2007](#)). A classificação da evolução dos estágios de sono ao longo da noite é geralmente feita a partir de registros eletroencefalográficos (EEG), eletromiográficos (EMG) e eletro-oculográficos (EOG) ([Rechtschaffen e Kales, 1968](#)).

O início do sono estabelece uma hipoventilação ([McNicholas, 1997](#); [Pépin et al., 2008](#)). Embora ela não afete os indivíduos saudáveis de modo significativo, esta hipoventilação pode ser crítica para aqueles que já apresentam alterações na pressão dos gases sanguíneos durante o dia. [McNicholas \(1997\)](#) descreve o impacto do sono em pacientes com disfunções

que causam insuficiência respiratória tipo 2 (hipoventilação implicando em hipoxemia e hipercapnia).

Uma série de modificações da dinâmica ventilatória durante o sono concorrem para a hipoventilação. A taxa metabólica (consumo de O_2 e produção CO_2) é menor durante o sono em comparação com a vigília. As entradas de origem comportamental e volicional não mais influenciam o controle da ventilação (Ozsancak et al., 2008). A entrada tônica gerada pelo sistema de ativação reticular durante a vigília é suprimida no sono (Khoo, 2000). A sensibilidade do sistema de controle da ventilação aos estímulos químicos e mecânicos diminui (McNicholas, 1997; Pépin et al., 2008).

A resistência das vias aéreas superiores aumenta, o que pode levar à oclusão dessas vias e causar apneias em indivíduos suscetíveis. Em complemento, a patência das vias aéreas inferiores pode ser comprometida durante o sono gerando, por exemplo, uma broncoconstricção exagerada. O recrutamento dos músculos respiratórios se modifica e, em casos críticos, pode provocar assincronismos em indivíduos submetidos à suporte ventilatório mecânico. A capacidade residual funcional diminui devido, em parte, à posição supino e à hipotonia dos músculos respiratórios.

Algumas modificações da dinâmica ventilatória estão associadas a estágios de sono específicos. Em estágios não REM, a respiração é bastante regular tanto em amplitude quanto em frequência. A contribuição dos músculos intercostais aumenta durante a respiração, praticamente sem alteração na influência do diafragma.

A respiração torna-se mais irregular no estágio REM com o aumento da variabilidade do volume corrente e da frequência respiratória (particularmente em REM fásico). Este estágio implica, entre outras características, em uma diminuição da atividade tônica que afeta a língua, os músculos intercostais, os músculos (dilatadores) da faringe e laringe. A contribuição do diafragma para a manutenção da respiração aumenta significativamente durante o estágio REM. A atonia dos músculos pterigóideos favorece a abertura da boca durante o sono (Guilleminault, 1986), o que pode causar o vazamento de ar pela boca durante a ventilação não invasiva por máscara nasal.

A deterioração da ventilação no agravamento de uma disfunção respiratória (ou após uma compensação inapropriada) pode induzir microdespertares e levar à fragmentação do sono. Por sua vez, a manutenção do sono fragmentado por um longo período de tempo afeta uma série de mecanismos de controle da respiração e do próprio sono (Rodenstein e Levy, 1999). Esse mecanismo leva a um ciclo vicioso deletério para os dois processos.

A ventilação não invasiva noturna pode suprimir ou reduzir a hipoventilação associada ao sono e o colapso das vias aéreas superiores, além de possivelmente melhorar a qualidade do sono (Pépin et al., 2008). No que tange os cuidados a domicílio, o cumprimento das metas da ventilação pode ser mais difícil devido a restrição de pessoal especializado e equipamentos para acompanhar a evolução do paciente e modificar os parâmetros do ventilador e interfaces quando necessário.

O perfil das interações paciente ventilador pode variar durante o sono pois as carac-

terísticas da dinâmica ventilatória se modificam ao longo da noite. Assim sendo, ajustes do suporte ventilatório efetuados durante o dia (com o paciente acordado) usualmente não são apropriados para a ventilação noturna ([Fanfulla et al., 2007](#)). Alguns efeitos deletérios do sono sobre a ventilação são o aumento do vazamento não intencional, as-sincronismos paciente-ventilador e padrões de respiração desordenados (e.g. respiração periódica) ([Pépin et al., 2008](#)).

Visão Sistêmica do Procedimento de Ventilação Mecânica

A imposição de assistência ventilatória mecânica é um procedimento usual e de vital importância na clínica médica tanto para profilaxia de insuficiências respiratórias quanto como instrumento de suporte vital para pacientes em estado crítico de saúde ([Esteban et al., 2000](#); [BTS Standards of Care Committee, 2002](#); [Carvalho et al., 2007](#)). Esse procedimento foi apresentado nos capítulos anteriores, destacando as interações paciente-ventilador em um enfoque químico, mecânico e comportamental. O objetivo primordial da ventilação mecânica é garantir uma ventilação alveolar adequada a um trabalho respiratório que possa ser mantido pelo paciente. Assim, o ajuste do ventilador deve atender simultaneamente requisitos ventilatórios, de oxigenação do sangue e de suporte à musculatura respiratória ([Brunner, 2002](#)).

O sistema respiratório humano e o ventilador mecânico constituem sistemas cuja evolução temporal e espacial pode ser representadas por equações matemáticas e relações estáticas que descrevam os processos envolvidos na oxigenação do sangue e tecidos e na eliminação de CO₂. Indivíduos portadores de disfunções respiratórias apresentam alterações dos padrões dinâmicos típicos de uma pessoa saudável. Em indivíduos portadores de doenças do tipo restritiva observa-se, por exemplo, mudança das características mecânicas pulmonares ou torácicas, ou ainda da capacidade de contração da musculatura inspiratória. Estas alterações se refletem em modificações do perfil volume $\times$ vazão conforme mostrado por [West \(2002\)](#). Quando estas modificações se tornam significativas, a manutenção de uma adequada ventilação alveolar exige a imposição de apoio respiratório externo.

Sistemas acoplados podem evoluir de maneira significativamente distinta do comportamento apresentado pelas partes interagentes quando em isolado ([Ahn et al., 2006](#); [Buchman, 2002](#)). Essa alteração acontece pois, na configuração acoplada, o estado de cada sistema depende tanto dos seus próprios estados em instantes anteriores quanto dos estados dos demais sistemas a ele interligados. Assim sendo, torna-se importante estudar tais sistemas como um todo ou grande sistema, e não mais como sistemas individuais. A base para o estudo do novo sistema será as leis que regem a dinâmica dos sistemas individuais e o tipo de acoplamento verificado entre eles (linear ou não linear, unidirecional ou bidirecional, constante ou variante no tempo etc). Essa observação remete ao

contraponto entre as abordagens reducionista e sistêmica empregadas na análise de sistemas complexos, sendo a primeira delas caracterizada pela divisão do grande sistema em suas partes componentes (estratégia *dividir para conquistar*) e a última por uma visão holística (neste caso pode-se modificar a dinâmica global atuando também sobre a configuração do grande sistema e sobre os acoplamentos). No escopo da ventilação mecânica, [Georgopoulos e Roussos \(1996\)](#) alerta que, de acordo com o modo de suporte utilizado, a ventilação pode ser imposta totalmente pelo ventilador ou depender da interação entre o esforço respiratório do paciente e a função do ventilador. Os referidos pesquisadores destacam que esta interação é um fator importante a ser considerado no gerenciamento de pacientes mecanicamente ventilados.

Em um processo cujo desempenho pode garantir a melhora ou cura do paciente, é importante definir uma estratégia para avaliar o desempenho do mesmo em termos das metas clínicas especificadas a partir do estado de saúde do paciente, do trabalho respiratório a ser executado ([Cabello e Mancebo, 2006](#)) e dos efeitos deletérios de uma ventilação inadequada ou excessivamente prolongada. A definição daquela estratégia deve começar pela descrição, mesmo que simplificada, da integração dos sistemas envolvidos e das características destes para possibilitar uma avaliação de desempenho a curto e longo prazo. Um exemplo de abordagem similar é apresentada em [Tawhai e Ben-Tal \(2004\)](#), o qual discute como estratégias de modelagem *a nível de sistemas* e *anatomicamente individualizada* podem ser integradas para compor uma aproximação multi-escala da função pulmonar.

O termo *dinâmica complexa* pode ser aqui interpretado como o comportamento de sistemas formados pela integração de diversos subsistemas, sendo que a evolução temporal de cada um deles em isolado pode convergir tanto para um ponto fixo ou ciclo limite quanto apresentar características caóticas. Duas estratégias consagradas na análise dessa classe de sistemas são o sincronismo de sistemas dinâmicos ([Rosenblum e Pikovsky, 2004](#)) e a teoria de redes ([Strogatz, 2001](#)). O sincronismo de sistemas dinâmicos descreve os diversos padrões de interação observados durante o acoplamento de osciladores autosustentados. O sincronismo é um estado de ajuste dinâmico de ritmos observado em diversas situações reais, tanto na natureza quanto em sistemas construídos pelo homem. Os sincronismos de fase, frequência e generalizado são modalidades de especial interesse para o estudo de sistemas biológicos ([Rosenblum et al., 2004](#)). Por outro lado, grandes sistemas como redes de transmissão e distribuição de energia, redes metabólicas e celulares, cadeias alimentares e mesmo a INTERNET podem ser vistos como subsistemas interligados em uma dada topologia de rede. [Strogatz \(2001\)](#) transcreve uma citação de E. O. Wilson, “O grande desafio atual, não somente na biologia celular e ecologia mas em todas as ciências, é descrição completa e exata de sistemas complexos. Cientistas quebraram muitos tipos de sistemas. Eles acreditam terem compreendido muito de seus elementos e suas forças. A próxima tarefa é reagrupá-los, pelo menos em modelos matemáticos que capturem as propriedades chave dos conjuntos inteiros”. O estudo de redes de sistemas dinâmicos é uma tarefa difícil devido a aspectos como (i) complexidade estrutural da rede; (ii) evolução

contínua da topologia e dos acoplamentos; (ii) diversidades de conexões; (iv) diversidade de tipos de nós e (v) complexidade das respectivas dinâmicas. É importante ressaltar que as referidas áreas de sincronismo e redes de sistemas dinâmicos não são estanques mas apresentam diversidades intersecções.

O objetivo do capítulo é apresentar uma visão sistêmica do processo de ventilação mecânica. A partir de um diagrama de blocos, as características gerais de cada sistema envolvido são apresentadas e analisadas. No intuito de facilitar uma visualização global de um processo tão complexo, utiliza-se uma visão integrativa do procedimento; isto é, uma abordagem que permita integrar conhecimento médicos e de engenharia na otimização e desenvolvimento de novos procedimentos na área. A iniciativa de [Chatburn \(2007\)](#) aponta para a necessidade de sistematização das iniciativas no domínio da ventilação mecânica. As abordagens dos estudos conduzidos por médicos, profissionais da saúde e engenheiros são muitas vezes significativamente distintas. Assim sendo, torna-se difícil integrar esforços.

3.1 Diagrama de Blocos para Descrição Sistêmica da Ventilação Mecânica

A Figura 3.1 apresenta uma representação esquemática da assistência respiratória por ventilação mecânica. Ela é composta por cinco blocos interligados por mecanismos de alimentação direta e retroalimentação. Os blocos cujas funções estão relacionadas encontram-se preenchidos por uma mesma cor de fundo e as mesmas cores são utilizadas para as conexões direcionadas entre os blocos.

Conforme detalhado a seguir, alguns blocos do diagrama não estão definidos em todas as configurações de ventilação. O bloco controlador referencia uma estrutura implementada externamente ao ventilador ([Laubscher et al., 1994](#); [Jandre et al., 2004](#)). O ventilador, por sua vez, indica o equipamento utilizado para gerar sinais de pressão e vazão conforme parâmetros numéricos especificados no console do aparelho e algoritmo implementado pelo fabricante. O controlador externo, caso exista, contorna então a estratégia de suporte específica e impõe outra considerada mais apropriada. Nesta situação, o ventilador funciona como atuador, transformando a saída do controlador em perfis reais de vazão e pressão, e instrumento de monitoração do processo.

A respiração é o processo cuja dinâmica deve ser manipulada para cumprir metas de desempenho previamente especificadas. As metas para assistência ventilatória estabelecem valores desejados para as pressões arteriais de oxigênio/gás carbônico e de alívio da musculatura respiratória ([Brunner, 2002](#)). Estas grandezas constituem, portanto, as variáveis monitoradas do processo.

O *padrão ouro* para acompanhar as mudanças na pressão arterial de CO_2 é a amostragem repetida do sangue por meio de um cateter na artéria radial ([Pépin et al., 2008](#)). Essa técnica não é factível para avaliações de rotina ou operação em modo automático. A

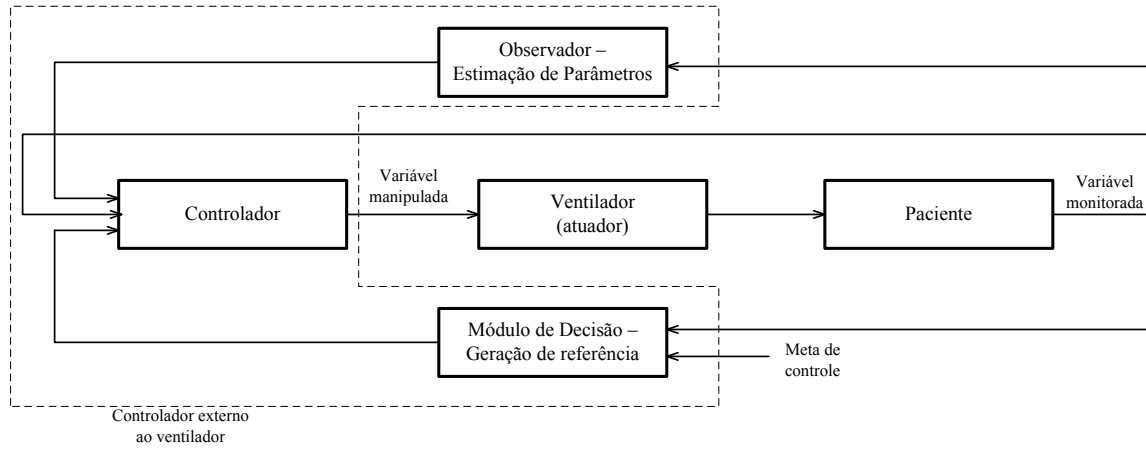


Figura 3.1: Descrição esquemática do procedimento de ventilação mecânica.

p_{a,CO_2} é usualmente monitorada por meio da pressão parcial de CO_2 ao fim da expiração, p_{et,CO_2} , ou pela pressão transcutânea de CO_2 , p_{tc,CO_2} . De acordo com Pépin et al. (2008), a medição transcutânea da pressão de CO_2 constitui uma ferramenta não invasiva confiável para monitorar pacientes submetidos a ventilação não invasiva noturna a longo prazo. Algumas limitações dessa metodologia são o atraso de tempo inerente e a polarização entre os valores arterial e transcutâneo da pressão (a qual aumenta para valores elevados de p_{a,CO_2}). Um grande atrativo dos sensores transcutâneos é a possibilidade de ser conectado a um polissonógrafo (Pépin et al., 2008). Em portadores de doenças pulmonares ou cardíacas, a pressão no fim da expiração pode se desviar significativamente da pressão arterial do mesmo gás (Brunner, 2002), tornando-se então um substituto inadequado para a variável a ser controlada.

A equação 3.1 relaciona a pressão parcial de CO_2 com a ventilação alveolar.

$$p_{A,\text{CO}_2} = K \cdot \frac{\dot{v}_{\text{CO}_2}}{f_R (v_T - V_D)}. \quad (3.1)$$

$\dot{v}_{\text{CO}_2}$ é a taxa de produção de gás carbônico. v_T e V_D são os volumes corrente e do espaço morto fisiológico, respectivamente, enquanto que f_R é a frequência respiratória. O produto $f_R (v_T - V_D)$ determina a ventilação alveolar $\dot{v}_A$. Por fim, K é um fator de conversão necessário quando $\dot{v}_A$ é dada em unidades BTPS (do inglês *Body Temperature and Pressure Saturated*) e $\dot{v}_{\text{CO}_2}$ em unidades STPD (*Standard Temperature and Pressure, Dry*).

A pressão de CO_2 do gás alveolar e do sangue arterial são praticamente iguais em indivíduos normais. A equação 3.1 mostra que a pressão parcial de CO_2 pode ser manipulada atuando-se tanto sobre o volume corrente v_T quanto sobre a frequência respiratória f_R . Essas grandezas constituem possíveis variáveis manipuladas do processo, as quais são variadas pelo controlador de modo a gerar um perfil desejado para a pressão arterial de gás carbônico. Outras variáveis fisiologicamente relacionadas às pressões arteriais de oxigênio e gás carbônico também podem ser manipuladas para implementar o controle dos perfis

de assistência ventilatória a ser suprida ao paciente. Entre elas, destacam-se o nível do suporte em pressão (do inglês *pressure support ventilation*) e a FiO_2 , fração inspirada de oxigênio, em procedimentos onde a pressão arterial de oxigênio deve ser controlada diretamente (e não indiretamente através do controle do nível de CO_2). Estratégias de controle elaboradas permitem impor restrições sobre o trabalho respiratório exigido durante a ventilação (Laubscher et al., 1994), determinar PEEP aplicada ao paciente para operar em ponto de máxima complacência do sistema respiratório, limitar pressões de modo a evitar dano pulmonar (Jandre et al., 2004) ou mesmo manter a ventilação em uma zona de conforto definida por limites (inferior e superior) de volume corrente, frequência e gás carbônico ao fim da expiração (Dojat e Brochard, 2001).

3.2 Caracterização Dinâmica do Processo: o Paciente

Diversos elementos constituintes do sistema respiratório apresentam características marcadamente não lineares. Khoo (2000) relaciona uma série de mecanismos de controle respiratório que podem gerar interações dinâmicas não lineares. Polak e Mroczka (2006) apresentam um modelo não linear para representar o pulmão durante a ventilação mecânica. Algumas características marcantes do modelo são a consideração da não linearidade da vazão de gás nas vias aéreas devido ao fenômeno da turbulência e o mecanismo de colapso das vias aéreas em determinados pacientes que se traduz em vazão independente do esforço para gradientes de pressão acima de um dado limiar. As curvas pressão-volume do pulmão são marcadamente não lineares apresentando, inclusive, histerese entre os trechos em que o pulmão é inflado e esvaziado. Essa característica ressalta a dependência dos parâmetros da mecânica respiratória com o ponto de operação

O sistema respiratório está diretamente interligado ao sistema cardiovascular pois o sangue advindo da circulação sistêmica é conduzido ao pulmão para oxigenação e eliminação de gás carbônico e, em seguida, retorna à circulação sistêmica. O sistema cardiovascular constitui uma rede vasta e ramificada que percorre toda a extensão do corpo humano e, portanto, deve ser representado como um sistema distribuído. O próprio sistema respiratório apresenta características distribuídas pois informações disponibilizadas por diversos receptores químicos e mecânicos são enviados ao sistema nervoso para serem processados pelos centros de controle da respiração. Neste contexto, uma mudança na ventilação alveolar só é percebida quando o sangue que deixou os capilares pulmonares chega às células quimiorreceptoras. Este atraso de transporte pode então contribuir para gerar oscilações no perfil ventilatório (Khoo, 2000).

Os parágrafos anteriores destacam duas características marcantes da dinâmica respiratória: suas não linearidades e os atrasos de transporte. Outra característica importante é substituição do clássico estado de equilíbrio estático pelo equilíbrio dinâmico. Um sistema atinge um estado de equilíbrio estático quando converge assintoticamente para um

conjunto atrator e sua dinâmica permanece ali confinada indefinidamente à medida que o tempo evolui. O conjunto invariante sobre a ação da dinâmica pode ser tanto um ponto fixo ou ciclo limite quanto um atrator estranho e/ou caótico. Em contrapartida, a dinâmica do sistema pode variar significativamente ao longo do tempo na condição de equilíbrio dinâmico. Sob a ótica da teoria de sistemas dinâmicos, o advento de uma perturbação externa (gerada, por exemplo, por um outro sistema dinâmico interagente ou mesmo advinda do meio externo) força a dinâmica deixar o atrator e se reconfigurar atendendo uma nova condição de operação (período transitório) e convergindo para um possível atrator distinto. Se as alterações das condições de operação ocorrem com frequência, o sistema pode operar continuamente em estado transitório (muito embora seja questionável se esta terminologia possa ser aqui empregada). O sistema em estudo não é fechado e, portanto, sua energia não se conserva (a lei da termodinâmica não se aplica nesse caso). Em síntese, a dinâmica respiratória é significativamente complexa em decorrência de suas características anteriormente analisadas.

A respiração é um processo multivariável e multimalhas cujas dinâmicas interagem em diferentes escalas temporais e espaciais. A característica multivariável do processo pode ser intuitivamente compreendida listando-se os diversos eventos envolvidos em um único ciclo respiratório. Estes eventos compreendem (i) a geração de comando neural proporcional à demanda metabólica para manutenção dos processos celulares; (ii) a execução de esforço muscular suficiente para vencer as cargas elástica, resistiva e de inércia durante a inflação dos pulmões e (iii) as reações associadas às trocas gasosas e transporte de gases no sangue. Assim sendo, muitas variáveis de estado do sistema¹ não podem ser definidas de maneira inequívoca e muito menos monitoradas em tempo real utilizando sensores não invasivos. Nesse espírito, a análise experimental e controle do processo respiratório exigem que vários parâmetros e variáveis importantes sejam determinados indiretamente a partir dos sinais passíveis de serem monitorados externamente.

[Benditt \(2005\)](#) apresenta uma revisão sobre técnicas e aplicações da medição de pressão esofágica e gástrica com cateteres do tipo balão. A utilização desses dispositivos exige um profissional hábil para posicionar e inflar o cateter ([Banner et al., 2006](#)). Conforme ressaltado por [Benditt \(2005\)](#), essas técnicas de medição são geralmente utilizadas em laboratório clínico no intuito de aprofundar o entendimento de mecanismos fisiológicos básicos. Por outro lado, elas podem também ser utilizadas na clínica pneumológica para, por exemplo, avaliar o trabalho respiratório executado pelo paciente durante o procedimento de ventilação mecânica. Neste procedimento, o trabalho respiratório é dividido entre o paciente e o ventilador e pode ser importante quantificar a parcela de trabalho executada por cada um deles.

O ciclo respiratório começa pela transformação da saída dos centros respiratórios neurais em atividade elétrica apropriada para comandar a musculatura inspiratória. Em um

¹ Considera-se aqui que um grupo de variáveis de estados descreve o controle ventilatório, outro grupo está relacionado à mecânica respiratória, e um último à gasometria do sangue arterial e venoso.

indivíduo sem disfunções neurológicas e musculares específicas, a atividade elétrica do diafragma constitui um indicador da demanda inspiratória neural. Essa demanda reflete a necessidade de oxigênio para manutenção dos processos corporais e constituiria a melhor referência para o ajuste do nível de suporte ventilatório, se possível fosse medi-la. A monitoração da atividade no diafragma é complicada pela interferência de diversos fatores na medição tais como a atividade elétrica do coração, a peristalse esofágica, e a posição e movimento do eletrodo (Sinderby et al., 1999). A solução para a obtenção da atividade no diafragma em tempo real, livre de artefatos e ruído, consiste em tratar os sinais adquiridos via um arranjo de eletrodos posicionados na porção inferior do esôfago. Essa solução pode ser extremamente incômoda e desconfortável, em especial para pessoas com distúrbios de ansiedade. Os trabalhos mencionados neste e no parágrafo anterior, além de vários outros (Younes et al., 2007a,b) descrevem as dificuldades associadas à medição de grandezas respiratórias. Em várias situações experimentais, variáveis importantes são obtidas indiretamente a partir de grandezas que podem ser medidas. Por exemplo, integra-se sinais de pressão e volume para obter o trabalho respiratório (Banner et al., 2006) ou mesmo utiliza-se pressão, vazão e volume (integral da vazão) para calcular parâmetros da mecânica respiratória (Perchiazzi et al., 2001). Nesses casos, pode ser de extrema importância fazer uma análise de sensibilidade e da propagação dos erros de medição para verificar a confiabilidade do resultado.

Uma metodologia para aprofundar o entendimento da função respiratória é o desenvolvimento de modelos que representem seu comportamento dinâmico. Hansson e Miksch (1997) mencionam que “monitoramento e planejamento de terapias em ambientes reais dependem estritamente de bons modelos paciente/doença”. Conforme discutido anteriormente, o processo respiratório é complexo e a representação global de seus aspectos temporais e espaciais, ainda que de maneira aproximada, é uma tarefa que representa um grande desafio. Alguns fenômenos físicos, químicos e biológicos envolvidos ainda não são completamente entendidos, o acoplamento entre os subsistemas corporais é objeto atual de estudos e distúrbios de diversas ordens afetam a dinâmica em estudo (o levantamento e a descrição matemática de tais distúrbios determinísticos e estocásticos é, por si só, uma tarefa complicada). Além disso, o comportamento do sistema respiratório varia entre vigília/sono, repouso/exercício, e também de acordo com a geografia (atmosferas mais ou menos rarefeitas), a existência de estados patológicos, a idade, entre outros fatores. Assim sendo, a modelagem demanda algum grau de simplificação que se traduz em uma série de considerações e premissas apropriadamente enumeradas ao início de cada estudo. Em uma primeira instância, a pertinência dessas simplificações depende do uso previsto para o modelo, o que determina o grau de exatidão necessário nos resultados. Ao final da modelagem, as simplificações devem ser reavaliadas durante a etapa de validação do modelo. É importante observar que a simplificação do processo em estudo na modelagem não é necessariamente um aspecto que se esperaria poder evitar. Uma estratégia interessante para a análise de sistemas complexos consiste em desenvolver inicialmente um

modelo simplificado do sistema como um todo e, em seguida, trabalhar com modelos mais elaborados das subpartes cujo comportamento se deseja estudar em maior profundidade. A determinação da posição e extensão destas subpartes, além da localização das mesmas, pode ser conduzida utilizando o modelo global simplificado.

Uma ampla gama de modelos do sistema respiratório pode ser encontrada na literatura especializada. Liu et al. (1998) apresentam um modelo para o pulmão de um indivíduo saudável considerando aspectos relativos à mecânica respiratória, às trocas gasosas e ao fluxo sanguíneo. O sistema respiratório é dividido em vias aéreas superiores, vias aéreas colapsáveis, pequenas vias e regiões alveolares. O esforço gerado pelo paciente se traduz em variações da pressão intrapleural. O modelo é representado por um análogo elétrico, o qual é reproduzido nas Figuras 3.2 e 3.3 para visualização. Parâmetros específicos do modelo são estimados pelo algoritmo de Marquardt.

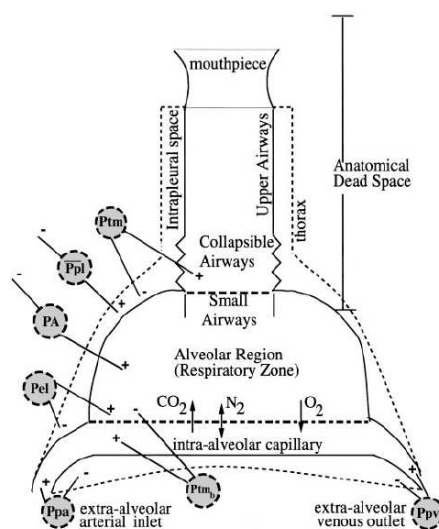


Figura 3.2: Esquema das vias aéreas respiratórias para modelagem matemática. Figura transcrita de Liu et al. (1998).

Uma série de modelos para representar o comportamento de subsistemas respiratórios foram apresentados na literatura (Tomlinson et al., 1994; Paydarfar e Buerkel, 1995; Landa e Rosenblum, 1995; Hansson e Miksch, 1997; Matsugu et al., 1998; Athanasiades et al., 2000; Longobardo et al., 2005; Tawhai e Ben-Tal, 2004; Ben-Tal, 2006; Polak e Mroczka, 2006). Em específico, os trabalhos relacionados à mecânica respiratória e às trocas gasosas utilizam o termo *compartimento* para indicar a divisão do sistema respiratório para a condução da modelagem. As partes deste sistema alocadas em um mesmo compartimento são tratadas como uma estrutura única cujas características são pré-fixadas. A modelagem multicompartimentos permite um estudo mais detalhado. Entretanto, o preço pago para isso é trabalhar com um modelo mais complexo e de manipulação mais onerosa.

Uma outra representação possível para a dinâmica respiratória baseia-se nos osciladores de relaxação ou *integrate and fire*. Este classe de modelo foi utilizada por Petrillo e Glass (1984) para descrever a relação de fases entre a respiração de animais e a saída de

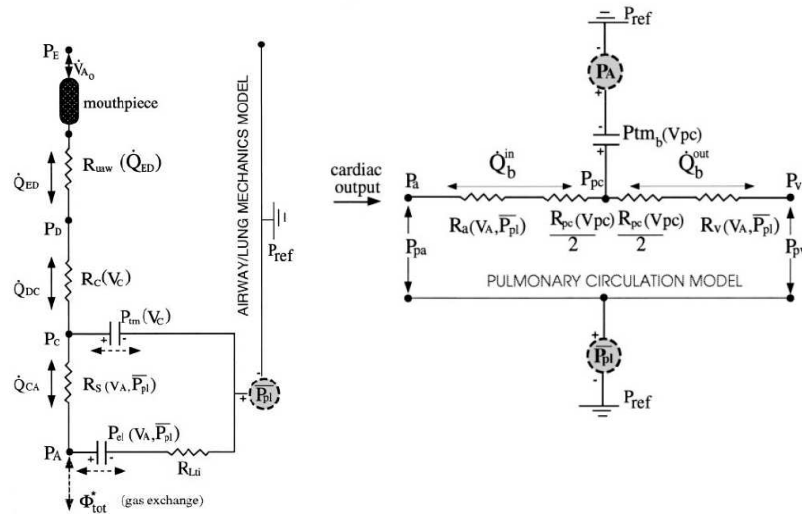


Figura 3.3: Análogo elétrico dos modelos (a) da mecânica pulmonar e (b) da circulação sanguínea. Figuras transcritas de [Liu et al. \(1998\)](#)

um ventilador mecânico.

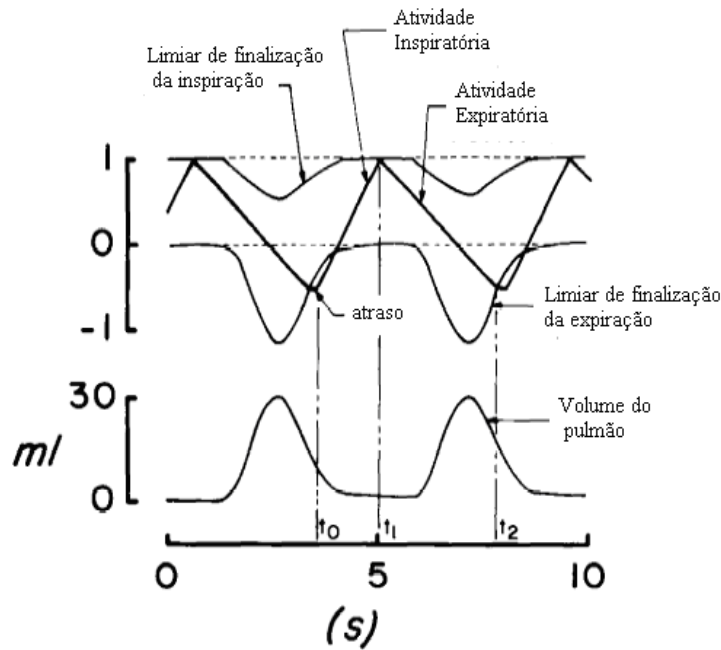


Figura 3.4: Modelo *integrate and fire* para descrever o ritmo respiratório intrínseco de animais anestesiados ([Petrillo e Glass, 1984](#)).

Conforme pode ser observado na parte superior da Figura 3.4, a evolução da variável de controle do modelo está dividida em duas fases distintas, a inspiração e expiração. O trecho crescente da variável de controle pode ser interpretado como um análogo da atividade elétrica do nervo frênico (responsável pela contração do diafragma) e representa

a saída dos centros neurais de controle da respiração. O modelo permanece na primeira fase até que a atividade inspiratória crescente atinja o limiar superior que determina a finalização dessa fase. Após o término da inspiração, a atividade expiratória decresce, em uma taxa diferente da anterior, até atingir o limiar de finalização da expiração, fechando o período expiratório e o ciclo respiratório. Novamente, o limiar de finalização deste período do ciclo respiratório é composto pela soma de uma componente constante e outra fásica dependente do volume do pulmão. O modelo inclui ainda um atraso de tempo ao final do período inspiratório para que manipulações do volume pulmonar durante os últimos 30% deste período tenham efeito desprezível na duração da expiração (o que foi detectado em procedimentos experimentais). A modulação dos dois limiares representa os efeitos fisiológicos dos reflexos respiratórios de Hering-Breuer.

A estrutura e os parâmetros do modelo de [Petrillo e Glass \(1984\)](#) foram ajustados para aproximar resultados experimentais de estudos anteriores sobre a interação entre o ritmo respiratório de animais e o forçamento externo imposto por um ventilador mecânico. O perfil de volume pulmonar mostrado na Figura 3.4 foi imposto atuando-se sobre os ajustes do ventilador mecânico. É importante destacar que o período de inflação iniciado pelo ventilador não coincide obrigatoriamente com o período inspiratório ditado pelo análogo da atividade frênica (supõe-se aqui que este representada a demanda inspiratória neural). A ocorrência desse descasamento reflete a assincronia entre os dois ritmos analisados.

Os modelos anteriormente citados e analisados nesse capítulo são de uso geral; isto é, podem ser utilizados para descrever aspectos da dinâmica respiratória de uma pessoa qualquer, independente da idade, sexo e da existência de patologias. Essa generalidade está fundamentada no próprio processo de modelagem pois cada um dos modelos foi derivado a partir de leis gerais que descrevem o processo em questão, sem especificidades que só possam ser encontradas em um grupo de indivíduos. Essa característica é justamente um dos pilares que sustenta a ampla utilização da modelagem como ferramenta para a análise de sistemas dinâmicos. Entretanto, os parâmetros do modelo variam de indivíduo a indivíduo e, portanto, devem ser determinados de modo a moldar a estrutura geral aos aspectos específicos do problema ([Fink et al., 2008](#)). A estimação de parâmetros é uma técnica que permite determinar os parâmetros de um modelo a partir de séries temporais de variáveis respiratórias e de um dado critério de ajuste aos dados ([Aguirre, 2000](#)).

Dois estimadores com ampla aplicação prática são o algoritmo dos mínimos quadrados ortogonais e o filtro de Kalman. O algoritmo de mínimos quadrados ortogonais permite estimar parâmetros sem polarização (observando-se algumas precauções imprescindíveis como, por exemplo, a utilização de um modelo de ruído a ser adaptado iterativamente a partir dos resíduos) e a uma baixa variância (esta está condicionada ao projeto dos experimentos e ao problema em questão). Muito embora tenha se consolidado no âmbito dos sistemas lineares, esse estimador também pode ser aplicado a estruturas não lineares que possam ser descritas em um formato linear nos parâmetros. Esse é o caso dos modelos NARX polinomiais e das redes neurais tipo RBF com parâmetros das unidades radiais

pré-fixados. As redes neurais *feedforward* do tipo *multilayer perceptron*, por sua vez, não se encaixam nesse formato e demandam técnicas de otimização numérica não linear como o *backpropagation* e o algoritmo de *Levenberg-Marquardt*.

Jandre et al. (2004) utilizam o método dos mínimos quadrados recursivos para estimar três parâmetros a partir de medições de volume, vazão e pressão: (i, ii) a complacência e resistência do sistema respiratório; (iii) a PEEP gerada pelo ventilador mecânico mais a PEEP inadvertida. O sistema respiratório foi representado por um modelo de primeira ordem e um fator de esquecimento constante permitiu diminuir exponencialmente a importância de medidas antigas. A estimação de parâmetros segue a metodologia apresentada em (Avanzolini et al., 1997). No domínio da ventilação mecânica, dois trabalhos relacionados são (Bijaoui et al., 1999; Nucci et al., 2000).

Os modelos que pretendem descrever processos fisiológicos em um maior nível de detalhes tendem a se tornar extremamente complexos. A adaptação destes modelos para representar indivíduos específicos exige então a determinação de um elevado número de parâmetros. Do ponto de vista clínico, é interessante que os referidos parâmetros possam ser estimados a partir de medições não invasivas passíveis de serem obtidas em intervalos regulares estabelecidos de acordo com as constantes de tempo dos processos em estudo. A análise de sensibilidade (Fink et al., 2008) é uma estratégia que pode ser utilizada para incrementar o desempenho da modelagem. Essa abordagem consiste na divisão da estimação de parâmetros em subproblemas que possam ser tratados apropriadamente.

Inicialmente, avalia-se a sensibilidade dos estados e/ou saídas do modelo em relação a variações infinitesimais em cada um dos seus parâmetros. Em seguida, os parâmetros que apresentam menor influência sobre as saídas são agrupados. Os parâmetros que não podem ser obtidos utilizando-se as medições disponíveis e as técnicas de estimação escolhidas (ditos parâmetros não-identificáveis) também são acrescentados a esse primeiro grupo. Na prática, estes parâmetros são determinados diretamente a partir da literatura, de dados básicos do indivíduo ou mesmo de valores típicos para uma dada população. Erros elevados nestes parâmetros não produzem grandes efeitos sobre o desempenho do modelo. Por outro lado, os parâmetros mais significativos devem ser estimados com maior confiabilidade. O projeto dos experimentos para coleta de dados deve ser planejado no intuito de privilegiar a determinação desses últimos parâmetros.

A modelagem pode também ser incorporada ao sistema de ajuste do nível de suporte ventilatório ou controle em malha fechada (Martinoni et al., 2004; Rees et al., 2006). Uma estratégia clássica que incorpora a modelagem de sistemas é o controle adaptativo, nas suas modalidades autosintonizável robusto ou controle preditivo baseado em modelo.

3.3 Caracterização do Conjunto Controlador - Atuador

A expressão *operação em malha fechada* é utilizada em dois contextos distintos na literatura técnica e científica sobre ventilação mecânica. O primeiro destes contextos diz respeito aos sistemas projetados e implementados para executar modos de ventilação específicos. O outro contexto está relacionado ao fechamento da malha do procedimento de ventilação como um todo. A representação esquemática mostrada na Figura 3.1 pode então unificar os referidos conceitos.

Dojat e Brochard (2001) comentam que “*Up to now, none of the sophisticated closed-loop controllers proposed in the literature have had a major impact on clinical care. One reason suggested is that these systems are pure engineer oriented products not related to common clinical practice*”. Essa é uma afirmação feita por pesquisadores envolvidos no projeto de um sistema comercial de gerenciamento da ventilação e, como tal, deve ser interpretado com cuidado (embora seja fato inegável que a apropriação de um embasamento em fisiologia por profissionais de engenharia é extremamente lenta). Entretanto, uma investigação poderia avaliar a procedência do fato no intuito de fomentar a cooperação entre engenheiros biomédicos e profissionais da área de saúde no projeto de equipamentos/*softwares* relevantes para a clínica médica.

Em contrapartida, Jandre et al. (2004) destacam: “*Much has been proposed as therapeutic methods, but there is a large amount of subjective choice by the physician, influenced by his or her knowledge and inclinations. Worse yet, as shown by a prospective study conducted in many countries from 1996 through 1997, the introduction of new evidence into the daily practice is very slow and sometimes neglected. Automated control of ventilation appears as an attractive way to overcome these problems. It could ensure that ventilation always meets previously established therapeutic specifications without requiring constant human intervention, and it could incorporate more promptly new knowledge*”. Seriam os trechos acima transcritos comentários antagônicos ou manifestações da importância de se investir na formação de equipes multidisciplinares para conduzir procedimentos de extrema importância e complexidade? Um ponto é certo: mesmo que não venham a alcançar uma ampla aplicação prática, a formação de competência na administração da ventilação mecânica não pode prescindir do acompanhamento e estudo de pesquisas conduzidas por profissionais diversos pois a conciliação de pontos de vista distintos permite aprofundar o conhecimento dos processos fisiológicos envolvidos em seus mais diversos aspectos.

Wysocki e Brunner (2007) apresentam algumas razões para justificar a adoção de ventilação em malha fechada nas unidades de cuidados intensivos: (i) diminuição da demanda por intervenção externa para reajuste das características do suporte ventilatório; (ii) melhoria da segurança e da qualidade do tratamento; (iii) contraponto a um quadro de restrições orçamentárias e de pessoal.

As Figuras 3.5 e 3.6 mostram duas topologias para controle da p_{et,CO_2} e da ventilação

alveolar, respectivamente, a partir da manipulação de variáveis como o volume corrente, pressão inspiratória e a frequência respiratória. O controlador projetado e simulado em (Jandre et al., 2002) foi posteriormente implementado e testado em filhotes de animais paralisados (Jandre et al., 2004). O modo de ventilação ASV (*Adaptive Support Ventilation*) segue a ideia básica da topologia ALV ou *Adaptive Lung Ventilation* (Laubscher et al., 1994).

De acordo com o diagrama da Figura 3.1, os dois controladores podem ser representados pelos blocos superiores, enquanto que a ligação entre *Paciente* e *Controlador* passando pelo bloco *Módulo de Decisão* se mantém desconectada. Graças à inexistência dessa conexão, a interação como o usuário para modificação da referência de ventilação é continuamente necessária.

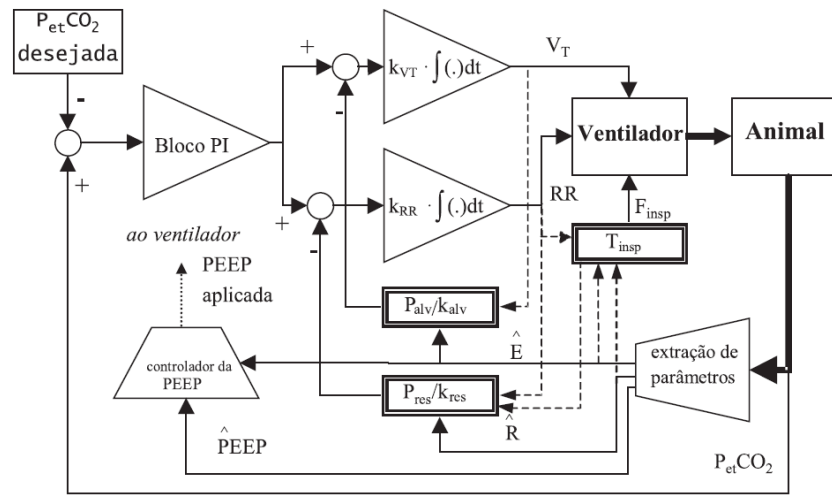


Figura 3.5: Proposta de controlador automático da ventilação mecânica pulmonar apresentado por Jandre et al. (2002).

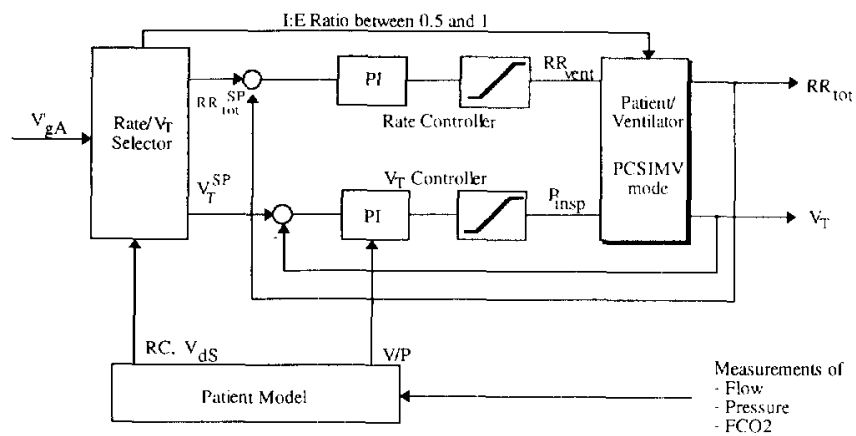


Figura 3.6: Topologia de controlador adaptativo implementado por Laubscher et al. (1994).

Os dois controladores da ventilação operam em malha fechada conforme pode ser ob-

servado nas figuras correspondentes. O ventilador mecânico é utilizado, em ambos os casos, como um atuador para transformar as saídas do controlador em perfis de vazão ou pressão a serem aplicados na entrada das vias aéreas do paciente. A meta de controle e/ou referência (*set-point*) são parâmetros de entrada a serem pré-especificados pelo usuário. Dessa maneira, à medida que o estado de saúde do paciente se modifica (para melhor ou pior), pode ser necessário reajustar aquela referência para garantir a ação terapêutica do suporte ventilatório². Entretanto, os ajustes do suporte ventilatório podem ser significativamente diferentes para indivíduos distintos. Isso acontece pois os referidos ajustes dependem, entre outros fatores, da mecânica respiratória e da existência de possíveis patologias.

Chatburn (2004) parte do princípio que os modos de ventilação mecânica existentes não são desenvolvimentos únicos e descorrelacionados mas, sim, uma evolução de esquemas da engenharia de controle. Ainda segundo ele, o entendimento da organização das estratégias de controle existentes por trás dos referidos modos de ventilação possibilita aprofundar o conhecimento sobre cada um deles e avaliar suas potencialidades e deficiências. Assim, Chatburn apresenta e analisa algumas das estratégias de controle em malha fechada empregadas nos sistemas de suporte ventilatório. Em par com Chatburn (2007), esse trabalho enfoca tanto a revisão quanto a integração de conhecimentos.

R. Chatburn classifica os sistemas de controle de ventiladores em 7 tipos. Esses grupos não são excludentes e podem ser utilizados de maneira integrada para incrementar o desempenho do ventilador. Uma lista de ventiladores comerciais que implementam cada uma das referidas estratégias está disponível em (Chatburn, 2007).

- controle por referência (*set-point control*);
- controle por “auto referência” (*auto-set-point control*);
- servocontrole;
- controle adaptativo
- controle ótimo;
- controle baseado em conhecimento;
- controle utilizando redes neurais.

O primeiro tipo acima descreve uma estrutura básica de controle em malha fechada, a qual pode ser encontrada em virtualmente todos os ventiladores. O controle por “auto referência” é utilizado, por exemplo, na ventilação em *pressão de suporte com volume assegurado* (*volume-assured pressure support mode*). Neste modo, o controle chaveia de

² Grandezas descritivas do paciente, como por exemplo a resistência e complacência do sistema respiratório, e parâmetros do controlador podem ser estimados numericamente de forma recursiva para diminuir a demanda por intervenções de um usuário externo.

pressão controlada para volume controlada durante a inspiração. O ventilador torna-se responsável por selecionar qual dentre as referências impostas deve prevalecer em um dado momento (Chatburn, 2007).

Na terminologia de engenharia, a expressão controle de servomecanismos está associada à necessidade do sistema acompanhar uma referência variável (em contraposição ao termo regulação). A *ventilação assistida proporcional*, um exemplo dessa modalidade de controle, provê uma pressão positiva proporcional ao esforço inspiratório do paciente. Esta pressão é determinada pela expressão $p_{aw} = K_1 v + K_2 \dot{v}$, em que v é o volume pulmonar (acima da capacidade residual funcional) e $\dot{v}$ é a vazão inspiratória (Georgopoulos e Roussos, 1996; Chatburn, 2004; Younes et al., 2007a). O primeiro termo dessa expressão é proporcional à carga elástica durante a inspiração e o segundo termo é proporcional à carga resistiva ou friccional. As constantes K_1 e K_2 são ajustadas de modo que o ventilador assuma uma certa proporção da carga inspiratória. Quanto maior valor os constantes, menor proporção da carga respiratória ficará a encargo do paciente, possibilitando assim um alívio da musculatura respiratória. Dessa maneira, o paciente pode manter o perfil de ventilação mesmo com uma carga respiratória elevada imposta pela disfunção respiratória e pelo circuito ventilatório.

A expressão *controle adaptativo* é utilizada por Chatburn para designar sistemas de controle que podem determinar a referência apropriada para atingir uma dada meta de controle. Considere, por exemplo, um paciente que deve inalar um volume de ar fixo a ser fornecido por um ventilador em pressão de suporte. Inicialmente, o usuário especifica o volume corrente como meta a ser observada durante a ventilação. O ventilador gera uma pressão positiva constante (durante alguns poucos ciclos respiratórios) para estabelecer a circulação de ar nas vias aéreas do paciente. Se, ao longo do tempo, os parâmetros da mecânica respiratória deste paciente se modificam, o ajuste inicial da pressão pode tornar-se inadequado para manter o volume corrente. Nesse caso, o controlador modifica a referência de pressão e o volume inalado retorna ao valor desejado.

Conforme destacado em (Chatburn, 2004), a interferência do usuário pode ser significativamente minimizada nesse modo de operação. A compreensão desse fato demanda uma comparação do controle por referência e o controle adaptativo em similares condições de operação. Para fornecer ao paciente uma pressão de suporte aproximadamente fixa, o controlador básico ajusta sua saída com base no erro entre os valores desejado e medido. As técnicas modernas de projeto de controladores permitem garantir características transitórias apropriadas (tempo de subida, sobreoscilação etc), erro nulo em regime permanente e robustez. Entretanto, o usuário deve monitorar continuamente o volume corrente inspirado para evitar o colapso das vias aéreas. Ao detectar-se uma mudança do ponto de operação, a referência da pressão de suporte deve ser reajustada. Por outro lado, toda essa sequência é automatizada no controle adaptativo e o operador precisa apenas estabelecer a meta inicial.

A topologia mostrada na Figura 3.6 se encaixa na configuração de controle ótimo pois

o controlador ajusta a pressão inspiratória³ para atender a meta de ventilação alveolar. A partir dessa meta, o bloco interno $rate/v_T$ determina os valores ótimos do volume corrente e da frequência respiratória. O critério de otimização é a minimização do trabalho respiratório a ser executado (Laubscher et al., 1994).

Por fim, o controle baseado em conhecimento procura transcrever o conhecimento e a experiência médica em bancos de regras e mecanismos de inferência (baseados em sistemas especialistas, difusos e neuro-fuzzy adaptativos) para automatizar o ajuste dos parâmetros do modo de ventilação empregado (Nemoto et al., 1999; Dojat e Brochard, 2001; Kwok et al., 2003; Tzavaras et al., 2007). Uma desvantagem dessa metodologia é sua polarização em direção à formação e preferências dos especialistas encarregados de projetar os bancos de regras.

Nemoto et al. (1999) e Dojat e Brochard (2001) abordam um importante aspecto do suporte: como embasar a decisão de descontinuar a ventilação, estágio denominado desmame (*weaning*). Pacientes separados do ventilador antes do tempo apropriado podem não ser capazes de sustentar a respiração espontânea por conta própria, precisando assim serem reconectados ao suporte. Por outro lado, a demora excessiva do desmame pode tornar os pacientes dependentes do ventilador devido a fatores diversos como a atrofia da musculatura respiratória. O primeiro passo para uma automatização do processo de descontinuação da ventilação seria enumerar uma sequência de exames, ensaios e testes que pudessem determinar se o paciente está preparado para assumir o controle da ventilação pulmonar (Goldwasser et al., 2007). Entretanto, o desmame é muitas vezes conduzido pela experiência e intuição do médico.

Nemoto et al. (1999) analisam uma metodologia baseada em lógica difusa para o desmame de pacientes ventilados em pressão de suporte. Um conjunto de regras difusas foi composto para determinar o estado de saúde do paciente em função de medições de três variáveis respiratórias e da frequência cardíaca. Uma tabela similar permite estimar a tendência do referido estado; isto é, se ele tende a melhorar, piorar ou mostra-se estático. Por fim, o controle *crisp* utiliza o estado e a tendência para indicar uma variação percentual recomendada para a pressão de suporte. Obviamente, uma descrição do estado de saúde do paciente demanda um elevado número de regras para considerar distintos fatores que o influenciam. Por outro lado, sistemas com muitas regras podem dificultar o processamento e gerenciamento. O sistema de gerenciamento da ventilação descrito Dojat e Brochard (2001) também possibilita um ajuste contínuo do nível de suporte ventilatório como estratégia para conduzir o desmame.

Analisando a descrição da classificação de tipos de ventilação em Chatburn (2004,

3 O controlador ALV implementa um modo de ventilação denominado *Pressure Controlled Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation* ou PCSIMV (Laubscher et al., 1994). Este modo permite atender tanto a pacientes sedados ou paralisados (caso mandatório) quanto àqueles que podem mobilizar a musculatura respiratória mas têm dificuldade em respirar (o esforço do paciente, monitorado por variações da pressão na entrada das vias aéreas ou da vazão de ar, dispara o ciclo respiratório assistido). Em ambos os casos, o ventilador opera controlado em pressão e no caso mandatório é instituída uma frequência respiratória fixa.

2007), observa-se que os tipos mais complexos implementam funções que podem ser encaixadas nos blocos *Observador/Modelo/Estimação de Parâmetros* e *Módulo de decisão/Geração de set-point*. Assim, as questões levantadas, as respostas apresentadas e direções sugeridas no referido trabalho podem ser consideradas como um ponto de partida para o desenvolvimento de estratégias de gerenciamento da ventilação como um processo (envolvendo o acoplamento dinâmico de sistemas complexos por si só) e não mais como um procedimento clínico específico.

O bloco *Módulo de decisão/Geração de set-point* engloba as metodologias desenvolvidas para auxiliar o profissional responsável nas decisões sobre o gerenciamento da ventilação. Esse gerenciamento é uma tarefa complexa devido ao número de variáveis envolvidas e a demanda por decisões rápidas cujos impactos dificilmente podem ser avaliados *a priori*. Esta complexidade cresce significativamente tratando-se de pacientes internados em unidades de cuidados intensivos. De acordo com Wysocki e Brunner (2007), “*In general, the more problems encountered in a patient, and the more testing, monitoring, and treatment needed, the greater the risk of overlooking a critical physical finding, an important laboratory test, or a radiograph abnormality, and the greater the risk of the patient suffering a complication related to treatment or procedure*”.

O sistema descrito por Dojat e Brochard (2001) constitui um módulo de auxílio a decisão aplicado à ventilação (os pesquisadores referem-se ao sistema como sendo *decision-driven*). Nesse caso, a decisão é automatizada por um sistema baseado em conhecimento dotado de um modelo explícito das tarefas médicas e do raciocínio envolvido. Esse sistema procura equiparar a importância das tarefas de controle (atuação a curto prazo) e de planejamento (atuação a longo prazo). Rees et al. (2006) defendem uma estratégia diferente para o suporte à decisão no gerenciamento da ventilação. A estratégia proposta integra modelos fisiológicos (mecânica respiratória, transporte de gases) e representações gráficas de funções matemáticas para quantificar preferências clínicas em relação às metas e efeitos colaterais da ventilação mecânica⁴. Preferências médicas individuais moldam uma penalidade global gerada pela média ponderada de versões normalizadas das penalidades individuais. O sistema permite três usos distintos (Rees et al., 2006): (i) mapear medições diversas de variáveis fisiológicas em parâmetros que descrevam o quadro clínico do paciente; (ii) simular diferentes estratégias ventilatórias antes da efetiva aplicação das mesmas ao paciente (utiliza-se aqui os modelos fisiológicos sintonizados por dados clínicos do paciente); (iii) determinar a melhor estratégia ventilatória conduzindo sucessivas simulações para encontrar aquela que gera penalidade total mínima.

Os argumentos utilizados por Dojat e Brochard (2001) e Rees et al. (2006) para fundamentar suas estratégias de gerenciamento da ventilação são antagônicos. Enquanto, S. E. Rees e colegas advogam a utilização de modelos fisiológicos (“*A few DSS have previously been developed for selecting ventilator settings based upon models and utility theory.*

4 As funções penalidade são: barotrauma, toxicidade do oxigênio, acidose ou alcalose sanguínea e hipoxemia. Cada uma das funções está associada a uma variável fisiológica distinta, as quais podem ser obtidas por medição direta ou simulação do modelo.

However, the recent advances in this field have been in the application of rule-based systems, which do not exploit the large wealth of physiological knowledge in this field”), Dojat e Brochard mencionam que “in pathological situations, physiological models are uncertain and can require data that are not available in real-time, or data whose the estimation is difficult or imprecise”. Outra citação de (Dojat e Brochard, 2001): “Data validation is still an open problem; (ii) physiological models do not always represent useful information to the clinician in decision making. . . . (iii) the decision making process of clinicians may be less variable than the complex physiology of patients”. As transcrições acima mostram que, mesmo entre profissionais da área, existem diferentes visões e preferências em relação à clínica médica, o que se justifica em parte pela formação e experiência dos profissionais.

Chatburn (2007) descreve vários dentre os principais termos utilizados na área da ventilação mecânica, discute em que contexto eles são e deveriam ser empregados e, por fim, propõe uma nomenclatura padronizada que considera aspectos médicos e técnicos.

3.4 Análise da Interação Dinâmica de Sistemas na Ventilação Mecânica

Uma das preocupações recorrentes com respeito à ventilação mecânica é a sincronização da atividade respiratória intrínseca do paciente e o ritmo imposto pelo ventilador. Esta preocupação assume maior relevância quando o paciente está sedado (pessoas recém-saídas de cirurgias complexas, por exemplo) e são utilizados modos de ventilação mandatórios (nos quais o ventilador impõe tanto o volume corrente e/ou pressão inspiratória quanto a frequência). A adaptação dinâmica de ritmos é vital tanto para garantir o conforto da ventilação quanto por aspectos fisiológicos. A literatura especializada apresenta relatos de casos em que pacientes lutam contra o ventilador, situação que pode gerar dispneia e até mesmo exigir que o indivíduo seja sedado para a manutenção do suporte. Além disso, a sincronização propicia uma diminuição efetiva do esforço respiratório e minimiza o estresse muscular em pacientes cujo sistema respiratório já está enfraquecido pelas doenças.

A sincronização de sistemas dinâmicos constitui uma abordagem interessante para a análise da interação paciente-ventilador. Esta abordagem pode subsidiar o médico na escolha do modo de ventilação apropriado para um dado paciente e no ajuste dos respectivos parâmetros de entrada. O enfoque principal de Petrillo e Glass (1984); Graves et al. (1986); Muzzin et al. (1992); Baconnier et al. (1993); Simon et al. (1999); Simom et al. (2000); MacDonald et al. (2007) é a detecção da sincronização em condições experimentais controladas para estudar aspectos de reflexos respiratórios e do controle da respiração. Em termos da teoria de sincronização, observa-se nesses experimentos o *entrainment* do ritmo respiratório por um forçamento externo periódico. O estabelecimento de sincronismo de fase e frequência (e a estabilidade da interação de ritmos) nesses casos depende da intensidade da força e do instante de seu acoplamento ao oscilador, da assincronia entre suas frequências características e do nível de ruído (Pikovsky et al., 2001).

Alguns empecilhos significativos ainda não foram solucionados de maneira satisfatória. O primeiro deles é decidir como modelar o paciente e o ventilador para o estudo de sincronismo. Além disso, como é o tipo de acoplamento entre os dois sistemas, unidirecional ou bidirecional? O ventilador deve ser tratado como um oscilador autosustentado independente ou como um forçamento periódico externo? Talvez não exista uma resposta única para tais questões e ela esteja condicionada à modalidade de ventilação empregada e ao estado do paciente.

Estimação de Volume Paciente e Vazamento Utilizando Filtragem de Kalman

Algumas especificidades da ventilação não invasiva (VNI) demandam atenção especial. Como o circuito respiratório não é perfeitamente selado nessa modalidade, o vazamento de ar torna o gerenciamento da ventilação mais complexo ([Rabec et al., 2004](#)). O vazamento é usualmente componente intrínseca da ventilação não invasiva pois algumas máscaras possuem orifícios para a eliminação de CO_2 durante a expiração. Ele pode ser aumentado por contribuições não intencionais associadas ao desajuste ou descolamento da máscara ([Schettino et al., 2001](#)), abertura da boca durante ventilação por máscara nasal ([Teschler et al., 1999](#)) etc. O vazamento adquire especial importância durante a ventilação noturna ([Rodenstein e Levy, 1999](#)).

Na existência de vazamentos, a vazão de ar medida a montante da máscara não chega completamente ao pulmão do paciente. Se o médico prescreve uma determinada ventilação minuto para o paciente, a verificação dessa prescrição exige o conhecimento do volume real inalado pelo paciente. Além disso, os critérios de início e término da assistência respiratória são muitas vezes definidos em função de variáveis referidas ao paciente. Mesmo que os ventiladores modernos possuam estratégias para compensar o vazamento ([Rodenstein e Levy, 1999](#); [Mehta et al., 2001](#); [Rabec et al., 2004](#)), é preciso dispor de uma estimativa razoável dessa variável. Em síntese, o vazamento diminui a vazão efetivamente disponibilizada ao paciente, dificulta o atendimento de metas clínicas pré-especificadas e pode comprometer o desempenho do ventilador de maneira significativa ([Mehta et al., 2001](#)). Por fim, alguns trabalhos verificaram a existência de uma correlação entre vazamento e assincronismos paciente-ventilador ([Naeck et al., 2010](#)).

Durante a ventilação não invasiva, a pressão na máscara e a vazão no circuito ventilatório são variáveis tipicamente registradas. O esforço respiratório do paciente é usualmente monitorado por um cateter esofágico. Essa técnica intrusiva é incômoda, especialmente durante a noite, e pode necessitar de reajustes para garantir a confiabilidade das medições. Extensômetros torácicos e abdominais são também utilizados para acessar o esforço respiratório. Por outro lado, o vazamento deve ser monitorado indiretamente pois a vazão medida no circuito ventilatório é a soma da vazão disponibilizada ao paciente e do vazamento. Essa situação é retratada na Figura 4.1.

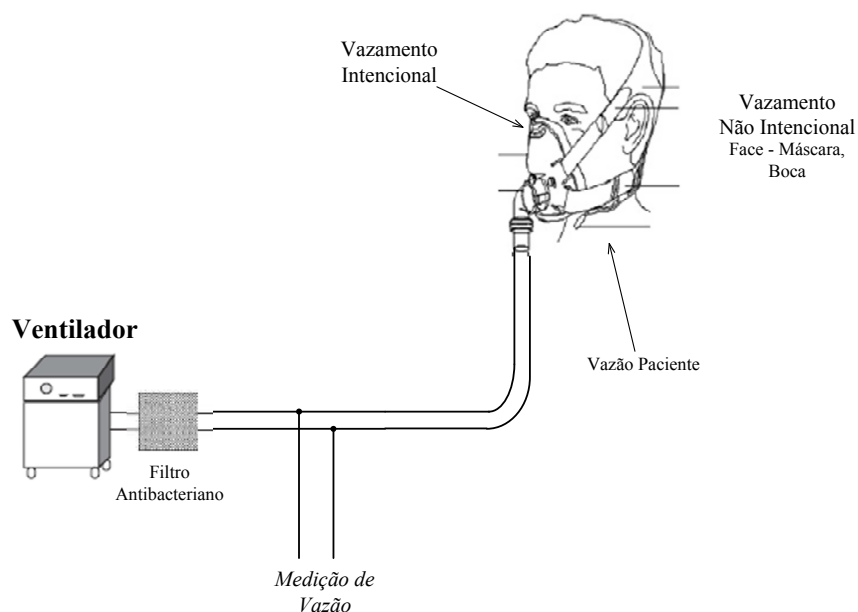


Figura 4.1: A vazão medida na saída do ventilador é a soma da vazão paciente mais o vazamento (intencional e não intencional).

Algumas estratégias para estimar o vazamento de ar durante a VNI estão disponíveis na literatura especializada. Uma parte delas assume que a média da vazão disponibilizada ao paciente é nula quando avaliada sobre um grande número de ciclos respiratórios (Teschler et al., 1999). Em consequência, uma componente não nula no valor médio da vazão medida está relacionada ao vazamento. Essa hipótese é útil para derivar uma aproximação *média* do vazamento mas ela pode não ser apropriada para acompanhar variações do mesmo durante o ciclo respiratório. Outra opção é determinar o volume de ar perdido por vazamento como sendo a diferença entre os volumes inalado e exalado (Sabil et al., 2006). Entretanto, essa abordagem pode não apresentar bom desempenho. Essa análise é aprofundada na seção 4.1.

No contexto previamente introduzido, pretende-se avaliar se é possível melhorar a estimação do volume e da vazão paciente acoplando modelos do vazamento e da interação entre variáveis mecânicas da dinâmica ventilatória em uma abordagem unificada. A ferramenta de processamento de sinais indicada para esse estudo é o filtro de Kalman (Kalman, 1960). O filtro de Kalman integra medições e um modelo da dinâmica subjacente para estimar variáveis e parâmetros. Conforme descrito na seção 4.2.2, um modelo em tempo discreto para a mecânica respiratória é derivado a partir da equação do movimento. Para manter a estimação factível, adota-se uma aproximação monocompartimento do sistema respiratório. Essa aproximação é bastante utilizada para simplificar a representação dinâmica durante o processamento de sinais experimentais para a extração de informação clinicamente relevante (Iotti et al., 1995; Avanzolini et al., 1997; Nucci et al., 2000; Jensen et al., 2001; Jandre et al., 2004, 2008). Nesse estudo, somente dois sinais são repassados ao filtro de Kalman – a pressão na máscara e a vazão no ventilador, os quais são monitorados

de modo não invasivo.

O filtro de Kalman já foi utilizado no escopo da ventilação não invasiva. [Saatçi e Akan \(2007\)](#) investigaram o desempenho do filtro de Kalman *unscented* (UKF) para estimar parâmetros de um modelo não linear da mecânica respiratória. Os sinais (simulados e dados reais) fornecidos ao filtro são a pressão na máscara, a vazão e o volume integrado. Nenhuma menção é feita ao vazamento e os resultados não são muito elucidativos. [Zhao et al. \(2009\)](#) empregaram um filtro de Kalman linear junto com o suavizador de Rauch-Tung-Striebel para estimar a pressão gerada pelos músculos respiratórios. Esse sinal é suposto variar lentamente. A pressão na entrada das vias aéreas e a pressão esofágica foram coletadas para pacientes portadores de DPOC durante respiração espontânea. A complacência e resistência do sistema respiratório são supostas conhecidas *a priori*. Os pesquisadores mencionam que a modelagem do vazamento poderia ser benéfica para o método proposto. [Polak \(2009\)](#) analisou a otimização de algoritmos recursivos (estimador de mínimos quadrados com fator de esquecimento e filtro de Kalman) para rastrear a mecânica respiratória durante a ventilação artificial. Os resultados foram validados utilizando modelagem direta-inversa e análise de Monte Carlo.

4.1 Considerações Sobre a Estimação do Vazamento em VNI

A Figura 4.2 destaca trechos de sinais registrados durante a ventilação não invasiva de um paciente portador de disfunção respiratória ([Rabarimanantsoa-Jamous, 2008](#)). Dois tipos de assincronismos paciente-ventilador ocorrem aqui. O primeiro deles é o ciclo não disparado (ou esforço inefetivo), no qual o esforço inspiratório do paciente não implica em um aumento da pressão na saída do ventilador até a IPAP. No ciclo *fora de fase*¹, o fim da insuflação mecânica ocorre bem após o fim do esforço do paciente. Os ciclos não disparados e fora de fase se alternam compondo uma sequência cíclica de assincronismos. A vazão medida é sempre positiva e inclui uma componente associada ao vazamento (intencional, pela máscara, mais *possível* vazamento não intencional).

O método [Berthon-Jones \(2010\)](#) para a estimação do vazamento baseia-se nas seguintes hipóteses acerca da ventilação:

- na média, a vazão paciente é nula; isto é, todo o ar que entra no pulmão do paciente deve ser exalado após um dado tempo;
- o regime de escoamento do ar que escapa é suposto ser turbulento.

Conforme mencionado anteriormente, a vazão medida é a soma da vazão efetivamente disponibilizada ao paciente e do vazamento. Em termos matemáticos:

¹ A rigor, um ciclo em que o ventilador dispara com atraso em relação ao início do esforço do paciente também é um ciclo fora de fase. Mesmo assim, o termo fora de fase é utilizado para designar esse tipo específico de assincronismo entre paciente e ventilador.

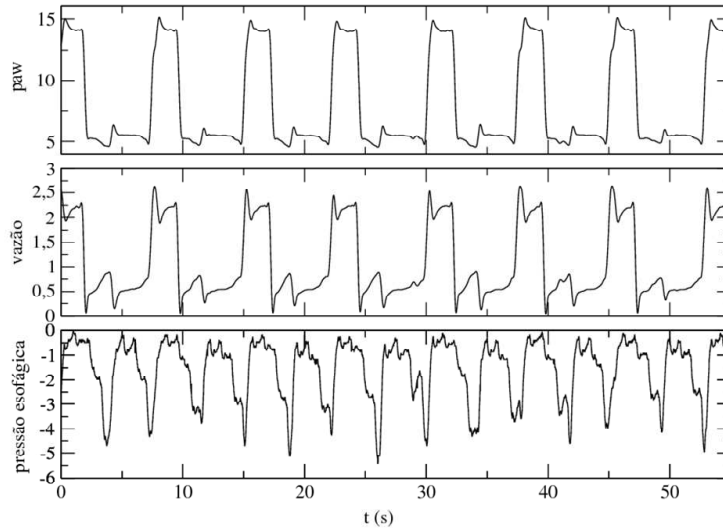


Figura 4.2: Trechos de sinais característicos da ventilação não invasiva destacando sequência cíclica de assincronismos paciente-ventilador. O sinal de vazão é a soma da vazão paciente e do vazamento. Veja o texto para detalhes.

$$q_v(t) = q(t) + q_l(t), \quad (4.1)$$

em que $q_v(t)$ é a vazão medida na saída do ventilador. $q(t)$ e $q_l(t)$ são a vazão paciente e o vazamento (em unidade de vazão), respectivamente.

A segunda hipótese acima enunciada é transcrita como

$$\begin{aligned} p_{aw}(t) &\propto q_l^2(t) \\ q_l(t) &\propto \sqrt{p_{aw}(t)} \\ q_l(t) &= G\sqrt{p_{aw}(t)}. \end{aligned} \quad (4.2)$$

$p_{aw}(t)$ é a pressão interna à máscara (assume-se que o vazamento ocorre pela máscara) e G é uma constante de proporcionalidade denominada condutância de vazamento.

Após substituir a equação 4.2 em 4.1, obtém-se

$$q_v(t) = q(t) + G\sqrt{p_{aw}(t)}. \quad (4.3)$$

A filtragem passa baixas de $q_v(t)$ transforma as equações anteriores em

$$\begin{aligned} \langle q_v(t) \rangle &= \langle q(t) + G\sqrt{p_{aw}(t)} \rangle \\ &= \langle q(t) \rangle + \langle G\sqrt{p_{aw}(t)} \rangle, \end{aligned} \quad (4.4)$$

$$\langle q_v(t) \rangle = \langle q(t) \rangle + G\langle \sqrt{p_{aw}(t)} \rangle, \quad (4.5)$$

$$\langle q_v(t) \rangle = G\langle \sqrt{p_{aw}(t)} \rangle. \quad (4.6)$$

O símbolo $\langle \cdot \rangle$ designa a filtragem passa baixas do respectivo sinal. A equação 4.4 assume a linearidade do operador $\langle \cdot \rangle$. A passagem de 4.4 para 4.5 é válida se e somente se G varia lentamente em comparação com as constantes de tempo do filtro (o que constitui uma terceira hipótese para a estimação de vazamento segundo Berthon-Jones (2010)). A hipótese de que, em média, a vazão paciente é nula permite desconsiderar $\langle q(t) \rangle$ na equação 4.5.

G pode ser isolado na equação 4.6, provendo assim uma estimativa $\hat{G}$ para a condutância de vazamento.

$$\hat{G}(t) = \frac{\langle q_v(t) \rangle}{\langle \sqrt{p_{aw}(t)} \rangle}. \quad (4.7)$$

O vazamento e a vazão paciente, respectivamente, são estimados como

$$\hat{q}_l(t) = \hat{G}(t) \sqrt{p_{aw}(t)}, \quad (4.8)$$

$$\hat{q}(t) = q_v(t) - \hat{q}_l(t). \quad (4.9)$$

A Figura 4.3 mostra a vazão e o volume paciente obtidos após a estimação do vazamento pela equação 4.8. O filtro passa baixas (3ª ordem, tipo Butterworth) foi dimensionado com frequência de corte $f_c = 0,0833$ Hz (equivalente a 5 ciclos por minuto). A filtragem foi implementada de modo a não introduzir defasagem nos sinais.

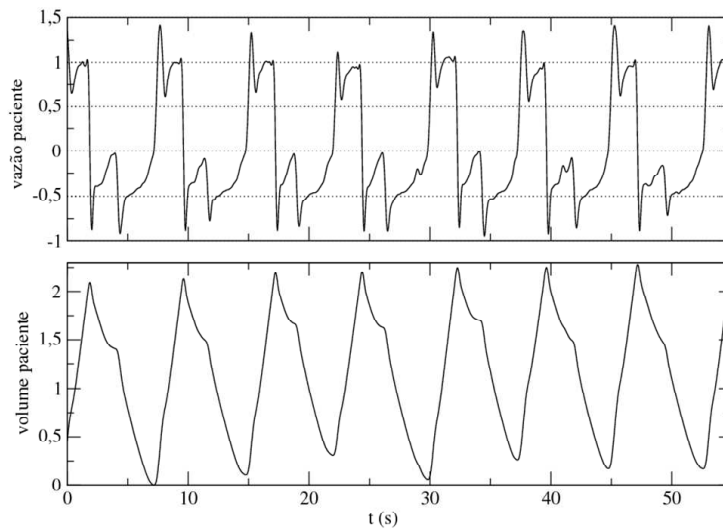


Figura 4.3: Vazão paciente estimada pela equação 4.9. O volume foi obtido posteriormente pela integração numérica da respectiva vazão.

A estimação do vazamento não é coerente pois a vazão paciente não cruza o nível de vazão zero durante os esforços inefetivos, ao contrário do que seria esperado. Além disso, a excursão do volume estimado (≈ 2 litros) é elevada em termos fisiológicos.

Outra possibilidade é considerar apenas o vazamento intencional. Seja uma condutân-

cia de vazamento intencional igual a $0,24 \text{ l.s}^{-1}.\text{cm H}_2\text{O}^{-1/2}$ (um valor típico). A Figura 4.4 mostra a correspondente estimativa da vazão paciente.

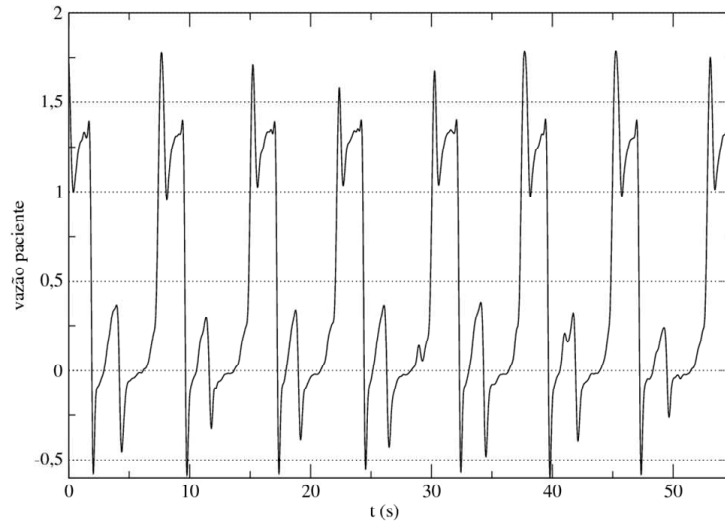


Figura 4.4: Vazão paciente estimada removendo apenas o vazamento intencional.

Essa estimativa parece melhor pois a vazão cruza o nível zero durante os esforços inefetivos. Entretanto, o vazamento ainda não foi apropriadamente excluído pois o volume obtido pela integração da vazão diverge rapidamente.

As considerações anteriores permitem conjecturar que, para os registros em questão, apenas o vazamento intencional está presente durante a expiração mecânica e o vazamento não intencional torna-se significativo durante a insuflação mecânica. Esse perfil contradiz a hipótese de uma condutância de vazamento G constante durante o ciclo ventilatório.

De fato, o vazamento pode variar no intervalo de um ciclo ventilatório como mostrado por Schettino et al. (2001). Nesse trabalho, a cabeça de um manequim foi ventilada via máscara facial provida de uma almofada pneumática de baixa pressão. A máscara foi afixada à face do manequim por meio de uma tira elástica que permitia ajustar a pressão de ajuste da mesma, p_{ajuste} . Nessa configuração, a pressão de oclusão da máscara é dada por $p_{\text{oclusão}} = p_{\text{ajuste}} - p_{\text{aw}}$, sendo p_{aw} a pressão imposta pelo ventilador. Se a pressão de oclusão cai abaixo de um valor mínimo, a máscara perde contato com a face do manequim e o ar provido pelo ventilador passa a escapar pela interface face-máscara. Essa situação pode acontecer em ventilação por pressão de suporte na transição da expiração para a inspiração, momento em que p_{aw} aumenta significativamente e p_{ajuste} decai. Após o fim da insuflação mecânica, a pressão de oclusão volta a aumentar e, em consequência, o vazamento tende a diminuir. A Figura 4.5 apresenta um modelo para representar esse comportamento.

Um fenômeno similar ao descrito acima permitiria justificar o perfil de assincronismos observado na Figura 4.2. Se o vazamento varia durante o ciclo ventilatório, a equação 4.7 poderia subestimar o vazamento durante a insuflação e sobre-estimá-lo na expiração, ao tentar reproduzir um perfil *médio* (veja Figura 4.5). Considere agora que os critérios de

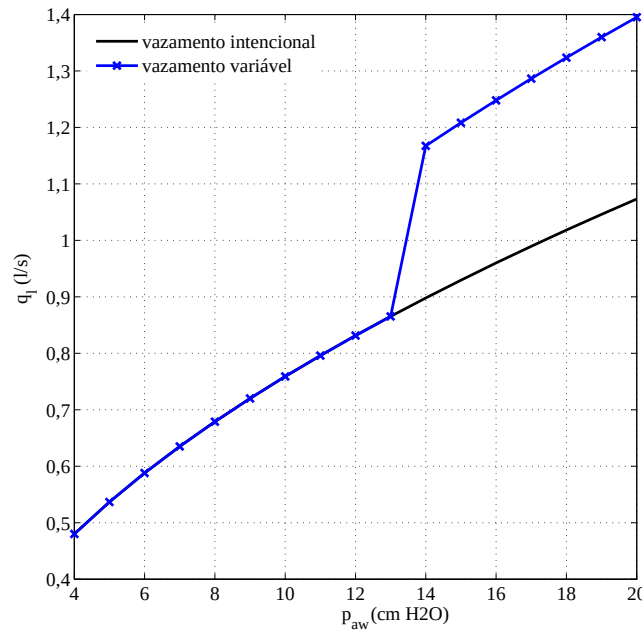


Figura 4.5: Modelo com condutância variável para incluir vazamentos não intencionais pela interface face-máscara quando a pressão de oclusão da máscara cai abaixo de um nível mínimo. A unidade da condutância de vazamento é $\text{l.s}^{-1}.\text{cm H}_2\text{O}^{-1/2}$.

disparo do ventilador são baseados na vazão paciente obtida a partir dessa estimação de vazamento. A vazão paciente estimada durante a insuflação é maior que o valor real e o critério de finalização da inspiração pode não ser atingido, o que justificaria os ciclos fora de fase. De modo recíproco, a vazão paciente estimada seria menor durante a expiração e o ventilador não reconheceria o esforço inspiratório do paciente, gerando ciclos não disparados.

4.2 Estimação de Sinais Respiratórios Utilizando o Filtro de Kalman

A medição disponível de vazão, q_v , inclui o vazamento q_l . A vazão paciente q não pode ser obtida diretamente e, portanto, é estimada via filtragem de Kalman. A abordagem aqui utilizada é sistematizada no diagrama de blocos mostrado na Figura 4.6.

O estimador incorpora um modelo para a mecânica respiratória, o qual determina predições parciais das variáveis de processo (vazão q e volume v paciente) a cada intervalo de amostragem. Estas predições parciais são refinadas pela assimilação da medição atual da vazão q_v . A metodologia do filtro de Kalman possibilita lidar tanto com incertezas na modelagem e dados corrompidos por ruído ou artefatos, desde que estes sejam brancos com distribuição gaussiana. As estimativas $\hat{q}$ e $\hat{v}$ são encaminhadas ao módulo de controle do ventilador para acionar as lógicas de disparo/ciclagem e a avaliação das metas de

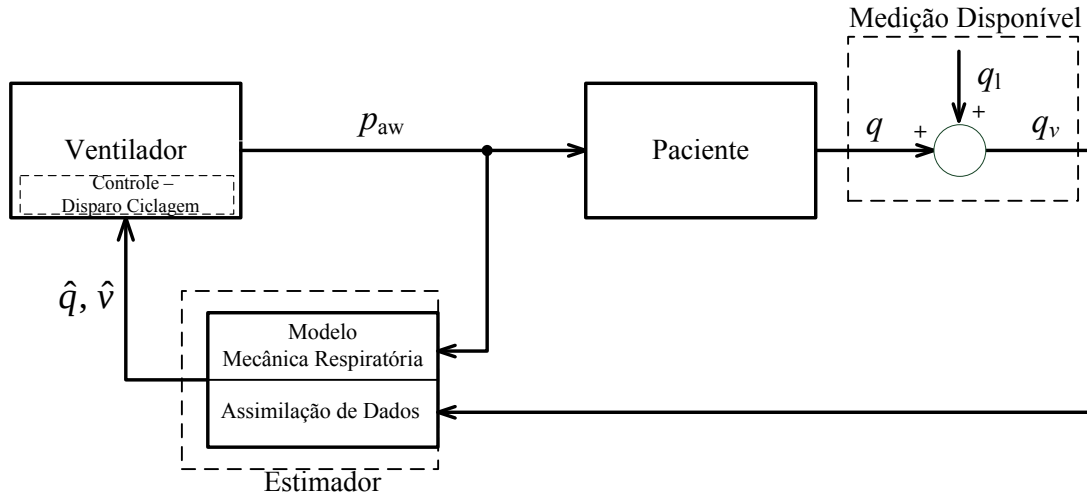


Figura 4.6: Representação esquemática da estratégia para estimação do volume e vazão paciente neste trabalho.

ventilação.

A subseção 4.2.1 trata da estimação de estados e parâmetros utilizando o filtro de Kalman. A obtenção de um modelo em tempo discreto para a mecânica respiratória é discutida na subseção 4.2.2. Por fim, a subseção 4.2.3 descreve as características básicas dos sinais ventilatórios aqui analisados.

4.2.1 Estimação de Estados e Parâmetros

A análise de sistemas dinâmicos do mundo real usualmente começa pelo projeto de experimentos para monitorar um conjunto de variáveis que permita determinar o estado do sistema em qualquer instante de tempo. Entretanto, uma ou mais variáveis significativas do sistema podem não estar acessíveis para medição direta. Além disso, as séries temporais das variáveis mensuradas estão, em geral, corrompidos por ruído e artefatos de ordens diversas. Caso os subsequentes estágios de análise demandem o conhecimento da evolução temporal das variáveis de estado, elas podem ser estimadas utilizando medições e outras informações disponíveis sobre o sistema em questão. A teoria da estimação é um campo de pesquisa profícuo que lida com a estimação de sinais e parâmetros a partir de modelos dinâmicos e séries temporais corrompidas por ruído. Ela está fundamentada em conceitos de estatística, probabilidade e processamento de sinais.

A estrutura básica de um estimador é um modelo matemático que relaciona as variáveis a serem determinadas e as medições. Um subconjunto destas medições são entradas do modelo e as demais variáveis de saída ou de observação. Grosso modo, o modelo matemático é simulado (em um passo de integração ou de amostragem) para a entrada medida e a saída obtida é tomada como uma prévia da estimação. Em seguida, esta prévia é corrigida com base na diferença da saída determinada pela predição das variáveis internas do modelo (ou estado do sistema) e a medição atual da respectiva saída.

O filtro de Kalman (KF) é uma ferramenta desenvolvida no âmbito da teoria da estimação (Kalman, 1960). O KF permite estimar os estados de um sistema linear corrompido por ruído dinâmico e de observação brancos e gaussianos. Nesse contexto, o vetor de estados do sistema constitui um processo estocástico linear e gaussiano. A média e a covariância são estatísticas suficientes para caracterizar completamente os processos gaussianos. Em complemento, a filtragem de um processo gaussiano por uma dinâmica linear não modifica a gaussianidade da distribuição de probabilidades do mesmo. Assim sendo, o filtro de Kalman está fundamentado na manipulação sequencial destas duas estatísticas: média e covariância.

Um sistema linear em tempo discreto excitado também por ruído branco gaussiano pode ser descrito pelo modelo de Gauss-Markov

$$x(k) = A(k-1)x(k-1) + B(k-1)u(k-1) + G(k)\xi(k-1), \quad (4.10)$$

$$y(k) = C(k)x(k) + D(k)u(k) + H(k)\nu(k). \quad (4.11)$$

sendo $x(k) \equiv x(kT_s) \in \mathbb{R}^n$ o vetor de estados e T_s o período de amostragem. Os vetores de saídas $y(k)$ e de entradas $u(k)$ são m - e r -dimensionais, respectivamente.

Os vetores de variáveis aleatórias ξ e ν agrupam ruído, incertezas, entre outros fatores. Estas variáveis aleatórias se distribuem de maneira gaussiana com média zero e covariância $R(k)$ (para ξ) e $Q(k)$ (para ν). As matrizes de parâmetros A , B , C e D podem variar para descrever sistemas variantes no tempo. O modelo de Gauss-Markov permite também manipular ruído gaussiano linearmente filtrado mediante uma escolha apropriada das matrizes G e H .

A estimação de estados pelo filtro de Kalman pode ser analisada em dois âmbitos distintos, seja como um problema de filtragem bayesiana ou um problema de otimização. Na contexto da otimização matemática, é possível mostrar que a estimativa $\hat{x}$ gerada pelo filtro de Kalman minimiza simultaneamente as funções custo

$$\hat{x} = \arg \min_x \{J_1(x) + J_2(x)\} \quad (4.12)$$

$$J_1(x) = E \left[(x - \hat{x})^T Q (x - \hat{x}) \right],$$

$$J_2(x) = E \left[(y - \hat{y})^T R (y - \hat{y}) \right].$$

Na ótica da filtragem bayesiana, a melhor estimativa para x deve maximizar a função distribuição de probabilidade condicional

$$\hat{x} = \arg \min_x P(x | y(1), y(2), \dots, y(N)). \quad (4.13)$$

O algoritmo do filtro de Kalman divide-se em dois estágios: a predição e a assimilação

de dados. Em um primeiro momento, a predição anterior do vetor de estados e as entradas são processadas pelo modelo linear para atualizar a predição. A nova predição $\hat{x}(k|k-1)$ refere-se ao k -ésimo instante de amostragem mas utiliza somente medições disponíveis até o instante $k-1$. O mesmo procedimento é utilizado para determinar $\hat{y}(k|k-1)$.

No estágio de assimilação dos dados, as estimativas $\hat{x}(k|k-1)$ e $\hat{y}(k|k-1)$ são corrigidas utilizando-se a informação disponibilizada pelas medições atuais. O algoritmo completo é exposto a seguir. O símbolo E designa o operador esperança matemática e P , P_{xy} , P_{yy} são matrizes covariância das predições.

- Estágio de Predição

$$\hat{x}(k-1|k-1) \triangleq E[x(k-1)]$$

$$\hat{x}(k|k-1) = A(k-1) \hat{x}(k-1|k-1) + B(k-1) u(k-1), \quad (4.14)$$

$$\hat{y}(k|k-1) = C(k) \hat{x}(k|k-1) + D(k) u(k). \quad (4.15)$$

$$P(k|k-1) \triangleq E[(x(k) - \hat{x}(k|k-1))(x(k) - \hat{x}(k|k-1))^T]$$

$$P(k|k-1) = A(k-1) P(k-1|k-1) A(k-1)^T + Q(k), \quad (4.16)$$

$$P_{yy}(k|k-1) = C(k) P(k|k-1) C(k)^T + R(k), \quad (4.17)$$

$$P_{xy}(k|k-1) = P(k|k-1) C(k)^T. \quad (4.18)$$

- Estágio de Assimilação de Dados

$$K(k) = P_{xy}(k|k-1) P_{yy}^{-1}(k|k-1), \quad (4.19)$$

$$\hat{x}(k|k) = \hat{x}(k|k-1) + K(k) (y(k) - \hat{y}(k|k-1)), \quad (4.20)$$

$$P(k|k) \triangleq E[(x(k) - \hat{x}(k|k))(x(k) - \hat{x}(k|k))^T]$$

$$P(k|k) = P(k|k-1) - K(k) P_{yy}(k|k-1) K(k)^T. \quad (4.21)$$

$K(k)$ é denominado ganho de Kalman.

A predição $\hat{x}(k|k-1)$, baseada no modelo do sistema, é posteriormente corrigida por um fator proporcional ao erro de predição $e(k) = y(k) - \hat{y}(k|k-1)$, sendo que a predição $\hat{y}(k|k-1)$ também é baseada no modelo do sistema. O ganho de Kalman $K(k)$ é o fator de proporcionalidade que incorpora informações referentes às covariâncias dos processos estocásticos.

A covariância Q do vetor ξ de variáveis aleatórias estabelece um limite inferior para a matriz P de covariância da estimativa do vetor de estados. Um raciocínio semelhante aplica-se à covariância P_{yy} cujo limite inferior é dado pela covariância R de ν . As matrizes Q e R podem ser utilizadas para *sintonizar* o filtro de Kalman. Ao aumentar os elementos de R , a covariância P_{yy} aumenta e o ganho de Kalman diminui. Em consequência, o peso

das inovações $(y(k) - \hat{y}(k|k-1))$ na atualização das estimativas diminui. Em contrapartida, o aumento de Q leva a um aumento do ganho de Kalman e as inovações tornam-se mais significativas na atualização das estimativas. Porém, quando o modelo e/ou dados não são de boa qualidade, o efeito de Q e R na covariâncias das estimativas pode ser sobrepujada pela influência da matriz P .

O filtro de Kalman não pode ser aplicado diretamente a sistemas não lineares. Em decorrência da não linearidade, não é mais possível assegurar que o vetor de estados do sistema distribui-se gaussianamente mesmo quando os distúrbios são gaussianos. Assim, dois problemas devem ser solucionados: (i) como determinar a distribuição real do vetor de estados do sistema e (ii) quantos e quais momentos estatísticos devem ser propagados para caracterizar completamente a distribuição de probabilidades do estado do sistema em um dado instante de tempo? O filtro de Kalman estendido (EKF) modifica de maneira simples e direta os conceitos do filtro de Kalman para a estimação de sistemas não lineares. Porém, o EKF pode não apresentar bom desempenho quando aplicado a sistemas fortemente não lineares. Outras abordagens para a estimação dos estados de sistemas não lineares são o filtro de Kalman *unscented* (UKF), filtros de partículas etc (Voss et al., 2004), além dos diversos trabalhos referentes ao projeto de observadores para sistemas não lineares. O UKF, por exemplo, é uma poderosa ferramenta de processamento de sinais que utiliza a transformada *unscented* (Julier et al., 2000) para determinar as propriedades estatísticas do vetor de estados do sistema.

O filtro de Kalman estendido gera uma estimativa subótima do vetor de estados utilizando uma versão linearizada das equações do sistema para propagar as matrizes de covariância do estimador. Para mostrar como o EKF funciona, considere o sistema não linear genérico

$$x(k) = f(x(k-1), u(k-1)) + \xi(k), \quad (4.22)$$

$$y(k) = g(x(k), u(k)) + \nu(k), \quad (4.23)$$

em que $x \in \mathbb{R}^n$, $u \in \mathbb{R}^q$ e $y \in \mathbb{R}^r$. Os vetores de distúrbios gaussianos ξ e ν são definidos como anteriormente.

O estágio de predição do EKF é similar ao estágio correspondente do filtro de Kalman, sendo que agora o modelo não linear original é utilizado para atualizar a predição dos estados. As equações (4.14) e (4.15) tornam-se

$$\hat{x}(k|k-1) = f(\hat{x}(k-1|k-1), u(k-1)), \quad (4.24)$$

$$\hat{y}(k|k-1) = g(\hat{x}(k|k-1), u(k)). \quad (4.25)$$

As equações do EKF para o estágio de assimilação de dados são obtidas substituindo-se

$$A(k-1) = \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{x = \hat{x}(k-1|k-1), u(k-1), 0_{n \times 1}}, \quad (4.26)$$

$$C(k) = \frac{\partial g}{\partial x} \Big|_{x = \hat{x}(k|k-1), u(k), 0_{n \times 1}}, \quad (4.27)$$

nas equações análogas do filtro de Kalman básico.

O filtro de Kalman pode ser adaptado para estimar tanto estados quanto parâmetros. Os parâmetros a serem rastreados são incorporados como novos estados no modelo dinâmico do sistema. Em complemento, deve-se estabelecer uma regra dinâmica para atualizar estes novos estados a cada instante de amostragem. Quando os parâmetros variam lentamente, uma estratégia útil é considerar os valores atuais dos parâmetros iguais aos anteriores; i.e, os parâmetros não são modificados no estágio de predição. Nessa abordagem, os parâmetros serão atualizados no estágio de assimilação de dados via equação (4.20).

Considere, por exemplo, que a matriz $A(k-1)$ na equação (4.10) é dada por

$$A(k-1) = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} \quad (4.28)$$

para um sistema linear com dimensão 2. No intuito de estimar esses parâmetros utilizando o filtro de Kalman, um vetor de estados estendido é definido como

$$x_a(k) = \begin{bmatrix} x_1(k) & x_2(k) & x_3(k) = a_{11} & x_4(k) = a_{12} & x_5(k) = a_{21} & x_6(k) = a_{22} \end{bmatrix}^T \quad (4.29)$$

em que $x_a(k) \in \mathbb{R}^{n+n_\theta}$ e n_θ é o número de parâmetros a ser estimado (4 no exemplo).

A equação (4.10) deve então ser modificada para

$$\begin{aligned} x_1(k) &= x_3(k-1)x_1(k-1) + x_4(k-1)x_2(k-1) + \xi_1(k-1), \\ x_2(k) &= x_5(k-1)x_1(k-1) + x_6(k-1)x_2(k-1) + \xi_2(k-1), \\ x_i(k) &= x_i(k-1) + \xi_i(k-1), \quad i = 1, 2, 3, 4. \end{aligned} \quad (4.30)$$

Um sistema originalmente linear torna-se não linear na estimação simultânea de estados e parâmetros. Portanto, o processamento desse problema aumentado demanda uma extensão não linear do filtro de Kalman básico. Neste trabalho, o filtro de Kalman estendido é utilizado para estimar sinais e parâmetros respiratórios cujos resultados são apresentados nas seções seguintes.

O desempenho da estimação baseada no filtro de Kalman pode ser avaliada por medidas usuais da teoria de estimação como tempo de convergência, polarização, covariância,

eficiência, consistência etc. Veja para uma revisão do tema. Alguns fatores críticos na estimação de estados e parâmetros são, independente da abordagem utilizada:

- incertezas na modelagem e nos parâmetros pré-fixados;
- entradas desconhecidas/não monitoradas e outros tipos de distúrbios não gaussianos;
- restrições associadas à observabilidade do sistema e identificabilidade dos parâmetros.

Para estimar simultaneamente estados e parâmetros, o modelo em espaço de estados aumentado deve ser observável por meio das variáveis monitoradas. Um sistema é observável se e somente se é possível recuperar sua condição inicial a partir das medições de uma ou mais variáveis do sistema. Caso a condição inicial do sistema seja conhecida, as equações dinâmicas do sistema e as entradas determinam o estado do sistema em qualquer instante de tempo subsequente, supondo dinâmica determinística (considere, por exemplo, que as componentes estocásticas da dinâmica estão associadas a perturbações que não alteram a estrutura básica da componente determinística subjacente). O vetor de estados do sistema pode ser dividido em dois subconjuntos, um agrupando os estados acessíveis a partir das variáveis monitoradas e outro relativos aos estados não acessíveis. A determinação dessa divisão é crítica para conduzir qualquer análise ou manipulação do sistema. Por outro lado, é importante destacar que a comprovação da observabilidade não provê nenhuma observação direta sobre como projetar um observador/estimador para recuperar a evolução dos estados do sistema.

Ao contrário de sua contrapartida para sistemas lineares, a análise da observabilidade de sistemas não lineares ainda é um problema em aberto. A seguir, uma definição apresentada em (Boutayeb e Aubry, 1999) é reproduzida para a contextualização do problema. O sistema não linear descrito pelas equações (4.22) e (4.23) é N -local uniformemente observável (em termos de posto) se existe um inteiro $N \geq 1$ tal que (Boutayeb e Aubry, 1999)

$$\text{posto } \frac{\partial}{\partial x} \begin{bmatrix} g(x, u(k)) \\ g(\cdot, u(k+1)) \circ f(x, u(k)) \\ \vdots \\ g(\cdot, u(k+N-1)) \circ f(\cdot, u(k+N-2)) \circ \dots \circ f(x, u(k)) \end{bmatrix} \bigg|_{x=x(k)} = n \quad (4.31)$$

$\forall x(k) \in H$ e N -tuplas de entradas $(u(k), \dots, u(k+N-1)) \in U$ sendo H e U dois subconjuntos compactos de $\mathbb{R}^n$ e $(\mathbb{R}^q)^N$. O símbolo $\circ$ designa a composição de funções.

A observabilidade de um sistema não linear pode ser avaliada de maneira simplificada utilizando-se a versão linearizada de suas equações dinâmicas. Contudo, essa análise é restrita a uma vizinhança do ponto de operação do sistema. A versão linearizado do

sistema não linear original é observável (na vizinhança do ponto de operação) quando a matriz de observabilidade O tem posto pleno de colunas, ou seja

$$O_y(k) = \begin{bmatrix} C(k) & C(k)A(k) & C(k)A(k)^2 & \dots & C(k)A(k)^{n-1} \end{bmatrix}^T, \\ \text{posto}[O_y(k)] = n. \quad (4.32)$$

A e C são as matrizes jacobianas previamente definidas nas equações (4.26) e (4.27). Estas matrizes podem depender dos estados x e das entradas u . Em consequência, a observabilidade do sistema pode se modificar à medida que o sistema evolui sobre o espaço de estado.

Considerando que a observabilidade de um sistema não linear pode variar em função da região visitada no espaço de estados, [Letellier et al. \(2005\)](#) propuseram um índice para quantificar o grau de observabilidade do sistema de acordo com o seu ponto de operação. Esse índice é definido como

$$\delta_y(x, u) = \frac{|\lambda_{\min} [O_y^T O_{y,x}(kT_s)]|}{|\lambda_{\max} [O_y^T O_{y,x}(kT_s)]|}. \quad (4.33)$$

O referido trabalho mostra por meio de exemplos que algumas variáveis de estados podem ser mais apropriadas que outras para derivar modelos globais, inferir propriedades dinâmicas e mesmo guiar o filtro de Kalman na estimação de estados não observados. Outro aspecto a ser destacado que a verificação da observabilidade de um sistema está condicionada à disponibilidade de um modelo matemático para representar sua dinâmica.

A identificabilidade é uma propriedade estatística que indica se um dado parâmetro pode ser inequivocamente determinado por meio de um conjunto de medições. De acordo com [Hengl et al. \(2007\)](#), dois problemas podem comprometer a identificabilidade: (i) a estrutura do modelo é inapropriada para recuperar parâmetros específicos e (ii) a quantidade e qualidade dos dados disponíveis são insuficientes. [Anstett et al. \(2008\)](#), por sua vez, menciona alguns testes para verificar a identificabilidade de parâmetros em sistemas contínuos e discretos controlados. Se o filtro de Kalman é utilizado para estimar parâmetros, a análise da identificabilidade dos referidos parâmetros é transformada na verificação da observabilidade das equações de estados aumentada e de saída. Esse conjunto pode tornar-se não observável caso não haja informação suficiente para estimar estados e parâmetros simultaneamente. Um exemplo dessa limitação é apresentado na seção 4.3

4.2.2 Modelo Dinâmico para a Mecânica Respiratória Durante Suporte Ventilatório

A interação dinâmica entre vazões e pressões no sistema respiratório é governada pela equação do movimento. De acordo com esta equação, a soma das pressões aplicadas ao sistema (na entrada das vias aéreas e pelos músculos respiratórios) deve contrapor as cargas inercial, resistiva e elástica impostas durante cada ciclo respiratório. Essas cargas dependem do estado clínico do paciente, vigília/estado de sono, repouso/exercício etc, o que implica em um custo energético variável. Um indivíduo portador de disfunção respiratória pode não ser capaz de sustentar o trabalho demandado pela respiração e, por esse motivo, pode necessitar de assistência respiratória mecânica.

Durante o suporte ventilatório, a dinâmica respiratória do paciente e a dinâmica do ventilador evoluem de modo acoplado. Essa observação indica que o padrão de ventilação não é mais determinado somente pelas propriedades individuais de cada sistema mas, sim, pelas propriedades globais do sistema acoplado. A dependência de variáveis do paciente com os parâmetros do ventilador é intuitiva. O volume de ar inalado/exalado varia de acordo com o nível de suporte aplicado. Como uma das principais metas da ventilação não invasiva é diminuir o trabalho respiratório executado pelo paciente, é também razoável que o esforço muscular do paciente dependa do nível de suporte e da sincronização entre os ritmos natural e imposto. As propriedades mecânicas do sistema respiratória, por sua vez, dependem do ponto de operação do sistema acoplado.

No modo de ventilação por pressão de suporte, os valores de IPAP e PEEP são previamente ajustados pelo responsável clínico e alternam entre si nas transições inspiração-expiração e vice versa. Como o disparo e a ciclagem do ventilador podem ser controlados pelo paciente, a pressão nas vias aéreas mantida pelo ventilador depende dos esforços do paciente. Além disso, o ventilador não é capaz de manter os níveis de pressão em questão quando o volume inalado pelo paciente ou o vazamento aumentam demasiadamente.

A estrutura mecânica do sistema respiratório é aqui representada por um compartimento flexível cuja dinâmica é descrita por equações matemáticas a parâmetros concentrados assim como em [Avanzolini et al. \(1997\)](#); [Jandre et al. \(2004, 2005, 2008\)](#); [Diong et al. \(2009\)](#). Os parâmetros destas equações devem ser estimados de modo a capturar as propriedades dinâmicas essenciais do sistema original.

Considerando uma estrutura em compartimento único, a equação do movimento é expressa de maneira simplificada como

$$p_{aw}(t) = I\ddot{v}(t) + R\dot{v}(t) + Ev + PEEP + p_{mus}(t), \quad (4.34)$$

em que v é o volume inalado/exalado e $\dot{v}$, $\ddot{v}$ são a vazão (na entrada das vias aéreas do paciente) e sua derivada, respectivamente. I , R e E são, na devida ordem, a inertância, resistência e elastância do sistema respiratório. A pressão p_{aw} é medida na abertura das vias aéreas e p_{mus} quantifica a mobilização da musculatura respiratória.

Os parâmetros I , R , E podem depender dos valores instantâneos de volume, vazão e pressão e, nesse caso, o modelo torna-se variante no tempo. A elastância (e seu recíproco, a complacência C) $E = 1/C$ é dada pela derivada da curva pressão-volume no ponto de operação (para o sistema respiratório completo, englobando as respostas dos pulmões e da parede torácica). A resistência R do sistema respiratório pode ser estimada utilizando a equação de Rohrer: $R = k_1 + k_2|\dot{v}|$. [Bijaoui et al. \(1999\)](#) destaca que a vazão (embora limitada) independe da pressão em eventos de limitação da vazão devidos ao colapso dinâmico das vias aéreas pulmonares. A inertância I é reduzida e desprezada em algumas situações.

Vários trabalhos advogam que a equação 4.34 é uma aproximação útil para estudar aspectos dinâmicos da mecânica respiratória ([Iotti et al., 1995](#); [Avanzolini et al., 1997](#); [Jensen et al., 2001](#); [Jandre et al., 2004](#); [Saatçi e Akan, 2007](#); [Zhao et al., 2009](#); [Polak, 2009](#)). Os modelos multicompartimentos derivados a partir da equação do movimento permitem representar características dos perfis de pressão e vazão no sistema respiratório que não são capturadas pelo modelo em compartimento único. Em contrapartida, a análise e manipulação destes modelos é mais onerosa em termos matemáticos e computacionais. Assim, o modelo utilizado neste trabalho é atraente no aspecto custo-benefício.

O volume $v(t)$ e a vazão $\dot{v}(t)$ são escolhas intuitivas para variáveis de estados na composição de um modelo em espaço de estados a partir da equação 4.34. A vazão somente pode ser medida de modo não invasivo antes do acesso às vias aéreas do paciente. Assim, a vazão paciente deve ser determinada indiretamente subtraindo-se a componente de vazamento da variável mensurada. As pressões p_{aw} e p_{mus} são, nesse caso, entradas exógenas que determinam o retrato de fases do sistema em associação com as características específicas da mecânica respiratória do paciente. Considerando as variáveis medidas e o problema em questão, a equação de saída relaciona a vazão medida no ventilador com os estados e entradas do modelo dinâmico baseado na equação do movimento.

A representação da equação do movimento no espaço de estados é contínua no tempo e deve ser discretizada. O método de Euler explícito é utilizado no intuito de manter as equações discretas tão simples quanto possível. Obviamente, o desempenho deste método depende criticamente do passo de discretização. As equações discretas correspondentes são

$$\begin{aligned} x_1(k) &= x_1(k-1) + T_s x_2(k-1) + \xi_1(k), \\ x_2(k) &= x_2(k-1) + \frac{T_s}{I(k-1)} a(k-1) + \xi_2(k), \\ a(k-1) &= -E(k-1)x_1(k-1) - R(k-1)x_2(k-1) + u_1(k-1) - u_2(k-1), \\ x_3(k) &= x_3(k-1) + \xi_3(k), \end{aligned} \tag{4.35}$$

$$y(k) = Cx = \begin{bmatrix} 0 & 1 & \sqrt{u_1(k)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(k) & x_2(k) & x_3(k) \end{bmatrix}^T + \nu(k). \tag{4.36}$$

Por questão de coesão, considera-se $x_1(k) \equiv x_1(kT_s)$. As variáveis x_1 e x_2 são o volume e vazão referidos ao paciente. $y(t)$ é a vazão realmente medida. As pressões $u_1 = p_{aw}$ e $u_2 = p_{mus}$ são as entradas do modelo e a notação $E(k)$ explicita que este e os demais parâmetros podem variar ao longo do tempo. As incertezas relacionadas à dinâmica, ξ , e à equação de observação, ν , são supostas gaussianas com média zero e covariâncias Q e R , respectivamente.

O vazamento é suposto variar diretamente proporcional à raiz quadrada da pressão na máscara ajustada no rosto do paciente. Essa relação estática baseia-se na hipótese de escoamento turbulento entre a máscara e a atmosfera. As componentes intencional e não intencional do vazamento são agrupadas em um único fator. $x_3(k)$ é a condutância de vazamento.

Nesse modelo, o paciente é um sistema passivo. Sua dinâmica é forçada (de maneira unidirecional) pela pressão imposta na saída do ventilador e pelo esforço muscular mas não existe interação entre paciente e ventilador. Em outros termos, a retroalimentação da dinâmica do paciente no desempenho do ventilador foi desconsiderada. Embora o ventilador possa ser visto como uma fonte de pressão externa, mudanças no volume e na vazão paciente podem estar associadas a modificações observadas na pressão por ele suprida. Da mesma maneira, o perfil de esforço respiratório do paciente também pode ser influenciado por mudanças no volume e na vazão ventilatória.

De fato, a estimação é processada em batelada (ou *off-line*). A pressão nas vias aéreas é, portanto, um sinal armazenado na memória e seu perfil sem a influência do paciente não é conhecido. A interação entre os sistemas poderia (possivelmente) ser descrita por mudanças apropriadas nos modelos. Entretanto, o problema de estimação torna-se mais difícil quando os modelos são mais complexos e a informação disponível limitada. Assim sendo, em um primeiro momento, optou-se por simplificar o modelo para que a estimação seja factível. Pelo ponto de vista da sincronização de sistemas dinâmicos, um ventilador em modo de suporte exclusivamente espontâneo (sem frequência de segurança) não é um oscilador autotantido pois ele não oscila quando desacoplado do paciente. Logo, acredita-se que o modelo aqui utilizado representa bem a configuração do problema em estudo.

Os parâmetros do modelo não são conhecidos *a priori* e podem variar mesmo dentro de um ciclo respiratório. Conforme mencionado na seção 4.2.1, o EKF permite estimar simultaneamente estados e parâmetros agrupando-os em vetor de estados estendido. A dinâmica dos parâmetros é modelada como um processo estocástico do tipo passeio aleatório (ou *random walk*). As novas equações dinâmicas são anexados ao modelo anterior, compondo um modelo aumentado. O vetor de estados aumentado evolui em um espaço com dimensão $\mathbb{R}^{n+n_\theta}$, sendo n a dimensão do modelo original e n_θ o número de parâmetros a ser estimado. É importante destacar que o novo modelo será não observável caso não haja informação suficiente (via medições e restrições nos estados) para recuperar simultaneamente estados e parâmetros. Nesse caso, estratégias alternativas devem ser

empregadas para escolher valores apropriados de parâmetros antes do processamento dos sinais pelo filtro de Kalman. Essas questões são comentadas em detalhes na seção 4.3.

$$\begin{aligned}
 x_1(k) &= x_1(k-1) + T_s x_2(k-1) + \xi_1(k), \\
 x_2(k) &= x_2(k-1) + \frac{T_s}{I} a(k-1) + \xi_2(k), \\
 a(k-1) &= -x_3(k-1)x_1(k-1) - x_4(k-1)x_2(k-1) + u_1(k-1) - u_2(k-1), \\
 x_3(k) &= x_3(k-1) + \xi_3(k), \\
 x_4(k) &= x_4(k-1) + \xi_4(k), \\
 x_5(k) &= x_5(k-1) + \xi_5(k),
 \end{aligned} \tag{4.37}$$

$$y(k) = Cx = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & \sqrt{u_1(k)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(k) & x_2(k) & x_3(k) & x_4(k) & x_5(k) \end{bmatrix}^T + \nu(k). \tag{4.38}$$

O estado x_3 descreve a variação temporal da elastância enquanto que x_4 e x_5 fazem o mesmo para a resistência do sistema respiratório e a condutância de vazamento, respectivamente. A inertância I não é estimada recursivamente mas mantida constante em um valor previamente selecionado. Esse parâmetro está localizado no denominador do segundo membro da equação 4.37 e seu valor reduzido poderia gerar instabilidade numérica durante o processamento. A influência do valor escolhido para I deve ser verificada em uma análise de sensibilidade.

Um modelo mais simples é obtido desconsiderando a carga inercial na equação do movimento. O único estado propriamente dito do modelo assim obtido é o volume de ar disponibilizado ao paciente, como pode ser visto na equação (4.39).

$$\begin{aligned}
 a(k-1) &= -x_2(k-1)x_1(k-1) + u_1(k-1) - u_2(k-1), \\
 x_1(k) &= x_1(k-1) + \frac{T_s}{x_3(k-1)} a(k-1) + \xi_1(k), \\
 x_2(k) &= x_2(k-1) + \xi_2(k), \\
 x_3(k) &= x_3(k-1) + \xi_3(k), \\
 x_4(k) &= x_4(k-1) + \xi_4(k),
 \end{aligned} \tag{4.39}$$

$$y(k) = \frac{1}{x_3(k-1)} a(k-1) + x_4(k) \sqrt{u_1(k)} + \nu(k). \tag{4.40}$$

As variáveis x_2 , x_3 e x_4 designam a elastância, resistência e condutância de vazamento, respectivamente. A equação de saída foi obtida dividindo-se a vazão medida em duas componentes, uma efetivamente disponibilizada ao paciente e a outra associada ao vazamento. A vazão paciente é determinada pela primeira equação de estado do modelo enquanto que o vazamento é suposto depender da raiz quadrada da pressão medida. A soma dessas duas contribuições compõe a equação 4.40. A equação de estados 4.39, em

sua versão contínua no tempo, é similar àquela utilizada em [Hotchkiss et al. \(2001\)](#) para investigar a instabilidade ventilatória associada com o vazamento pela máscara.

4.2.3 Sinais Experimentais

Os sinais experimentais aqui investigados foram coletados e analisados anteriormente por [Rabarimanantsoa-Jamous \(2008\)](#) em um enfoque diferente. Em um estudo de natureza observacional², um conjunto de 35 pacientes (24 homens e 11 mulheres) com insuficiência respiratória crônica foram monitorados durante suporte ventilatório noturno no Laboratório de Sono do Serviço de Pneumologia e Cuidados Intensivos do Hospital de Bois-Guillaume em Rouen, França. Desse universo, 15 pacientes eram portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 20 da síndrome de hipoventilação por obesidade (SHO). Além disso, 83% deles tem também a síndrome da apneia do sono. Todos esses pacientes possuem histórico de ventilação a longo curso em casa e estavam estáveis em termos de gasometria do sangue arterial no momento do estudo. No Apêndice A, a Tabela A.1 as características demográficas e clínicas individuais de cada paciente e a Tabela A.2 indica os respectivos ajustes do ventilador, o tipo de máscara utilizada pelo paciente e a vazão de oxigênio complementar, quando for o caso.

Os pacientes receberam suporte ventilatório não invasivo utilizando um ventilador VPAP III STA³ no modo ventilação espontânea com auxílio inspiratório sem frequência de segurança⁴. As máscaras facial (11) e nasal (24) foram levadas de casa pelo paciente. Os parâmetros do ventilador reproduzem, na medida do possível, os ajustes habituais utilizados pelos pacientes em casa.

Um aumento de $2,5 \text{ l.min}^{-1}$ na vazão em um intervalo de 20 ms (equivalente a uma inclinação de $2,0833 \text{ l.s}^{-2}$) disparava o ciclo ventilatório. A insuflação mecânica era terminada quando a vazão caía abaixo de 67% de seu valor máximo no ciclo. Os níveis de suporte variaram entre 10 e 29,6 cm H₂O para a IPAP⁵ e de 2 a 13,2 cm H₂O para a PEEP.

Uma série de sinais fisiológicos foi monitorada via polissonógrafo modelo CID102L8D⁶. As variáveis monitoradas dividem-se em três grupos:

- variáveis neurológicas: quatro canais de eletroencefalograma (EEG, C4-A2 e C3-A1), eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG) da musculatura do queixo e das pernas (tíbias);

² Estudos dessa natureza não demandam intervenções ou interferências no cuidado dos pacientes. Em complemento, o investigador responsável pelo experimento é totalmente independente da equipe clínica que cuida do paciente.

³ ResMed, Austrália.

⁴ A frequência de segurança não foi utilizada para garantir que os ciclos ventilatórios fossem disparados pelo paciente e não pela máquina.

⁵ Valor medido na máscara para compensar a perda de carga devida ao filtro antibacteriano.

⁶ CIDELEC, França.

- variáveis ventilatórias: pressão na máscara, vazão na entrada da máscara, movimento torácico-abdominal, saturação de oxigênio e, em alguns casos, pressão esofágica;
- outras variáveis: posição do paciente e actimetria, sons.

Uma parte das variáveis monitoradas foram utilizados para codificar a evolução temporal dos estágios de sono de acordo com (Rechtschaffen e Kales, 1968). O perfil correspondente, denominado hipnograma, é analisado no capítulo 6 utilizando técnicas de processamento não linear de sinais.

Os movimentos induzidos pela respiração foram monitorados por faixas elásticas torácica e abdominal. A composição dos dois sinais permite acessar indiretamente o volume respiratório. Entretanto, essas medidas podem ficar comprometidas se as faixas elásticas deslizarem pela superfície do corpo. A pressão na máscara e vazão no circuito respiratório foram medidas por meio de sensores internos ao polissonógrafo. A pressão esofágica foi monitorada apenas para alguns pacientes (15 em 35).

Os sinais de pressão na máscara e vazão no circuito ventilatório foram amostrados e digitalizados a uma frequência de 128 Hz pelo próprio sistema CIDELEC. Eles foram aqui processados em sua frequência de amostragem original. O único pré-processamento empregado na análise a seguir foi uma ocasional filtragem para extrair componentes de baixa frequência ou suavizar os sinais.

A polissonografia em noite completa gera séries temporais longas com cerca de 3 milhões de amostras. Os sinais respiratórios incluem uma série de eventos como apneias central/obstrutiva, hipopneias, respiração periódica e assincronismos paciente-ventilador. Esses eventos podem dificultar a estimação do vazamento utilizando abordagens tradicionais.

4.3 Resultados

A Figura 4.7 mostra trechos das séries temporais de vazão (medida na saída do ventilador) e pressão (na máscara) coletadas durante a ventilação não invasiva de um paciente portador de SHO⁷. As pressões IPAP e PEEP foram pré-ajustadas em 20 e 7 cm H₂O, respectivamente. Na figura, é possível observar um decréscimo das pressões de suporte, com um correspondente aumento da vazão, devido ao aumento do vazamento. De acordo com Rabarimanantsoa-Jamous (2008), os registros em noite completa deste paciente apresentam uma elevada incidência de ciclos ventilatórios não disparados (47,6%) e ciclos fora de fase (41,6%). Um padrão de assincronismos é destacado ao lado direito da Figura 4.8

⁷ Paciente do sexo masculino, 76 anos de idade, índice de massa corporal (IMC) 50 kg.m², síndrome de apneia do sono. Ele utilizava máscara facial e os ajustes do ventilador foram: tempo de pressurização $T_{pr} = 250$ ms, máximo tempo inspiratório $T_{i,max} = 2,3$ s, 3 l.m⁻¹ de oxigênio suplementar (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008).

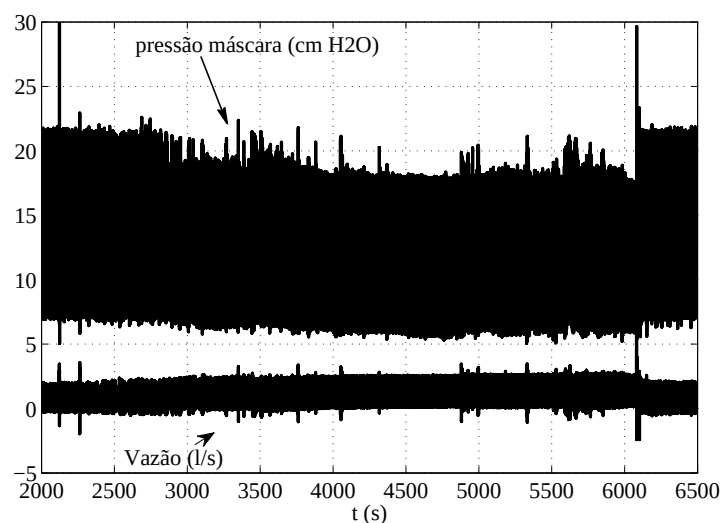


Figura 4.7: Segmentos das séries temporais de vazão e pressão registradas para um paciente diagnosticado com SHO. Veja o texto para maiores detalhes.

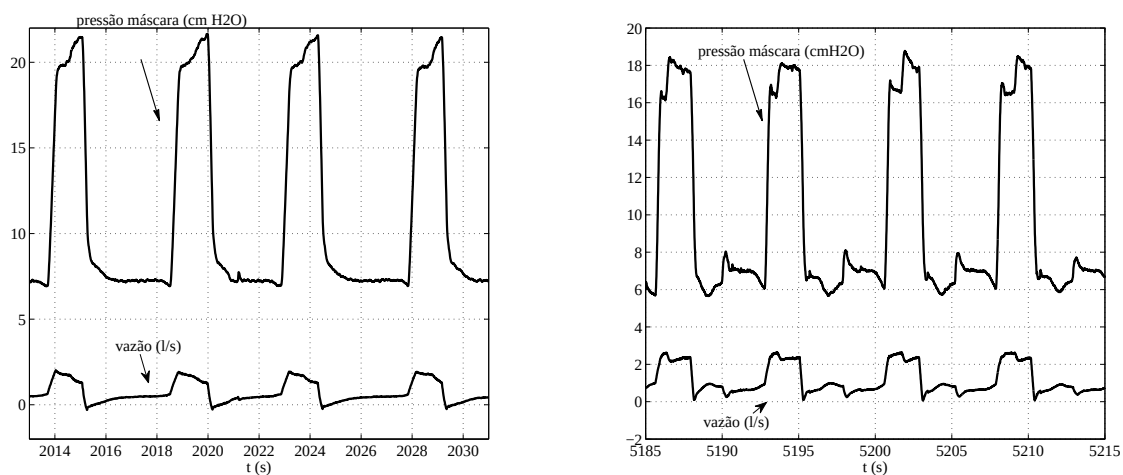


Figura 4.8: Um detalhe dos sinais previamente apresentados na Figura 4.7 são vistos à esquerda. Do outro lado, observa-se uma sequência alternada de ciclos não disparados e ciclos fora de fase durante a interação do ritmo natural do paciente com o imposto pelo ventilador.

Como a pressão muscular é usualmente monitorada de modo invasivo (utilizando um cateter esofágico, por exemplo), ela é aqui tratada como uma entrada desconhecida para a dinâmica ventilatória. Uma estratégia para lidar com essa lacuna é assumir que a pressão muscular é desprezível em relação aos valores da pressão de suporte. Isso pode ser factível quando o suporte ventilatório está bem ajustado. Nesse caso, o ventilador assume uma parcela significativa do trabalho respiratório e a musculatura do paciente é descarregada (Iotti et al., 1995).

O filtro de Kalman permite incluir modelos mais elaborados para o ruído. Conside-

rando a natureza da dinâmica ventilatória, é mais razoável que o ruído de processo seja colorido e não branco (Khuo, 2000). Porém, a determinação de um modelo mais apropriado é inviável e optou-se por utilizar uma simplificação. É importante estar ciente que, em determinadas circunstâncias, a inadequação do modelo de ruído pode se refletir sobre as estimativas do filtro.

Os resultados seguintes demonstram o potencial do EKF na estimação de sinais e parâmetros respiratórios. O filtro foi inicializado com $x(0) = [0,2 \ y(1) \ 10 \ 10 \ 0,1]^T$ e $P(0) = 1 \times 10^5 I_5$, em que I_5 é a matriz identidade de ordem 5. As matrizes covariância do ruído dinâmico e de observação foram escolhidas como $Q = 0,1 I_5$ and $R = 0,05$, respectivamente.

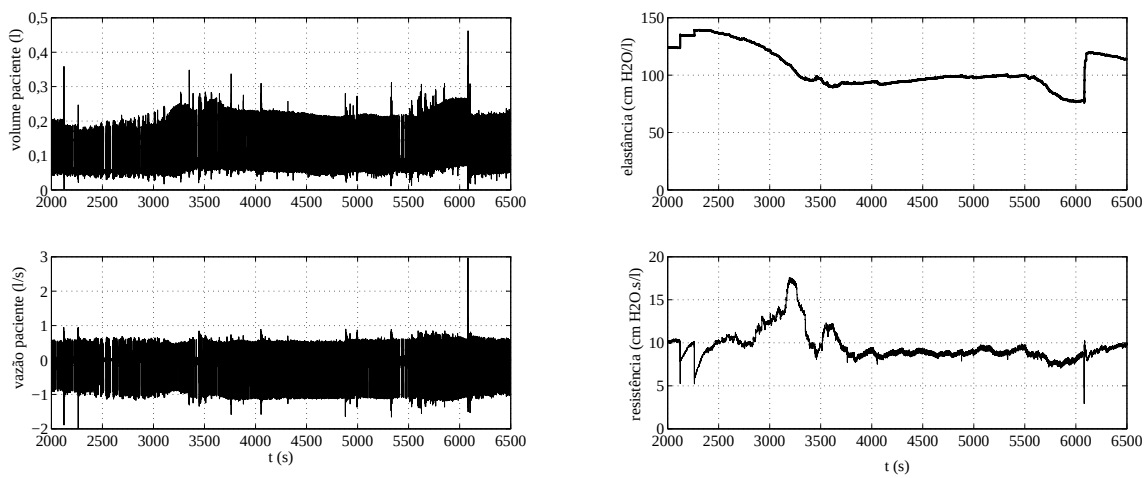


Figura 4.9: Volume (em l) e vazão (l/s) paciente estimados pelo filtro de Kalman estendido. Os parâmetros da mecânica respiratória são supostos desconhecidos *a priori* e estimados simultaneamente com os estados do modelo. Os resultados são vistos à direita. As correspondentes unidades são cm H₂O/l para a elastância e cm H₂O.s/l para a resistência. A inertância foi mantida fixa em $I = 0,1 \text{ cm H}_2\text{O.s}^2.\text{l}^{-1}$

Tal como destacado na Figura 4.9, o volume referido ao paciente permanece limitado mesmo quando estimado por um longo tempo.

A estimativa da resistência do sistema respiratório permanece em torno de 10 cm H₂O.s/l e não ultrapassa 18 cm H₂O.s/l. Esse perfil é fisiologicamente factível mas isso não assegura que ele corresponde à realidade. Por outro lado, a variação da elastância é menos razoável pois ela se estende por uma longa faixa de valores (de 10 a 145 cm H₂O/l em um período anterior ao mostrado na figura) e varia de forma abrupta próximo ao final do registro. O volume referido ao paciente aumenta logo após $t = 3100 \text{ s}$, quando a elastância decresce, e mantém-se aproximadamente constante na sequência. Nessa transição, o filtro parece não ser capaz de discriminar apropriadamente contribuições do volume paciente, variações de elastância e do vazamento.

8 No primeiro estudo, a convergência do filtro depende da inicialização do vetor de estados.

Uma correta estimação de estados e parâmetros está condicionada à observabilidade do sistema, conforme mencionado na seção 4.2.1. A observabilidade é aqui verificada em torno do ponto de operação do sistema empregando a versão linearizada do modelo composto pelas equações (4.37) e (4.38). As matrizes A (veja equação 4.26) e C (equação 4.27) a serem utilizadas em 4.32 são

$$A = \begin{bmatrix} 1 & T_s & 0 & 1 & 0 \\ k x_3(k) & 1 + k x_4(k) & k x_1(k) & k x_2(k) & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad (4.41)$$

$$C = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & \sqrt{u_1(k)} \end{bmatrix} \quad (4.42)$$

sendo $k = -T_s/I$.

A matriz A depende dos estados (x_1, x_2) e parâmetros (x_3, x_4) do modelo. C é função da pressão na máscara (entrada do modelo). Ambas as matrizes devem ser avaliadas sobre o retrato de fases do sistema no espaço de estados aumentado. Assim, a observabilidade pode variar de acordo com o ponto de operação do sistema respiratório (Letellier et al., 2005).

Dois aspectos devem ser cuidadosamente avaliados em relação ao problema da observabilidade. Inicialmente, o modelo utilizado na filtragem de Kalman é uma aproximação da interação entre variáveis mecânicas do sistema respiratório. Assim, a matriz A é uma aproximação local da dinâmica representada pelo modelo mas não necessariamente da dinâmica real. Em complemento, para avaliar a matriz de observabilidade sobre a trajetória dos estados e parâmetros, elas devem ser conhecidas *a priori*, o que não se verifica aqui. De fato, essas trajetórias podem ser estimadas utilizando o EKF se o (A, C) é localmente observável. Uma opção para tratar esse dilema é utilizar a estratégia de *prova por contradição*.

Considerando as estimativas exibidas na Figura 4.9, o posto da matriz de observabilidade é igual a 3, independente do ponto de operação. A dimensão do vetor de estados aumentado é 5 e, portanto, a dinâmica não é completamente observável nessa configuração. O óbvio passo seguinte é checar se o problema se tornará observável caso a dimensão do vetor de estados seja diminuída para 3. Para tanto, valores fixos foram escolhidos para $[I, E, R]$ e três variáveis estimadas: volume paciente, vazão paciente e condutância de vazamento. As Figuras 4.10 e 4.11 apresentam os resultados obtidos com $I = 0,1 \text{ cm H}_2\text{O.s.l}^{-1}$, $E = 20 \text{ cm H}_2\text{O.l}^{-1}$ e $R = 8 \text{ cm H}_2\text{O.s.l}^{-1}$. Os valores de E e R foram determinados pelo método dos mínimos quadrados a partir dos sinais p_{aw} e de vazão paciente em uma janela de dados sem assincronismos. Para tanto, o vazamento foi estimado pela equação 4.9 pois as premissas do método Berthon-Jones (2010) são razoáveis quando a

ventilação é regular.

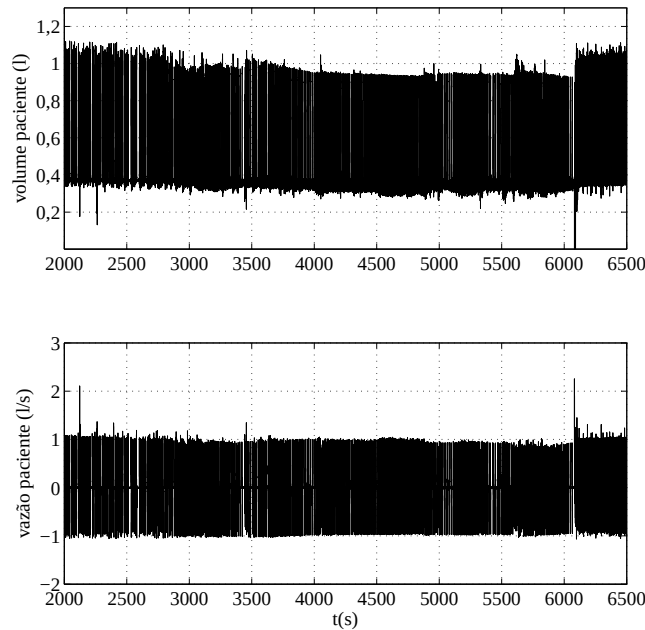


Figura 4.10: Volume e vazão paciente estimados fixando $I = 0,1 \text{ cm H}_2\text{O.s}^2.\text{l}^{-1}$, $E = 20 \text{ cm H}_2\text{O.l}^{-1}$ e $R = 8 \text{ cm H}_2\text{O.s.l}^{-1}$ em um modelo de segunda ordem para a mecânica respiratória.

Com os parâmetros fixos, a linha de base do sinal de volume permanece mais estável e maiores volumes máximos são obtidos. Esses resultados não podem ser diretamente comparados com aqueles apresentados na Figura 4.9 devido às diferenças nos parâmetros. As constantes de tempo inspiratória e expiratória são idênticas pois tanto a resistência quanto a elastância não variam dentro do ciclo respiratório. Outra observação digna de nota é a diferença entre as máximas vazões (referidas ao paciente) no início da inspiração e expiração. O posto da matriz de observabilidade se mantém em 3. Na verdade, um dos valores singulares da matriz é bem menor que os demais conforme refletido pela amplitude do índice de observabilidade (não mostrado aqui).

O lado direito da Figura 4.11 mostra variáveis estimadas em uma janela de dados repleta de assincronismos entre paciente e ventilador. Nesse caso, o critério para a ciclagem do ventilador não é verificado e a insuflação mecânica é terminada por atingir o $T_{i,max}$ (2,3 s após o início da insuflação). Durante a subsequente expiração mecânica, o paciente tenta iniciar outro ciclo ventilatório mas seu esforço é ineficaz. Estes esforços inefetivos podem ser reconhecidos por consecutivas inversões do sentido da estimativa de vazão paciente, as quais são apontadas por setas na figura.

A Figura 4.12 permite comparar duas diferentes estimativas para a condutância de vazamento. A estimativa dita alternativa (baseada no método proposto por Berthon-Jones (2010)) acompanha a estimativa pelo EKF como uma componente de baixa frequência. A

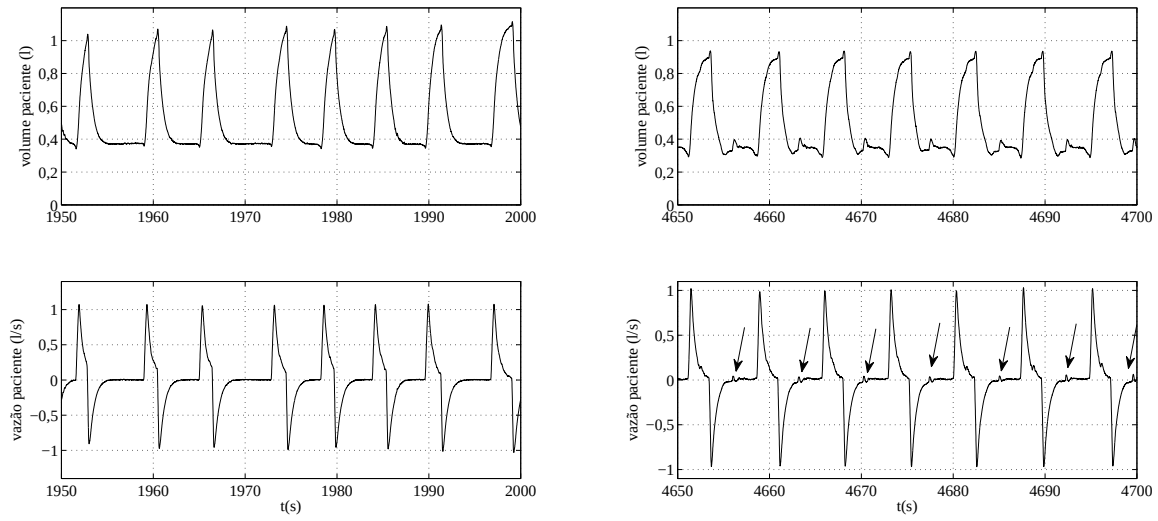


Figura 4.11: Detalhe da Figura 4.10 para avaliar a estimação das variáveis respiratórias referidas ao paciente em janelas de dados sem assincronismos, à esquerda, e com uma sequência cíclica de assincronismos.

estimativa alternativa não captura variações intraciclo do vazamento. O filtro de Kalman permite, ao menos teoricamente, reproduzir o perfil dessas variações intraciclo.

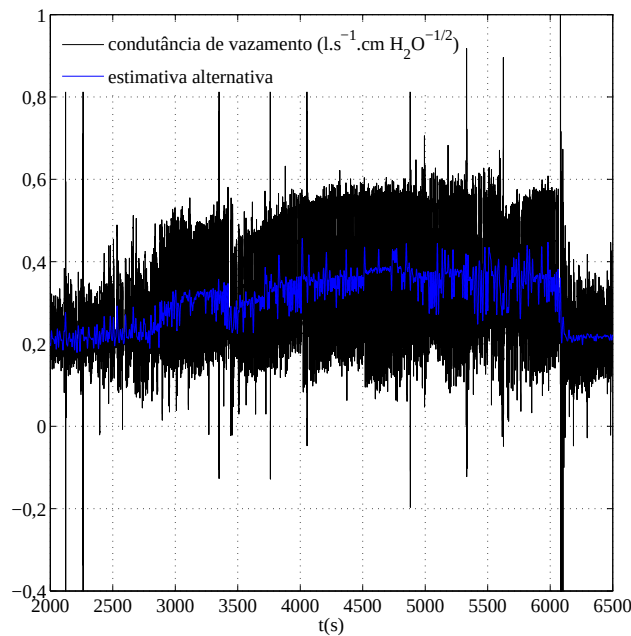


Figura 4.12: Comparação entre a estimação da condutância de vazamento utilizando a filtragem de Kalman e a metodologia proposta [Berthon-Jones \(2010\)](#) (aqui denominada estimativa alternativa).

A estimativa dos sinais respiratórios utilizando a abordagem aqui apresentada não

Tabela 4.1: Média e variância da diferença entre as estimativas de volume paciente referentes a dois conjuntos de parâmetros distintos no modelo incorporado ao filtro de Kalman para a estimação do vazamento. Os parâmetros de referência são $I = 0,1 \text{ cm H}_2\text{O.s}^2.\text{l}^{-1}$, $E = 20 \text{ cm H}_2\text{O.l}^{-1}$ e $R = 8 \text{ cm H}_2\text{O.s.l}^{-1}$.

Parâmetro modificado	Média	Variância
$R = 8,8 \text{ cm H}_2\text{O.s.l}^{-1}$	-3.4635×10^{-4}	8.8360×10^{-5}
$R = 7,2 \text{ cm H}_2\text{O.s.l}^{-1}$	4.1245×10^{-4}	1.0000×10^{-4}
$E = 22 \text{ cm H}_2\text{O.l}^{-1}$	-0.0460	2.9929×10^{-4}
$E = 18 \text{ cm H}_2\text{O.l}^{-1}$	0.0562	4.1616×10^{-4}
$I = 0.11 \text{ cm H}_2\text{O.s}^2.\text{l}^{-1}$	-4.4678×10^{-5}	1.1231×10^{-7}
$I = 0.09 \text{ cm H}_2\text{O.s}^2.\text{l}^{-1}$	5.1317×10^{-5}	1.1608×10^{-7}

assegura uma relação estática entre o vazamento (em l/s) e a pressão na máscara. De fato, a relação entre essas variáveis é determinada pela condutância de vazamento, a qual varia em cada ciclo respiratório.

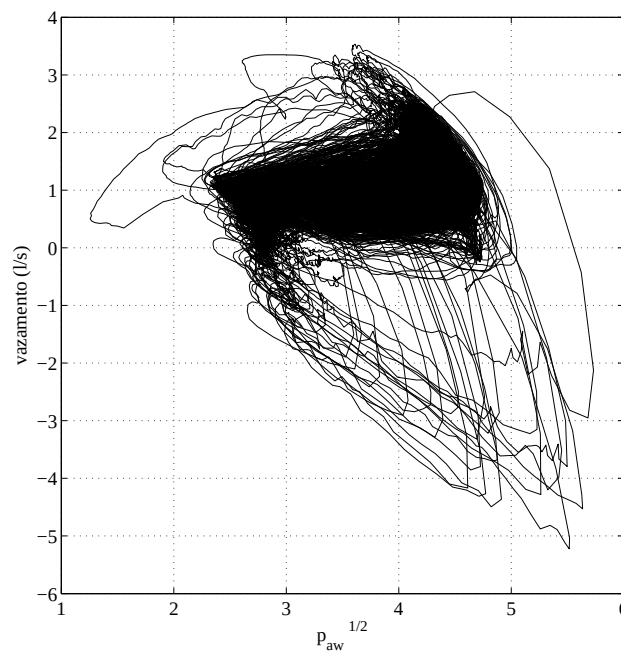


Figura 4.13: Característica $\sqrt{p_{aw}} \times \text{vazamento}$ (em l/s).

No intuito de avaliar a sensibilidade do estimador, os três parâmetros do modelo para a mecânica respiratória são variados em 10% para mais e para menos, um a cada vez. A influência de cada modificação é quantificada pela média e variância da diferença entre as estimativas de volume paciente referentes aos parâmetros de referência e a cada novo conjunto de parâmetros. Os resultados estão sintetizados na Tabela 4.1.

O volume e a vazão paciente também foram estimados utilizando um modelo de pri-

Tabela 4.2: Média e variância da diferença entre estimativas obtidas a partir da filtragem de Kalman com modelos de primeira e de segunda ordem para representar a interação dinâmica entre variáveis mecânicas do sistema respiratório ($diff_{var}(t) = var_{2^{a}ordem} - var_{1^{a}ordem}$).

Variável (var)	Média	Variância
Volume	$-8,8142 \times 10^{-4}$	$1,0588 \times 10^{-5}$
Condutância de vazamento	-8.9711×10^{-4}	1.4546×10^{-5}

meira ordem para a interação dinâmica entre as variáveis da mecânica respiratória. Os resultados são quase idênticos aos obtidos com um modelo de segunda ordem conforme pode ser visto na Figura 4.14. A quantificação da diferença (pela média e variância) entre estimativas correspondentes é mostrada na Tabela 4.2.

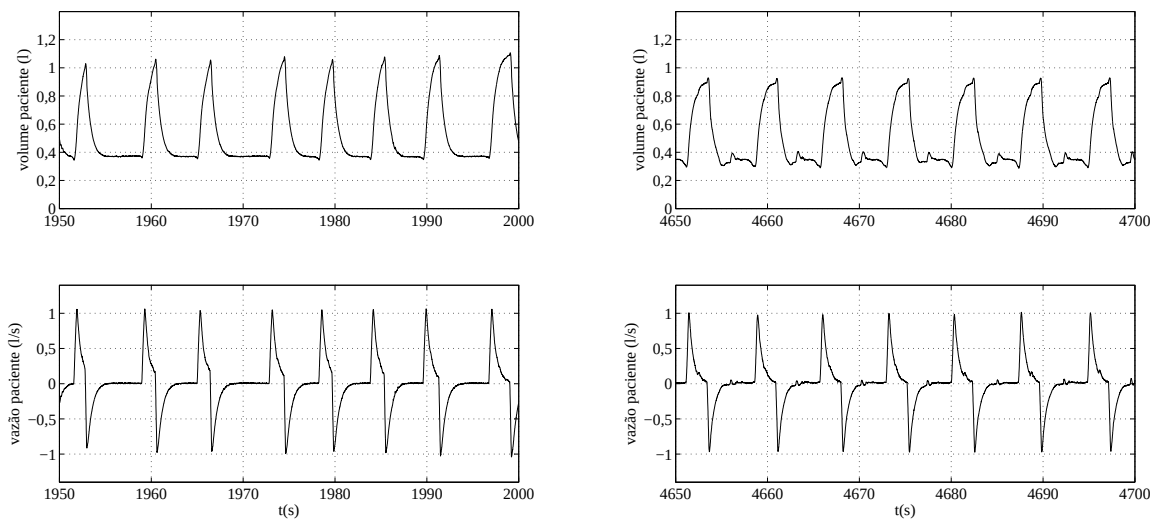


Figura 4.14: Volume e da vazão paciente estimados utilizando um modelo de primeira ordem no estágio de predição do filtro de Kalman estendido. A figura mostra os resultados em um janela de dados sem assincronismos (à esquerda) e com uma sequência de ciclos não disparados e fora de fase (à direita). Essas janelas de dados são as mesmas visualizadas nas Figuras 4.11.

Os resultados anteriores estão focados em único paciente para destacar a análise de especificidades da estimação de sinais e parâmetros respiratórios pela filtragem de Kalman.

A elastância e resistência do sistema respiratório também foram estimadas por meio da metodologia apresentada em Avanzolini et al. (1997). A vazão paciente foi determinada após estimar o vazamento pelo método Berthon-Jones (2010). Em seguida, o volume é obtido por integração numérica da vazão (sem *reset* do integrador). Os parâmetros são estimados pelo algoritmo AUDI recursivo (Niu et al., 1994; Clarke, 1996) e a utilização de diferentes estruturas para o modelo permite avaliar a dependência destes parâmetros em

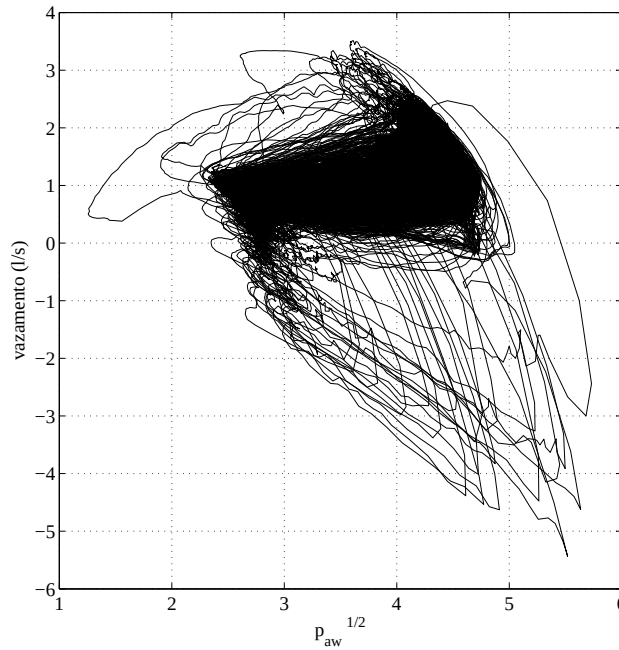


Figura 4.15: Característica $\sqrt{p_{aw}} \times$ vazamento (em vazão) referente à estimação com modelo de primeira ordem para a mecânica respiratória.

relação ao volume e à vazão. A estrutura do modelo (derivado da equação do movimento 4.34) é

$$p_{aw}(k) - p_{mus}(k) = R(k)q(k) + E(k)v(k) + p_0, \quad (4.43)$$

em que q e v são a vazão e volume referidos ao paciente, respectivamente. O fator de esquecimento $\beta = 0,9983$ foi escolhido de modo que a memória do estimador seja igual à duração média do ciclo respiratório. Os resultados são mostrados nas Figuras 4.16 e 4.17.

A Figura 4.16 mostra que o sinal de volume (obtido por integração numérica da vazão paciente) torna-se negativo e decresce de modo significativo após $t \cong 3000$ s. Essa observação indica que o vazamento não foi estimado corretamente.

O valor absoluto da estimativa de elastância ficou comprometido pela incorreção no sinal de volume. A estimativa da resistência é similar (em ordem de grandeza) à estimativa pelo EKF. A variabilidade das estimativas aumentou em demasia tanto quando o fator de esquecimento diminuiu quanto acrescentou-se o regressor $q(k)^2$ para a estimar a resistência e os regressores $[v(k)^2 \ v(k)^3]$ para a elastância. Nesses casos, as estimativas não são confiáveis.

Estes resultados não podem ser diretamente comparados com as estimativas do filtro de Kalman pois as abordagens são conceitualmente distintas. Na verdade, a tentativa de tratar a estimação das variáveis relativas à mecânica respiratória no escopo da teoria de estimação advém da ideia de avaliar a possibilidade de incluir todas as grandezas de interesse em uma abordagem automática unificada.

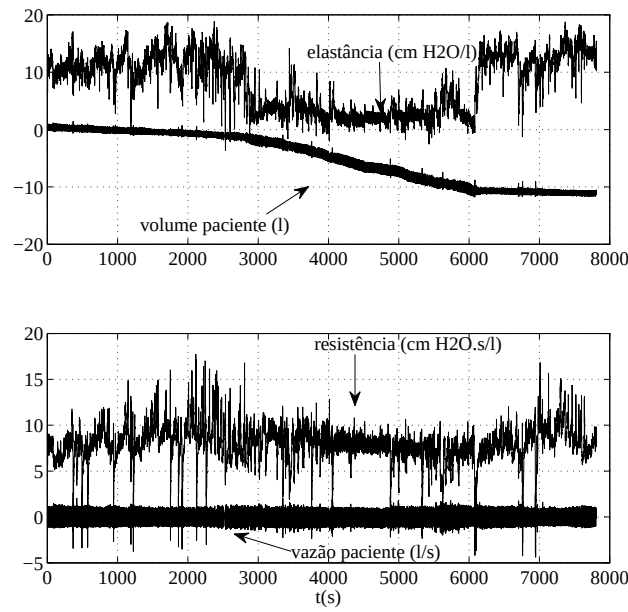


Figura 4.16: Estimativas da elastância e da resistência do sistema respiratório conforme [Avanzolini et al. \(1997\)](#).

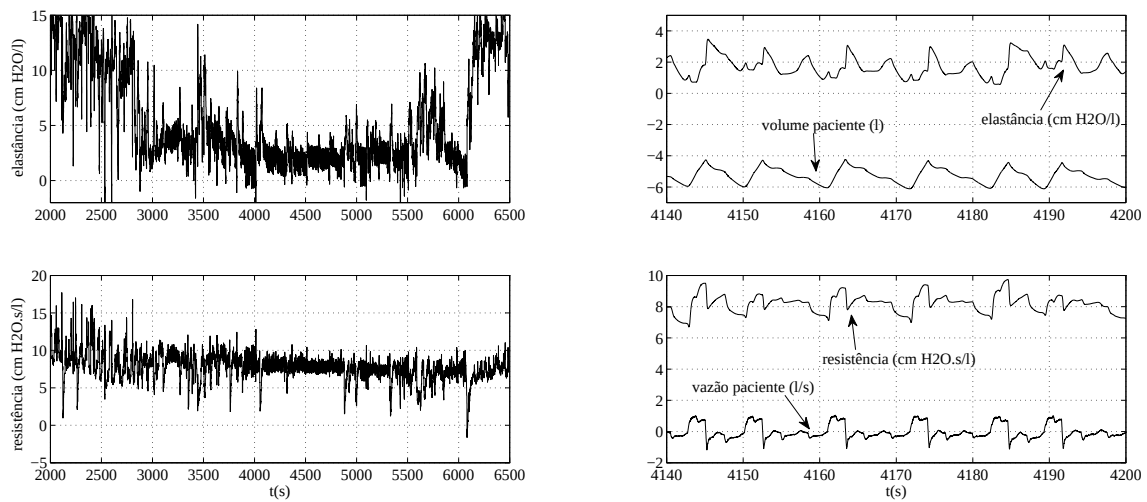


Figura 4.17: Estimativas da elastância e da resistência do sistema respiratório utilizando versão recursiva do algoritmo de mínimos quadrados ortogonais AUDI. O volume e vazão paciente foram determinados subtraindo-se o vazamento da vazão medida. A figura à direita mostra um detalhe das estimativas em conjunto com os sinais de volume (elastância) e vazão (resistência). Essa estratégia permite avaliar a variação das estimativas dentro de um ciclo respiratório.

4.4 Considerações Finais

As equações de estado e saída da seção 4.2.2 compõem um modelo para a mecânica respiratória. Além da simplificação de tratar o sistema respiratório como compartimento único, esses modelos não reproduzem certas características dinâmicas observadas nos sinais ventilatórios. O decréscimo da pressão na máscara antes do disparo do ventilador não é capturado pois o sinal de pressão muscular não está disponível. Os modelos também não permitem ajustar distintas constantes de tempo para a inspiração e expiração. As dinâmicas não explicadas pelo modelo aparecem como inovações no estágio de assimilação de dados do filtro de Kalman e forçam o reajuste da estimativa dos estados. Portanto, o filtro de Kalman consegue lidar com dinâmicas não modeladas, ao menos em teoria.

Os sinais de pressão e vazão monitorados permitem identificar um modelo dinâmico para a mecânica respiratória, conforme descrito no capítulo 5). [Charleston e Azimi-Sadjadi \(1996\)](#) utilizam um modelo identificado e o filtro de Kalman para eliminar sons cardíacos em um sinal registrado para o estudo de sons respiratórios. Um trecho do sinal sem artefatos foi selecionado para treinar um modelo autoregressivo que descrevesse a dinâmica subjacente aos sons respiratórios. Em seguida, este modelo foi reescrito como equação de estados na forma companheira. A equação de medição estabelece que o som medido é a composição dos sons respiratórios e da interferência. Na presente investigação, o volume paciente deve ser uma das variáveis de estado do modelo para a mecânica respiratória. Contudo, um registro dessa variável não está previamente disponível para identificar o modelo. Na verdade, a filtragem de Kalman pretende justamente estimar a evolução temporal do volume paciente, entre outros sinais. Em um futuro trabalho, seria interessante verificar se é possível modificar a representação da dinâmica de modo que um modelo identificado a partir das variáveis disponíveis possibilitem recuperar o volume e a vazão paciente via estimação de estados.

Um próximo passo na estimação dos sinais e parâmetros respiratórios é utilizar relações conhecidas entre as variáveis do processo. Essas relações podem ser incluídas explicitamente nas equações de estado ou como restrições para as estimativas dos estados ([Teixeira et al., 2010](#)). Alguns exemplos de relações interessantes nesse sentido são a equação de Rohrer ([Gaio e Melo, 2007](#)) (a qual relaciona a resistência respiratória com a vazão paciente) e aproximações sigmoidais para as curvas (estática e dinâmica) volume-pressão.

A pressão associada ao esforço muscular do paciente foi considerada desprezível em relação aos valores da pressão de suporte. Essa simplificação foi necessária pois pretende-se utilizar apenas sinais acessíveis de modo não invasivo para alimentar o filtro de Kalman estendido. Conforme mencionado anteriormente, essa consideração é embasada pela premissa de que, durante o suporte ventilatório, o ventilador assume uma parcela significativa do trabalho respiratório, aliviando a musculatura do paciente ([Iotti et al., 1995](#)). A validade daquela premissa para o presente estudo não foi verificada justamente pela indisponibilidade de medições confiáveis da grandeza para todos os pacientes.

A influência da pressão muscular é vital durante a inspiração pois a expiração é (em

condições normais) um fenômeno passivo. Nesse contexto, [Mulqueeny et al. \(2010\)](#) estimam os parâmetros da mecânica respiratória utilizando somente a parte expiratória dos sinais de pressão e vazão⁹. Esse cuidado pode ser comprometido por dois fatores: (i) pacientes com disfunções respiratórias podem mobilizar a musculatura expiratória para, por exemplo, garantir que o sistema respiratório retorne ao ponto de equilíbrio mecânico no final da expiração, e (ii) assincronia paciente-ventilador com a sobreposição da inspiração neural com a expiração mecânica.

[Iotti et al. \(1995\)](#) utilizam a denominação *near-relaxation* para designar a assistência ventilatória por elevadas pressões de suporte no intuito de garantir o relaxamento da musculatura respiratória do paciente sem drogas. Na monitoração dos pacientes em [Rabarimanantsoa-Jamous \(2008\)](#), as pressões de suporte reproduzem os valores utilizados pelos pacientes em casa, tanto para garantir a manutenção do tratamento quanto o conforto. Assim sendo, elas podem não assegurar a condição de quase relaxamento. Além disso, a elevação temporária das pressões de suporte muda o ponto de operação do sistema e os parâmetros estimados nessa condição podem diferir dos parâmetros para condições típicas de operação.

Duas estratégias possíveis para lidar com a pressão muscular são: (i) incluir a pressão muscular no vetor de estados aumentado e estimá-la com as demais variáveis, e (ii) utilizar um observador adaptativo para estados e entrada desconhecida ([Witczak et al., 2006](#); [Teixeira et al., 2008](#); [Pan et al., 2010](#)). No primeiro caso, é necessário definir uma lei dinâmica para atualizar a pressão a cada amostragem. A abordagem usual para atualizar estimativas de parâmetros no filtro de Kalman (vide seção 4.2.1) não é indicada nesse caso pois a pressão muscular pode variar rapidamente. [Yamada e Du \(2000\)](#) utilizam uma equação matemática para aproximar a evolução temporal da pressão muscular. Equações similares também são utilizadas em bancadas de teste comerciais. Porém, os parâmetros dessas equações permanecem a ser estimados.

Um estimador de estados e entrada desconhecida possibilitaria recuperar o sinal de pressão muscular (esse sinal pode incrementar a sincronização entre paciente e ventilador). O estimador apresentado por [Witczak et al. \(2006\)](#) pode ser utilizado nessa tarefa.

A seção de resultados mostra ainda o desempenho de um modelo NARMAX polinomial ajustado para representar a pressão esofágica em função dos sinais de pressão e vazão medidos. A motivação dessa análise era buscar uma relação matemática fechada entre as variáveis. Essa relação seria, então, substituída no modelo dinâmico utilizado na filtragem de Kalman. Os resultados não são promissores pois o modelo não reproduz o esforço do paciente em eventos de apneia obstrutiva.

A verificação da observabilidade do modelo para a mecânica respiratória mostrou que não é factível estimar simultaneamente estados e parâmetros (cinco variáveis) dispondo apenas das medições de pressão na máscara e vazão no circuito ventilatório. Essa primeira

⁹ De acordo com [Mulqueeny et al. \(2010\)](#), a estimação de parâmetros utilizando porções inspiratórias dos sinais sem a pressão muscular tende a subestimar a resistência e sobre-estimar a complacência.

análise sugere que três variáveis poderiam ser estimadas na mesma configuração. A opção natural para adaptar o problema a essa restrição é utilizar parâmetros fixos escolhidos *a priori*.

A escolha dos parâmetros para compor a estimação dos sinais respiratórios é um problema difícil que se entrelaça com o objeto de estudo deste capítulo (é importante relembrar que a vazão paciente não é medida diretamente). A solução mais simples é escolher valores típicos na literatura. [Mulqueen et al. \(2010\)](#), por exemplo, recorre a uma meta-análise de estudos prévios (baseados em pacientes intubados e sobre VNI) para determinar faixas de valores típicos para a resistência e complacência do sistema respiratório. Essas faixas de valores são diferenciadas para indivíduos normais e com disfunções obstrutivas e restritivas. A seleção de valores únicos em largos intervalos é uma aproximação cuja qualidade depende do tipo de disfunção apresentada pelo respectivo paciente e do seu estado clínico no momento do estudo. Os promissores resultados obtidos com parâmetros típicos são vistos na seção 4.3.

Uma estratégia um pouco mais elaborada para lidar com a seleção dos parâmetros respiratórios é descrita a seguir de modo esquemático.

1. Escolher, inicialmente, parâmetros típicos de acordo com a literatura;
2. Utilizando os parâmetros escolhidos, estimar volume e vazão paciente (pressão muscular também, se possível);
3. Estimar os parâmetros respiratórios a partir dos sinais obtidos no item anterior;
4. Repetir o item 2 com os parâmetros estimados conforme item 3;
5. Seguir o procedimento até convergência das estimativas dos sinais e parâmetros respiratórios.

Essa estratégia é dispendiosa em termos de tempo e só pode ser implementada de modo *off-line*. No item 3, os parâmetros do sistema respiratório podem ser estimados conforme [Avanzolini et al. \(1997\)](#). Essa técnica também foi avaliada nesse trabalho (vide seção 4.3). Na oportunidade, o vazamento foi estimado pela método [Berthon-Jones \(2010\)](#).

[Wan e Nelson \(2001\)](#) propuseram uma versão dual do filtro de Kalman estendido para estimar estados e parâmetros de um sistema não linear. O filtro dual é composto pelo arranjo interligado de um EKF para estimar estados e outro para estimar parâmetros. Os parâmetros estimados no instante $k - 1$ são repassados ao estimador de estados para a atualização das respectivas estimativas. A seguir, estas estimativas atualizadas são utilizadas para reestimar os parâmetros e assim sucessivamente¹⁰. No trabalho citado, o modelo dinâmico é implementado por uma rede neural. Assim, as equações dinâmicas originais não precisam ser conhecidas e a influência das dinâmicas não modeladas pode

¹⁰ Observe que essa estratégia guarda alguma semelhança com o algoritmo iterativo apresentado alguns parágrafos acima.

tornar-se menos crítica. Em contrapartida, os parâmetros perdem o significado físico. O problema da observabilidade deve ser reavaliado no escopo dessa estimação interligada de estados e parâmetros.

A validação propriamente dita dos resultados demandaria que as variáveis estimadas pudessem ser medidas por um método alternativo para comparação. Assim, a validação não é viável nesse contexto. Uma alternativa interessante é utilizar estudos em modelos mecânicos com características controladas. Outra alternativa é procurar indicações (indiretas) de que os resultados obtidos são fisiologicamente consistentes. Por exemplo, a obtenção de volume negativo ou que cresce indica uma falha na modelagem ou na estimação. Outro aspecto a ser verificado é se as estimativas reproduzem relações estáticas e dinâmicas estabelecidas no âmbito da fisiologia.

Modelagem de Sinais Ventilatórios

O processo fundamental de modelagem consiste em compor o modelo determinando e interligando as leis físicas, químicas e biológicas que regem a dinâmica a ser representada. Este processo é denominado modelagem pela física do processo ou por *primeiros princípios*. Em uma visão geral, independente do processo em questão, pode-se dizer que estes modelos estabelecem relações entre variáveis de esforço (força, torque, pressão, potencial elétrico etc) e variáveis de circulação (deslocamento, velocidade linear e angular, vazão, corrente elétrica). A modelagem pela técnica de primeiros princípios é do tipo *caixa branca*. Segundo este termo, se o sistema fosse colocado dentro de uma caixa, o conteúdo da mesma seria completamente conhecido pois é essa é uma exigência para poder elencar as regras que determinam o comportamento que se deseja estudar.

Outra abordagem para a modelagem é a identificação de sistemas ([Rodrigues, 1996](#); [Aguirre, 2000](#); [Giannakis e Serpedin, 2001](#)). Esta abordagem constitui uma alternativa quando o sistema em estudo é tão complexo que suas equações de primeiros princípios não podem ser enunciadas. A identificação de sistemas é também utilizada quando não se conhece a estrutura do sistema a ser representado, dispondo-se apenas de algumas séries de medições de variáveis específicas para descrever seu comportamento. A identificação gera então modelos do tipo *caixa preta* ou *caixa cinza*.

Os modelos caixa preta são obtidos utilizando apenas as séries de medições sem nenhuma outra informação adicional sobre o sistema; isto é, a caixa que *armazena* o sistema é preta e por isso seu conteúdo não pode ser visualizado externamente. Na prática, os sinais disponíveis para caracterizar a dinâmica possuem extensão limitada (devido a restrições de memória dos dispositivos de aquisição e processamento de dados), estão corrompidos por ruído dinâmico e de observação (característica inerentes ao processo experimental). Nesse caso, as características dinâmicas a serem reproduzidas estão imersas em um conjunto de informações espúrias. Em certos casos, a recuperação matemática daquelas características dinâmicas torna-se inviável e o problema é dito mal formulado¹ ou mal condicionado². Uma opção para minimizar o impacto das limitações decorrentes da qualidade dos dados é considerar, durante a obtenção do modelo, algum aspecto do sistema que seja conhecido *a priori*. Os modelos assim obtidos são denominados caixa

¹ Terminologia cunhada pelo matemático francês Jacques Hadamard no contexto da análise de problemas diretos e inversos. Aqui, o termo refere-se ao problema de reconstrução da dinâmica a partir de medições incertas.

² Esse termo referencia a solução algébrica do problema de reconstrução por manipulação de matrizes com posto de colunas incompleto.

cinza. Toda informação disponível sobre a dinâmica em estudo pode ser utilizada para incrementar o desempenho do procedimento de identificação. Nesse contexto, a penalização da complexidade da estrutura na função objetivo a ser minimizada está associada ao conhecimento prévio de que a função geradora a ser representada é suave (classe C^k , função e derivadas contínuas até a k -ésima ordem). Por outro lado, nem sempre é possível representar as informações disponíveis em um formato que possa ser incorporado pela estrutura escolhida para a modelagem (Aguirre e Furtado, 2007).

Aguirre et al. (1999) e Aguirre e Souza (2004) analisam um conjunto multivariável de sinais fisiológicos utilizando técnicas de identificação de modelos não lineares multivariáveis. Um dos principais objetivos desses trabalhos é verificar se os modelos estimados são capazes de separar padrões respiratórios distintos: a respiração normal e a apneia, no caso. A resposta apresentada para tal questão passa pela análise da estabilidade local, em torno de um ponto fixo, dos modelos. Esta análise de estabilidade pôde ser implementada analiticamente graças à estrutura polinomial dos modelos.

A identificação em batelada pressupõe que a dinâmica subjacente aos sinais monitorados é invariante no tempo. Por sua vez, os sinais respiratórios são marcadamente não estacionários. Logo, a utilização da identificação para representar aspectos da dinâmica respiratória (forçada ou não) demanda: (i) a busca de uma representação não linear menos sensível à não estacionariedade dos dados de treinamento; (ii) o treinamento dos modelos sobre janelas de dados não muito extensas e (iii) adaptação regular dos parâmetros e/ou estrutura do modelo. Alguns desses tópicos são abordados em uma série de trabalhos publicados sobre a monitoração do movimento torácico para a localização exata de determinados tumores em tratamentos oncológicos por radioterapia (Isaksson et al., 2005; Kakar et al., 2005; Ruan et al., 2006, 2007; McCall e Jeraj, 2007; Goodband et al., 2008).

A identificação de sistemas não lineares é aqui utilizada para analisar séries temporais de variáveis mecânicas monitoradas durante sessões de ventilação mecânica não invasiva. O objetivo primordial dessa análise é aprofundar o conhecimento da dinâmica respiratória em suporte ventilatório. Os resultados obtidos estão registrados em Rodrigues et al. (2010a, 2011)

5.1 Representações Discretas para Sistemas Não Lineares

Esta seção discorre brevemente sobre duas representações utilizadas na identificação de sistemas dinâmicos não lineares – os modelos NARMAX polinomiais e as redes de funções radiais de base (RBF).

5.1.1 Modelos NARMAX polinomiais

Os modelos NARMAX (*Nonlinear AutoRegressive Moving Average with eXogenous inputs*) constituem uma representação natural para uma ampla classe de sistemas não lineares (Billings e Chen, 1989). Esses modelos descrevem a dinâmica subjacente aos dados em coordenadas de atraso (Leontaritis e Billings, 1985a,b; Billings e Chen, 1989) conforme mostra a equação 5.1.

$$y(k) = F^l \left(y(k-1), y(k-2), \dots, y(k-n_y), u(k-d), u(k-d-1), \right. \\ \left. u(k-n_u), e(k-1), e(k-2), \dots, e(k-n_e) \right), \quad (5.1)$$

em que F^l é uma função não linear suave. As variáveis $u(k)$ e $y(k)$ indicam a entrada e saída do sistema, respectivamente, nos instantes de amostragem. $e(k)$ engloba incertezas, ruído, dinâmicas não modeladas etc. Os máximos atrasos em cada variável são n_u , n_y e n_e . O atraso de tempo (ou tempo morto) d é utilizado, por exemplo, para modelar a dinâmica do controle da ventilação em Mackey e Glass (1977). Para coesão da representação, o período de amostragem foi normalizado em 5.1.

A função F^l é usualmente desconhecida *a priori*. Em certos casos, as únicas informações disponíveis a respeito da dinâmica do sistema são séries temporais registradas durante a medição de algumas das suas variáveis. Para complicar o problema, o sistema pode não ser observável (ou apenas parcialmente observável) a partir dessas variáveis. A reconstrução dinâmica começa com a escolha de uma estrutura matemática genérica e flexível o suficiente para aproximar F^l em determinadas condições de operação. Escolhas práticas para aproximar F^l incluem polinômios, modelos racionais, redes neurais e redes de funções radiais de base. Aguirre e Letellier (2009) apresentam uma revisão do tema e lista de referências básicas.

A aproximação polinomial da equação 5.1 é (Billings e Chen, 1989):

$$y(k) = \theta_0 + \sum_{i_1=1}^n \theta_{i_1} s_{i_1}(k) + \sum_{i_1=1}^n \sum_{i_2=i_1}^n \theta_{i_1 i_2} s_{i_1}(k) s_{i_2}(k) + \dots + \\ \sum_{i_1=1}^n \dots \sum_{i_l=i_{l-1}}^n \theta_{i_1 \dots i_l} s_{i_1}(k) \dots s_{i_l}(k), \quad (5.2)$$

em que o grau de não linearidade l é a máxima ordem dos monômios no modelo e

$$s_1(k) = y(k-1), s_2(k) = y(k-2), \dots, s_{n_y+1}(k) = u(k-d), \dots, \\ s_{n_y+n_u+1}(k) = e(k-1), \dots, s_n(k) = e(k-n_e). \quad (5.3)$$

A parte média móvel (*Moving Average*, MA) do modelo é geralmente utilizada para evitar a polarização na estimação dos parâmetros e, geralmente, é descartada na simulação do modelo. Assim, o modelo NARX utilizado para análise e predição tem dimensão $n = n_y + n_u$. O modelo polinomial 5.2 é uma função linear nos parâmetros. Essa propriedade permite utilizar técnicas para a estimação de parâmetros desenvolvidas no contexto de sistemas lineares. Esses algoritmos de estimação são fáceis de implementar, convergem rapidamente e já foram estudados em um vasto número de trabalhos (Aström e Wittenmark, 1990; Aguirre, 2000).

O número de termos possíveis em modelos polinomiais cresce de modo significativo com o aumento do grau de não linearidade l e dos atrasos máximos n_y , n_u e n_e . O número n_t de termos na parte determinística do modelo é

$$\begin{aligned} n_t &= \sum_{i=1}^l n_i + 1, \\ n_i &= \frac{n_{i-1} (n_y + n_u + n_e + i - 1)}{i}, \end{aligned} \quad (5.4)$$

para $n_0 = 1$.

A união de todos os monômios possíveis em 5.2 compõe o conjunto de termos candidatos. Embora este conjunto possa ser vasto, modelos concisos para uma grande diversidade de sistemas são obtidos quando somente os termos mais significativos são utilizados. A escolha dos termos significativos para compor o modelo é denominada seleção de estrutura (Hong et al., 2008). Essa etapa é crítica na identificação pois modelos não lineares sobreparametrizados tendem a apresentar dinâmicas espúrias (Aguirre e Billings, 1995a).

Agrupamentos de Termos e Coeficientes dos Agrupamentos

A parte determinística do modelo 5.2 pode ser reescrita conforme Peyton-Jones e Billings (1989).

$$y(k) = \sum_{m=0}^l \sum_{p=0}^m \sum_{n_1, n_m}^{n_y, n_u} c_{p, m-p}(n_1, \dots, n_m) \prod_{i=1}^p y(k - n_i) \prod_{j=p+1}^m u(k - n_j) \quad (5.5)$$

sendo

$$\sum_{n_1, n_m}^{n_y, n_u} \equiv \sum_{n_1=1}^{n_y} \cdots \sum_{n_m=1}^{n_u}.$$

Um monômio de ordem m ($0 \leq m \leq l$) é formado pelo produto de p fatores em $y(k - n_i)$ e $m - p$ fatores em $u(k - n_j)$. Os respectivos parâmetros são $c_{p, m-p}(n_1, \dots, n_m)$, em que $n_1, \dots, n_m$ indicam os atrasos de cada fator constituinte do monômio considerado.

O primeiro somatório da equação 5.5 separa os monômios de 5.2 de acordo com sua

ordem m . O segundo somatório referencia o número de fatores em $y(k - n_i)$ no termo considerado. Dentro do conjunto de monômios com ordem m , um dado termo pode ser acessado pelo ajuste do valor de p adequado. Por fim, o último somatório faz a distinção entre os termos de 5.2 por meio dos atrasos em cada fator constituinte do termo.

A análise em regime estacionário (ou para reduzidos intervalos de amostragem) permite reescrever a equação 5.5 como

$$y(k) \approx \sum_{n_1, n_m}^{n_y, n_u} c_{p, m-p}(n_1, \dots, n_m) \sum_{m=0}^l \sum_{p=0}^m y(k-1)^p u(k-1)^{m-p}, \quad (5.6)$$

considerando que

$$\begin{aligned} y(k-1) &\approx y(k-2) \approx \dots \approx y(k-n_y), \\ u(k-1) &\approx u(k-2) \approx \dots \approx u(k-n_u). \end{aligned} \quad (5.7)$$

O conjunto de termos da forma $y(k-i)^p u(k-j)^{m-p}$ recebe o nome de agrupamento de termos Aguirre e Billings (1995b). Os agrupamentos de termos são representados por $\Omega_{y^p u^{m-p}}$ ($m = 0, \dots, l$ e $p = 0, \dots, m$). A constante $\sum_{n_1, n_m}^{n_y, n_u} c_{p, m-p}(n_1, \dots, n_m)$ é o coeficiente do agrupamento de termos $\Omega_{y^p u^{m-p}}$ e será representada por $\Sigma_{y^p u^{m-p}}$ (Aguirre e Billings, 1995b)). Os termos pertencentes a um agrupamento explicam o mesmo tipo de não linearidade na dinâmica. Nas definições de agrupamentos de termos e coeficientes de agrupamento, considerou-se que o intervalo de amostragem T_s tende a zero no limite. Mesmo assim, a aproximação descrita na equação 5.6 continua válida para os valores usuais de T_s e n_y (Aguirre e Billings, 1995b).

O conjunto de termos candidatos é a união de todos os agrupamentos de termos possíveis.

$$\{\text{termos candidatos}\} = \bigcup_{p=0, \dots, m; m=0, \dots, l} \Omega_{y^p u^{m-p}} \quad (5.8)$$

A significância de um agrupamento de termos é quantificada pelo coeficiente do agrupamento. O coeficiente de um agrupamento é desprezível em relação aos demais quando os termos por ele agrupados descrevem características dinâmicas não refletidas nos dados de identificação.

Uma análise dos agrupamentos de termos e seus coeficientes permite pré-selecionar os conjuntos de termos (agrupamentos) indispensáveis para representar a dinâmica em estudo. O critério do ERR, por exemplo, pode então selecionar os termos do modelo nos agrupamentos previamente escolhidos. Modelos compostos exclusivamente por termos pertencentes aos agrupamentos efetivos têm melhores chances de reproduzir a sequência de bifurcações e as características estáticas do sistema original. Estes modelos também

mostram-se mais robustos aos efeitos prejudiciais da sobreparametrização (Aguirre e Billings, 1995b).

5.1.2 Redes de Funções Radiais de Base

As redes de funções radiais de base (*Radial Basis Function* (RBF) *networks*) constituem aproximadores universais para funções não lineares mediante suaves restrições Haykin (2001). Uma rede RBF é composta por duas camadas sequenciais. Os neurônios da camada escondida utilizam funções de ativação do tipo radial, como a designação da rede sugere. As saídas da rede são definidas como combinações lineares das saídas dos neurônios na camada escondida. A rede RBF típica pode ser acrescida por um modelo linear com termos autoregressivos e entradas exógenas (caso necessário) (Mees et al., 1992). Esse complemento é útil para derivar modelos mais compactos e redes mais estáveis sobre iteração. A Figura 5.1 mostra o diagrama da rede RBF no caso MISO (múltiplas entradas e saída única).

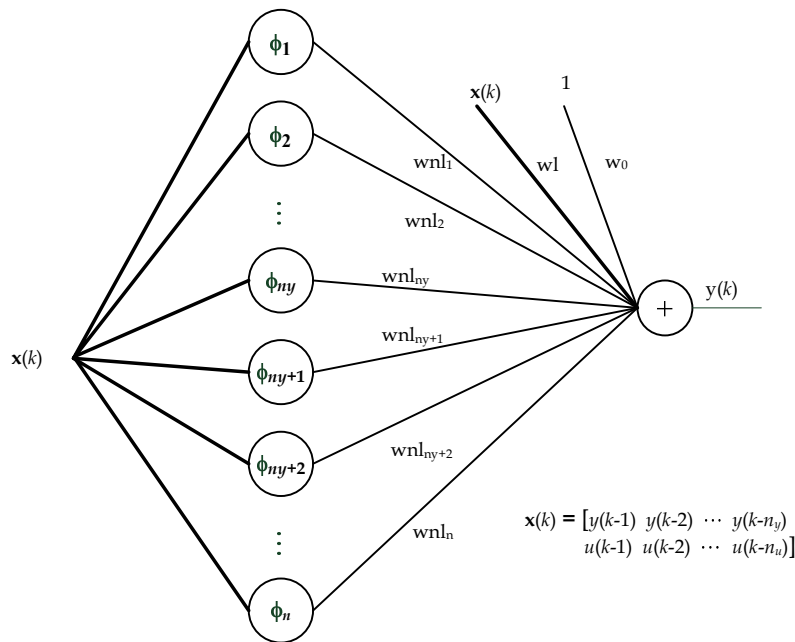


Figura 5.1: Estrutura básica de uma rede RBF unidimensional com uma camada escondida e polarização.

A rede RBF possui uma topologia *feedforward* e não dispõe de laços de realimentação internos (Haykin, 2001). Suas conexões seguem sempre o sentido da entrada para a saída. A utilização de uma topologia similar para a modelagem de sistemas dinâmicos é possível graças a redes de atraso de tempo que implementam a realimentação característica dos modelos autoregressivos com entradas exógenas.

O vetor $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ de entradas da rede para representar um processo SISO (entrada única e saída única) é

$$\mathbf{x}(k) = \begin{bmatrix} y(k-1) & y(k-2) & \cdots & y(k-n_y) & u(k-1) & u(k-2) & \cdots & u(k-n_u) \end{bmatrix}^T.$$

em que u e y são a entrada e saída do processo, respectivamente. A extensão do vetor de entradas para múltiplas entradas e saídas é direta. n_u e n_y são os máximos atrasos em cada variável e $n = n_y + n_u$, conforme definido na seção 5.1.1.

A rede torna-se mais flexível à medida que o número H de neurônios na camada escondida cresce. Contudo, uma rede demasiadamente flexível pode ajustar particularidades dos dados que mascaram informações estruturais relevantes (considerando que os sinais experimentais estão corrompidos por ruído e outras imperfeições). Esse aspecto do treinamento das redes é usualmente tratado por técnicas como *early stopping*, validação cruzada generalizada (GCV) e *leave-one-out cross-validation* (LOO) (Haykin, 2001). No outro extremo, redes compactas podem não ter mobilidade suficiente para capturar a dinâmica subjacente aos dados.

A estrutura de uma rede RBF com saída única é expressa matematicamente como

$$y(k) = w_0 + \sum_{i_1=1}^n w l_{i_1} x_{i_1} + \sum_{i_2=1}^H w n l_{i_2} \phi_{i_2}(\mathbf{x}(k)), \quad (5.9)$$

em que $w n l_{i_2}$ designam os pesos das conexões de saída da rede. Os termos x_{i_1} (elementos do vetor de entradas $\mathbf{x}(k)$) são os termos lineares do modelo com parâmetros $w l_{i_1}$.

Funções radiais de base típicas são (Chen et al., 1991; Orr, 1996a; Schilling et al., 2001; Haykin, 2001): (i) gaussiana, (ii) multiquádrica e multiquádrica inversa, (iii) *thin-plate spline* e (iv) *raised-cosine*. A RBF gaussiana, aqui utilizada como função de ativação dos neurônios da camada escondida, é dada por

$$\phi_i(\mathbf{x}(k)) = \exp \left\{ -\frac{1}{2} [\mathbf{x}(k) - \mathbf{c}_i]^T \Lambda_i^{-1} [\mathbf{x}(k) - \mathbf{c}_i] \right\}. \quad (5.10)$$

$\mathbf{c}$ é o centro da RBF e $\Lambda_i = \text{diag}[r_{i,1}^2, r_{i,2}^2, \dots, r_{i,n}^2]$ controla o decaimento da função.

Algumas variantes da estrutura vista na Figura 5.1 são as redes de primeira ordem (Schilling et al., 2001), cujos pesos das conexões de saída variam linearmente com a entrada, e as redes com funções radiais gaussianas normalizadas (Cowper et al., 2002).

O treinamento da rede RBF demanda a estimação dos parâmetros das funções radiais de base (e.g. centros $\mathbf{c}$ e larguras r na equação 5.10) e dos pesos das conexões entre os neurônios da camada escondida e as saídas. A estimação combinada de centros, larguras e pesos constitui um problema de otimização não linear (Billings et al., 2007) a ser solucionado por técnicas como o método do gradiente descendente, algoritmos evolucionários, entre outros. Em contrapartida, a determinação dos parâmetros das funções radiais em um primeiro estágio permite estimar os pesos por meio de estimadores clássicos para estruturas lineares nos parâmetros. Essa última opção é utilizada nesse trabalho.

A aproximação de um mapeamento não linear utilizando as redes RBF pode ser in-

terpretada como uma interpolação local implementada pelas várias funções radiais em torno dos seus centros. Estes centros devem ser posicionados de forma a estabelecer uma partição estratégica do espaço de entradas. Nesse sentido, a determinação criteriosa da posição dos centros e da largura das unidades radiais é vital para garantir a continuidade e suavidade do mapeamento a ser obtido.

Várias estratégias para a seleção dos centros foram propostas (Chen et al., 1991; Drioli e Rocchesso, 2003; Karayiannis e Mi, 1997). A mais simples delas consiste em associar um centro a cada vetor de entradas no conjunto de dados de treinamento. Embora simples, essa estratégia pode tornar a estimação dos pesos da rede mal condicionada em termos numéricos. A utilização de uma outra partição do espaço gerado pelos vetores de entradas exige que tal partição seja previamente definida, o que pode não ser factível para problemas multidimensionais cuja dinâmica é desconhecida *a priori*. Uma estratégia mais interessante utiliza o estimador de mínimos quadrados ortogonais, associado a um critério de informação e uma referência de qualidade, para escolher o número e a posição dos centros da rede (Orr, 1996a,b). Essa estratégia usualmente gera modelos compactos que capturam propriedades dinâmicas do sistema original mesmo sem acesso a extensos conjuntos de dados de treinamento.

Em relação à largura das funções radiais gaussianas (Orr, 1998; Billings et al., 2007), a solução mais simples é manter os valores de r iguais para todas as unidades da camada escondida ($r_{i,j} = r \forall i = 1, \dots, H$ e $j = 1, \dots, n$). r pode também variar em uma mesma unidade radial de acordo com os elementos do vetor de entradas ($r_{i,j} = r_i \forall j = 1, \dots, n$). Essas soluções podem não ser indicadas em algumas situações (Billings et al., 2007). Em uma estratégia um pouco mais elaborada, as funções radiais com centros próximos (i.e., localizadas em uma região onde a partição do espaço de entradas está mais refinada) recebem menores valores de r e decaem mais rapidamente. Por sua vez, unidades com centros mais esparsos demandam maiores valores de r .

Na modelagem utilizando redes RBF, o conjunto de termos candidatos agrupa os termos lineares até os atrasos máximos $n_{y,l}$ e $n_{u,l}$ e as funções radiais gaussianas centradas em cada vetor de entradas do conjunto de dados de treinamento. O mecanismo de seleção dos termos mais significativos para compor o modelo é descrito na seção 5.1.3.

Um modelo deve capturar as características essenciais da dinâmica original e não somente reproduzir os dados de identificação. A escolha da estratégia para validação precisa levar em conta o uso pretendido para o modelo (análise, predição, controle etc.). O desempenho dos modelos identificados é aqui avaliado comparando sua saída em simulação livre com os correspondentes sinais medidos (dados de validação). Nessa modalidade de simulação, o modelo determina o valor inicial da saída a partir das entradas e de um conjunto de condições iniciais. Em seguida, a predição é retornada ao modelo para calcular a próxima saída. Esse procedimento se repete a cada iteração em um intervalo de tempo fixado pela extensão do sinal de entrada. Na predição *um passo à frente*, o modelo sempre utiliza a entrada e *medições* anteriores da saída para determinar a saída atual.

Assim sendo, a simulação livre é um teste mais exigente para o modelo em comparação com a predição um passo a frente. [Aguirre et al. \(2006\)](#) apresentam uma discussão mais detalhada sobre a validação de modelos identificados.

5.1.3 Seleção de Estrutura e Estimação de Parâmetros

Após compor o conjunto de termos candidatos, os termos do modelo devem ser selecionados e seus parâmetros estimados. Nesse intuito, a representação matricial $Y = PW + E$ é obtida avaliando-se as equações 5.9 e 5.10 sobre os dados de identificação. O vetor $Y = [y(1) \ y(2) \ \cdots \ y(N)]^T$ agrupa as medições da saída y (dimensão $N \times 1$). Por sua vez, as matrizes P (dimensão $N \times (1+n+H)$), W e E são definidas como

$$P = \begin{bmatrix} 1 & x_1(1) & \cdots & x_n(1) & \phi_1(\mathbf{x}(1), \mathbf{c}_1, r_1) & \cdots & \phi_H(\mathbf{x}(1), \mathbf{c}_H, r_H) \\ 1 & x_1(2) & \cdots & x_n(2) & \phi_1(\mathbf{x}(2), \mathbf{c}_1, r_1) & \cdots & \phi_H(\mathbf{x}(2), \mathbf{c}_H, r_H) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_1(N) & \cdots & x_n(N) & \phi_1(\mathbf{x}(N), \mathbf{c}_1, r_1) & \cdots & \phi_H(\mathbf{x}(N), \mathbf{c}_H, r_H) \end{bmatrix},$$

$$W = [w_0 \ wl_1 \ \cdots \ wl_n \ wnl_1 \ \cdots \ wnl_H]^T, \quad E = [\xi(1) \ \xi(2) \ \cdots \ \xi(N)]^T. \quad (5.11)$$

As colunas da matriz de dados P são denominadas regressores, em referência ao problema de regressão linear. Os resíduos $\xi(k)$ incluem ruído, artefatos de medição e dinâmica não modeladas. Essa representação matricial pode ser adaptada para a identificação de modelos NARMAX polinomiais substituindo-se as funções radiais de base ϕ_{i_2} pelos monômios lineares que compõem a equação 5.2.

A função custo quadrática $J = E^T E = \sum_{k=1}^N \xi(k)^2$ quantifica o ajuste do modelo aos dados de treinamento. O vetor de pesos que minimiza J satisfaz a equação normal $P^T P W = P^T Y$.

O estimador clássico de mínimos quadrados, $\hat{W} = (P^T P)^{-1} P^T Y$, é a solução da equação normal. Se grupos de colunas da matriz P são linearmente dependentes, o cálculo da matriz pseudoinversa $(P^T P)^{-1}$ pode tornar-se inexato e a estimação dos pesos (parâmetros) do modelo pelo método clássico mal condicionada. Além disso, não existe maneira direta de verificar quais regressores são realmente necessários na modelagem. Uma possível escolha de regressores correlacionados sobre os dados de treinamento também torna a estimação mal condicionada ([Chen et al., 1991](#)).

Uma estratégia mais elaborada para estimar W baseia-se na ortogonalização da matriz P . Técnicas de álgebra linear permitem decompor a matriz original no produto de uma matriz ortogonal por outra triangular superior (método de Gram-Schmidt clássico, nesse caso). Em termos matemáticos, $P = UA$, sendo A uma matriz triangular superior com diagonal principal unitária e dimensão $(1+n+H) \times (1+n+H)$. Por sua vez, a matriz U ($N \times (1+n+H)$) é ortogonal de modo que $U^T U = D$, sendo D diagonal.

A manipulação algébrica da equação 5.11 e da matriz P fatorada permite obter

$$\begin{aligned} Y &= P(A^{-1}A)W + E, \\ U &= PA^{-1}, \quad W_n = AW, \\ Y &= UW_n + E. \end{aligned} \tag{5.12}$$

As colunas da matriz U , doravante denominadas U_i , são os regressores ortogonais e W_n é o vetor de parâmetros nessa nova representação dos dados.

A estimativa dos pesos pelo método de mínimos quadrados ortogonais é $\hat{W}_n = D^{-1}U^T Y$. Após obter $\hat{W}_n$, os pesos originais são determinados pela solução do sistema de equações $W_n = AW$. Como a matriz A é triangular superior, a solução do sistema pode ser determinada via substituição reversa.

A seleção de um regressor ortogonal para compor o modelo corresponde a acrescentar uma nova unidade radial na camada escondida da rede RBF (ou monômio no caso de modelos NARMAX polinomiais). A parcela da variância de Y explicada pelo novo regressor é quantificada pela *taxa de redução do erro* (*Error Reduction Ration*, ERR). O ERR é uma ferramenta eficiente para a seleção da estrutura de modelos lineares nos parâmetros em uma ampla gama de situações (Aguirre, 2000).

O ERR de cada regressor ortogonal é definido como (Korenberg et al., 1988; Billings et al., 1989; Chen et al., 1989):

$$[ERR]_i = \frac{w_{ni}^2 U_i^T U_i}{Y^T Y}, \quad 1 \leq i \leq 1 + n + H. \tag{5.13}$$

Neste trabalho, o conjunto de regressores candidatos é composto por

- funções radiais gaussianas com centros em cada vetor de entradas do conjunto de dados de treinamento;
- termos lineares em $u(k)$ e $y(k)$ até os máximos atrasos $n_{u,l}$ e $n_{y,l}$;
- termo constante ou *bias*.

Inicialmente, a matriz de regressores é ortogonalizada e os pesos das conexões de saída são estimados. Em seguida, um primeiro regressor é selecionado para compor o modelo. Os demais regressores são ortogonalizados em relação aos já escolhidos e um outro dentre eles é acrescentado ao modelo. A cada passo, o regressor com máximo ERR (entre os regressores ainda não utilizados) é selecionado. Esse procedimento iterativo continua até que um critério de parada definido pelo usuário seja verificado. Esse critério de parada pode incluir simultaneamente um limite inferior para o erro de ajuste aos dados de treinamento, uma medida indireta da capacidade de generalização da rede e o número máximo de termos no modelo (Orr, 1996b).

5.2 Protocolo Experimental

Os sinais ventilatórios analisados neste capítulo foram coletados e previamente investigados em [Achour \(2005\)](#); [Achour et al. \(2007\)](#). Os conjuntos de dados são compostos por séries temporais de pressão e vazão registradas durante ventilação mecânica não invasiva. As 12 pessoas incluídas no estudo receberam suporte ventilatório por meio de máscara facial Mirage NV³ bem ajustada ao rosto. Uma porta de expiração Whisper Swivel II⁴ foi inserida no circuito ventilatório para evitar a reinalação de CO₂. Um filtro BB2000APS⁵ foi acoplado na saída do ventilador Smartair ST⁶ para evitar a contaminação bacteriana. A Figura 5.2 mostra um esquema do experimento.

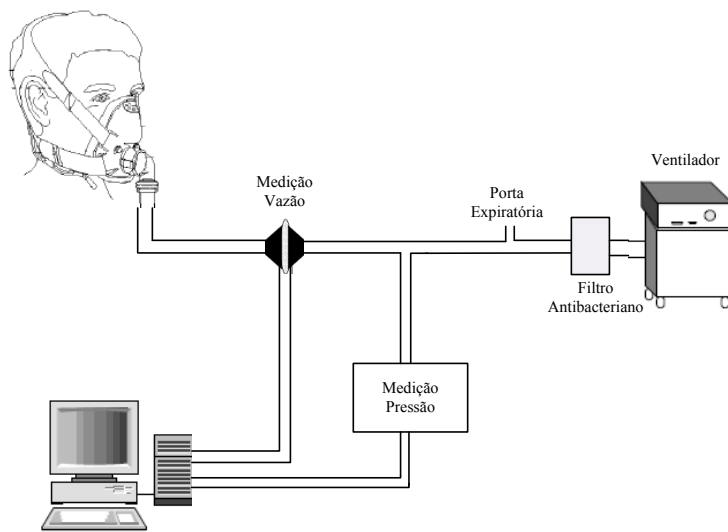


Figura 5.2: Experimento projetado para investigar a interação dinâmica entre paciente e ventilador durante suporte ventilatório não invasivo ([Achour, 2005](#)). Essa figura foi transposta do trabalho citado com modificações.

A vazão q_v foi medida por um pneumotacômetro Fleisch #2⁷ conectado a um transdutor de pressão TSD 160A⁸. O medidor de vazão estava posicionado entre a máscara e a porta de expiração. Assim, a vazão medida é totalmente disponibilizada ao paciente na inexistência de vazamentos não intencionais. A pressão p_{aw} na entrada das vias aéreas foi medida utilizando um transdutor DP15⁹. Os sinais foram amostrados em 100 Hz por meio do sistema de aquisição MP150¹⁰ associado ao software *Acqknowledge ACK100*.

Os 12 indivíduos estão divididos equitativamente em três grupos, sendo um deles composto por pessoas saudáveis e outros dois por portadores de disfunções respiratórias – a

3 ResMed, Austrália.

4 Respironics, EUA.

5 Pall, Reino Unido.

6 Airox, França.

7 Metabo, Suíça.

8 $\pm 2,5$ cm H₂O, Biopac Systems, EUA.

9 $\pm 22,5$ cm H₂O, Validyne, EUA.

10 Biopac Systems.

doença pulmonar obstrutiva crônica severa e a síndrome de hipoventilação por obesidade. Os pacientes com DPOC eram fumantes enquanto que os demais não fumavam. A condição estável de todos eles foi verificada mediante exame clínico e gasometria do sangue arterial.

A Tabela 5.1 reproduz as características dos indivíduos monitorados em [Achour \(2005\)](#). A coluna *Familiar* indica se o indivíduo estava previamente familiarizado com o procedimento de suporte ventilatório.

Tabela 5.1: Características do grupo de indivíduos monitorados durante suporte ventilatório não invasivo.

Indivíduo	Sexo	Estado Clínico	IMC (kg.m ²)	Familiar
P ₁	F	DPOC	22,2	N
P ₂	M	DPOC	21,4	S
P ₃	M	DPOC	20,2	N
P ₄	M	DPOC	25,4	S
P ₅	F	SHO	55,7	S
P ₆	F	SHO	57,6	S
P ₇	F	SHO	48,0	S
P ₈	F	SHO	54,7	N
S ₉	F	Saudável	23,1	N
S ₁₀	F	Saudável	19,9	N
S ₁₁	M	Saudável	24,8	S
S ₁₂	M	Saudável	25,5	N

M=masculino, F=feminino, S=sim, N=não, IMC=índice de massa corporal, DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica, SHO=síndrome de hipoventilação por obesidade.

Os indivíduos foram ventilados assentados e de modo tranquilo. O ventilador foi ajustado no modo pressão de suporte (PSV) sem frequência de segurança. A assistência inspiratória era iniciada quando o ventilador detectava uma taxa de variação da vazão igual a 0,0167 l/s em 20 ms (limiar de disparo). A insuflação mecânica era terminada quando a vazão caía abaixo de 75% de seu valor máximo no ciclo (limiar de ciclagem). A pressão PEEP foi mantida fixa em 4 cm H₂O. Por sua vez, a IPAP foi variada entre 10 e 20 cm H₂O em incrementos de 2 cm H₂O. Para cada valor de pressão, a ventilação do indivíduo foi registrada por um período de 10 minutos após observar um padrão respiratório estável. As condições experimentais foram monitoradas com cuidado para evitar vazamentos não intencionais.

5.2.1 Classificação dos Perfis Ventilatórios

A Figura 5.3 mostra um segmento dos sinais de pressão e vazão registrados durante a ventilação de um paciente com DPOC.

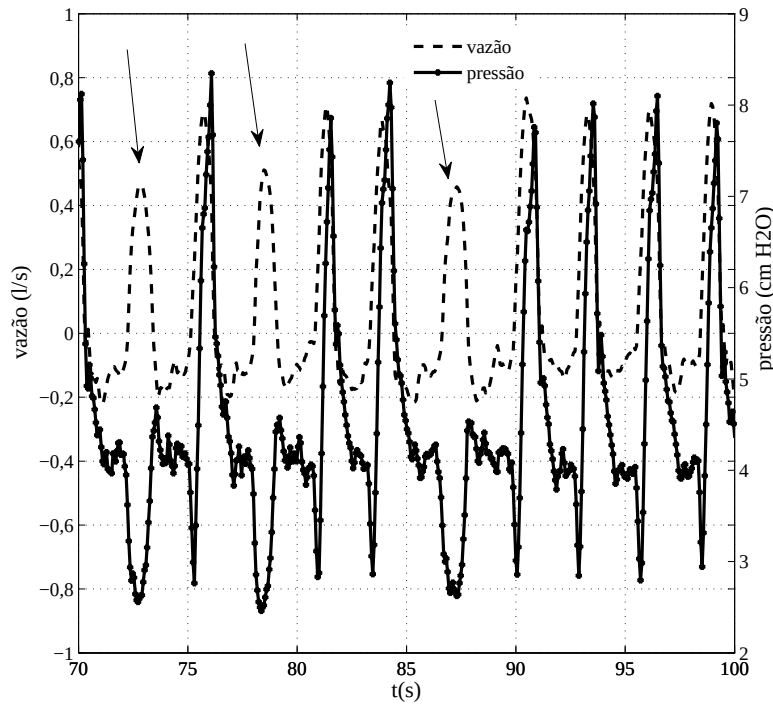


Figura 5.3: Segmentos dos sinais de vazão (l/s) e pressão (cm H₂O) registrados durante a ventilação não invasiva de um paciente portador de DPOC (P₃). A pressão IPAP mantida durante a insuflação mecânica é 10 cm H₂O. As setas verticais indicam ciclos ventilatórios não disparados (esforços inefetivos).

Com o início do esforço inspiratório do paciente, a vazão no circuito respiratório aumenta e a pressão p_{aw} decai. A assistência ventilatória é iniciada quando um dado evento (critério de disparo) é detectado e a pressão na saída do ventilador aumenta até a IPAP em um taxa aproximadamente fixa (tempo de pressurização). Ao atingindo o critério de término da inspiração, a pressão decai até a PEEP e mantém-se fixa até o início de um novo ciclo ventilatório. Embora o ventilador tenha sido ajustado para IPAP = 10 cm H₂O, observa-se que a pressão não atinge esse nível.

O esforço do paciente nem sempre dispara o ventilador, conforme destacado na Figura 5.3 com setas. O instante em que a vazão inspiratória começa a aumentar é utilizado como marcador do esforço do paciente. Nos ciclos não disparados, o aumento da vazão no circuito não é correspondido pelo aumento da pressão na saída do ventilador. Esta pressão permanece em torno da PEEP e, mesmo sem o suporte externo, a vazão do paciente aumenta embora não tanto quanto o usual. O valor máximo da vazão nestes ciclos é geralmente menor que nos ciclos com assistência ventilatória. A pressão no circuito ventilatório e a

porta de expiração tornam possível a circulação de ar durante os ciclos não disparados (Achour et al., 2007).

O filtro antibacteriano introduz uma perda de carga no circuito ventilatório que diminui o valor máximo da pressão durante a insuflação mecânica. Esta diminuição pode ser compensada por um ajuste da pressão na saída do ventilador de modo a atender um nível especificado de assistência ventilatória. A forma de onda do sinal de pressão p_{aw} também é modificada. Outra influência do filtro é um possível aumento da incidência de ciclos não disparados em comparação com a ventilação em condições similares mas sem o filtro (Achour, 2005).

Uma análise visual revela que os ciclos ventilatórios são similares mas não idênticos. As séries temporais de duração do ciclo e da máxima vazão por ciclo são vistas na Figura 5.4 para os mesmos sinais da Figura 5.3. Os ciclos ventilatórios foram delimitados utilizando a técnica desenvolvida por Freitas (2009).

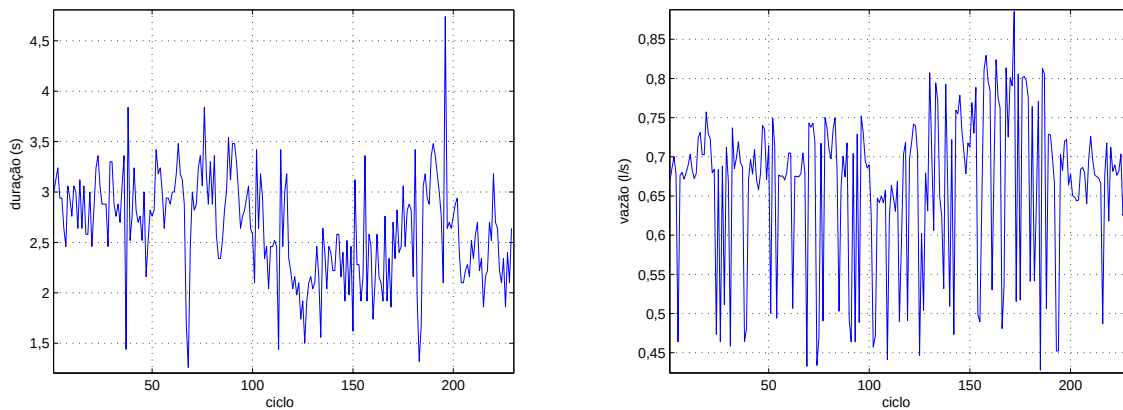


Figura 5.4: Variabilidade ciclo a ciclo do perfil ventilatório durante a ventilação não invasiva do paciente P₃. As pressões IPAP e PEEP são iguais a 10 e 4 cm H₂O, respectivamente. À esquerda, observa-se a variação do período respiratório e, à direita, a máxima vazão por ciclo.

Rabarimanantsoa et al. (2007) analisaram as séries de máxima pressão por ciclo e período ventilatório utilizando gráficos de recorrência. A complexidade dos padrões observados foi quantificada pela entropia de Shannon, gerando dois valores distintos: (i) S_P para a série de máximas pressões e (ii) S_T para a série de duração dos ciclos. Os registros foram então separados em quatro classes de acordo com a combinação das entropias S_P e S_T conforme mostrado a seguir.

- Classe I – $S_T < 1$ e $S_P < 1$: ritmo ventilatório regular e ocorrência esporádica de ciclos não disparados;
- Classe II – $S_T > 1$ e $S_P < 1$: ritmo ventilatório irregular e ocorrência esporádica de ciclos não disparados;

- Classe III – $S_T < 1$ e $S_P > 1$: ritmo ventilatório regular e frequentes ciclos não disparados;
- Classe IV – $S_T > 1$ e $S_P > 1$, ritmo ventilatório irregular e frequentes ciclos não disparados.

A Tabela 5.2 mostra como foram classificadas as séries temporais obtidas a partir dos sinais registrados nos seis ensaios (com valores de IPAP distintos) com cada paciente.

Tabela 5.2: Classificação de séries temporais registradas em sessões de ventilação não invasiva de acordo com o perfil ventilatório.

	IPAP (cm H ₂ O)					
	10	12	14	16	18	20
Indivíduo	Classe					
P ₁	I	I	I	I	I	I
P ₂	II	II	II	IV	IV	IV
P ₃	III	III	IV	IV	IV	IV
P ₄	I	I	I	I	I	–
P ₅	I	III	III	III	III	III
P ₆	IV	IV	IV	IV	IV	IV
P ₇	I	I	I	I	I	I
P ₈	IV	IV	I	II	–	–
S ₉	II	II	IV	II	II	II
S ₁₀	IV	IV	IV	I	I	I
S ₁₁	I	I	I	I	I	I
S ₁₂	IV	IV	IV	IV	IV	IV

O indivíduo P₇, por exemplo, apresentou ritmo ventilatório regular e uma taxa reduzida de ciclos não disparados em todos os níveis de assistência ventilatória. A monitoração de P₆ e S₁₂ durante a ventilação mostrou um aumento na complexidade das séries de duração do ciclo ventilatório e da máxima pressão por ciclos. Esse perfil de interação pode ser desconfortável para o paciente. Por fim, é interessante observar que o padrão de interação de S₁₀ com o ventilador muda de um extremo a outro com o aumento da IPAP.

5.3 Modelagem dos Sinais Ventilatórios

Os sinais de pressão e vazão foram originalmente amostrados em 100 Hz. A seleção de uma frequência de amostragem apropriada para a modelagem baseia-se na metodologia proposta por Aguirre (1995). Esta metodologia busca detectar correlações induzidas pela

superamostragem dos dados utilizando funções de correlação linear e não linear¹¹. O usuário deve localizar os primeiros mínimos, τ_l e τ_{nl} , das funções de correlação. O fator para a decimação dos sinais é escolhido de modo que $\tau_m = \min\{\tau_l, \tau_{nl}\}$ esteja entre $10 \leq \tau_m \leq 20$.

A Figura 5.5 mostra as estimativas das autocorrelações dos sinais de pressão e vazão registrados em um ensaio de Achour (2005).

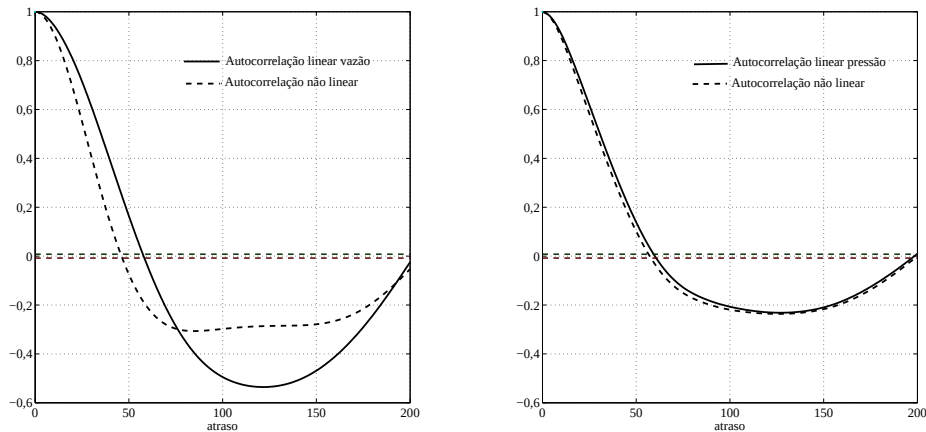


Figura 5.5: Correlações linear e não linear quadrática dos sinais de vazão e pressão. A localização do primeiro mínimo de cada correlação determina o fator apropriado para a decimação dos sinais.

As autocorrelações linear e não linear da série temporal de vazão atingem o primeiro mínimo nos atrasos 120 e 85, respectivamente. Para o sinal de pressão, os dois mínimos coincidem no atraso 125. No intuito de mover todos esses atrasos para a faixa anteriormente indicada, os sinais foram decimados por um fator de 6; isto é, apenas uma em cada 6 amostras é mantida. Os sinais a serem reamostrados são filtrados¹² antes da decimação para evitar o falseamento. A nova frequência de amostragem é $100/6$ Hz¹³. O mesmo fator de decimação foi aplicado a todos os conjuntos de dados disponíveis.

O diagrama de blocos na Figura 5.6 destaca a interação entre paciente e ventilador na modalidade pressão de suporte.

Na ventilação por pressão de suporte, a pressão na entrada das vias aéreas é controlada pelo ventilador e o perfil de vazão depende das propriedades mecânicas do sistema respiratório e do esforço muscular do paciente. A ventilação é dita espontânea pois o paciente pode definir tanto o início da assistência quanto a transição para a expiração (ao menos teoricamente). Nesse contexto, o sistema respiratório e o ventilador são dois sistemas

11 A função de correlação não linear escolhida é $R_{nl}(\tau) = E\left[(x^2(k) - E[x^2])(x^2(k - \tau) - E[x^2])\right]$ (Aguirre, 1995).

12 Filtro passa baixas tipo I de Chebyshev, 8ª ordem, frequência de corte $f_c = 0,8f_s/(2R)$, sendo f_s a frequência de amostragem original e R o fator de decimação.

13 A média e variância da duração dos ciclos ventilatórios é, nesse caso, 2,65 s e 0,21 s.

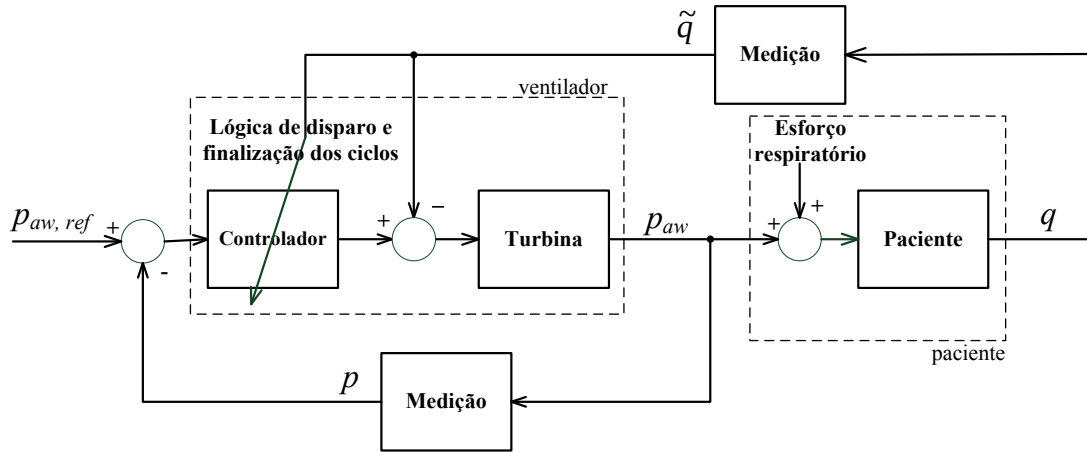


Figura 5.6: Representação esquemática da ventilação não invasiva por pressão de suporte. O diagrama de blocos mostra a operação em malha fechada.

dinâmicos acoplados. Em relação ao ventilador, a pressão é controlada atuando na vazão (variável manipulada). Para o paciente, a referência de pressão é previamente ajustada pelo clínico para prover uma certa ventilação minuto (ou volume corrente) e aliviar a musculatura inspiratória. Pelo ponto de vista da modelagem, a escolha das variáveis de entrada e saída não é única. Além disso, o ciclo ventilatório tem duas fases distintas, uma antes e outra após o início da insuflação mecânica.

Alguns modelos entrada-saída e autônomos estimados a partir dos sinais de pressão e vazão são apresentados a seguir.

5.3.1 Modelos NARMAX polinomiais

O conjunto de termos candidatos foi montado utilizando $l = 2$ e $3 \leq n_y = n_u \leq 6$. Diversos modelos foram investigados variando-se o número n_t de termos entre 5 e 14.

A janela de dados para a identificação (vide Figura 5.7) dos modelos contém apenas ciclos em que o ventilador provê suporte ventilatório ao paciente, doravante referidos como ciclos disparados. Essa escolha procura garantir que os modelos capturem a dinâmica da interação efetiva entre paciente e ventilação. Por sua vez, a janela dos dados de validação pode incluir ciclos não disparados, o que permite avaliar o desempenho dos modelos nesses eventos específicos do suporte ventilatório em modo espontâneo.

Um modelo entrada-saída selecionado entre os investigados é

$$\begin{aligned} \tilde{q}(k) = & 1,6544 \tilde{q}(k-1) - 0,7061 \tilde{q}(k-2) + 0,0154 p_d(k-1)^2 \\ & - 0,0266 p_d(k-3) p_d(k-1) + 0,0111 p_d(k-3)^2 + \xi(k). \end{aligned} \quad (5.14)$$

$\tilde{q}(k)$ e $p(k)$ designam vazão e pressão medidas, respectivamente, enquanto que $p_d(k) = p(k+4)$. A parte média móvel (MA) do modelo não é utilizada nas simulações e, portanto,

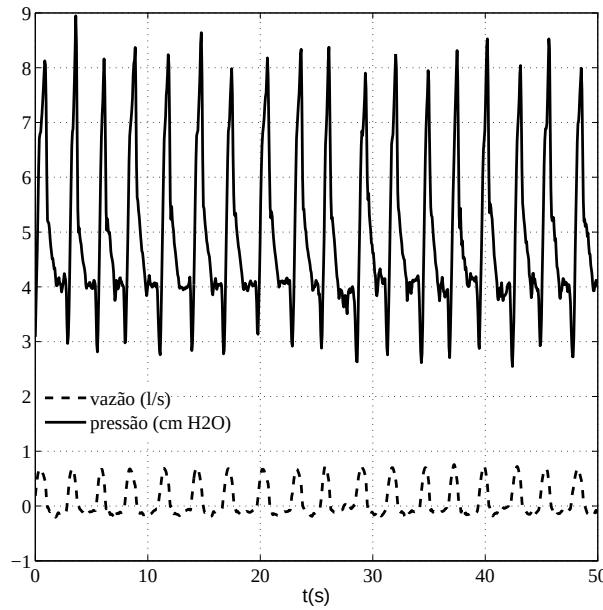


Figura 5.7: Janela de dados selecionada para a modelagem dos sinais ventilatórios. Esta janela agrupa somente ciclos disparados para destacar o padrão efetivo de interação na ventilação não invasiva por pressão de suporte. Nesse caso, IPAP = 10 cm H₂O e PEEP = 4 cm H₂O.

será omitida. Após modificar a referência de tempo do sinal de pressão, atrasos menores ou iguais a 3 em ambas variáveis foram suficientes para capturar a dinâmica original. Cada atraso de tempo corresponde a $6 \times 0,01 = 0,06$ segundos.

A simulação livre do modelo 5.14 é vista na Figura 5.8. O modelo apresenta melhor desempenho durante os ciclos disparados. A raiz do erro quadrático médio, RMSE (do inglês *Root Mean Squared Error*), quantifica a qualidade do ajuste aos dados de validação¹⁴. Para este modelo, RMSE = 0,1739.

Modelos com saída em pressão também foram obtidos. Um destes modelos é

$$\begin{aligned}
 p(k) = & 1,6377 p(k-1) - 1,0077 p(k-2) + 0,4800 p(k-3) + 1,5215 \tilde{q}(k-1)^2 \\
 & - 0,0289 p(k-2)p(k-1) + 0,0660 \tilde{q}(k-3)p(k-3) + \xi(k).
 \end{aligned} \quad (5.15)$$

O desempenho do modelo 5.15 em simulação livre é mostrado nas Figuras 5.9 e 5.10.

A saída deste modelo reproduz o ciclo de pressão após o início da insuflação mecânica; isto é, acima de 4 cm H₂O. Em contraponto, o modelo não representa bem o sinal de pressão antes do disparo do ventilador, provavelmente devido à diferença da dinâmica. O modelo responde ao sinal de vazão mesmo durante os ciclos não disparados. Os corres-

¹⁴ RMSE = $\sqrt{\sum_{k=1}^N (y_m(k) - y_v(k))^2 / N}$, em que y_m e y_v são, respectivamente, a saída do modelo e o sinal de validação. N é o número de amostras em cada sinal.

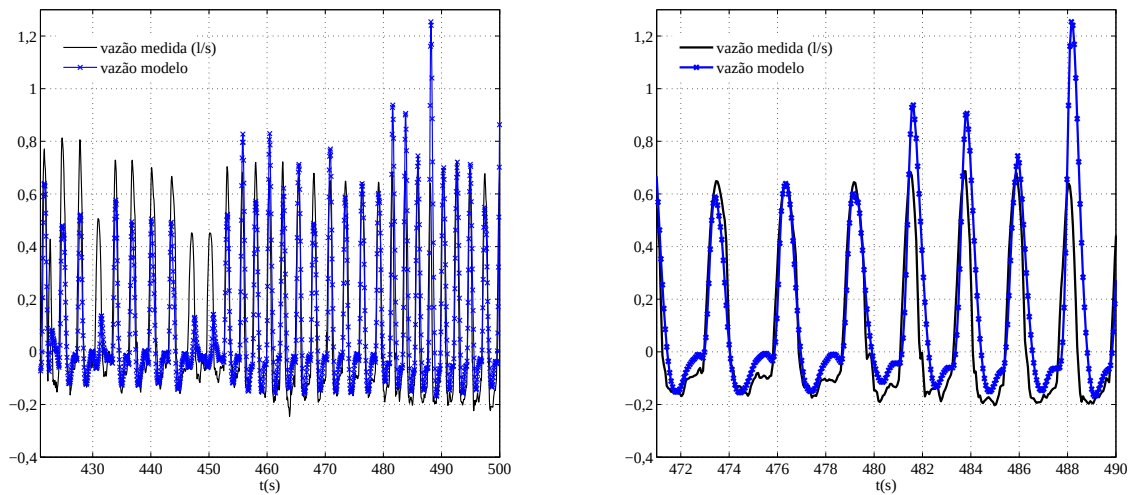


Figura 5.8: Perfil de vazão obtido em simulação livre do modelo 5.14. O sinal de pressão aplicado na entrada do modelo foi registrado durante a ventilação de P_3 com IPAP = 10 cm H_2O . Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.

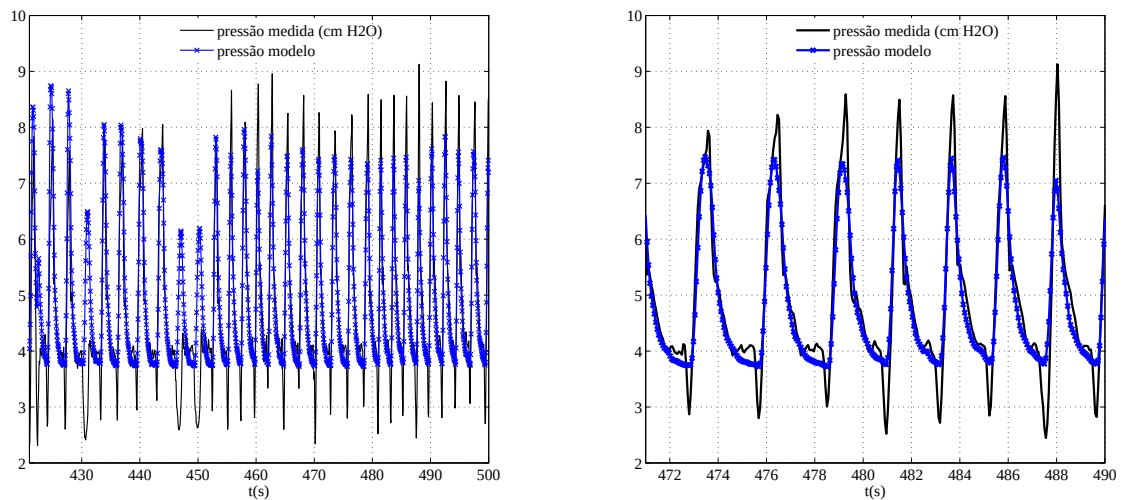


Figura 5.9: Simulação livre do modelo NARX 5.15 utilizando a vazão como entrada e a pressão como saída. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.

pondentes ciclos de pressão são menores que os usuais e aparecem como laços internos na Figura 5.10. O índice RMSE para este modelo é 0,8627.

A interação dinâmica entre vazão e pressão é usualmente considerada não linear (Wysocki et al., 2006c; Rabarimanantsoa et al., 2007). No intuito de avaliar a pertinência desta consideração, modelos lineares foram estimados a partir dos mesmos sinais mostrados na Figura 5.7. O modelo ARX (*AutoRegressive with eXogenous input*) afim

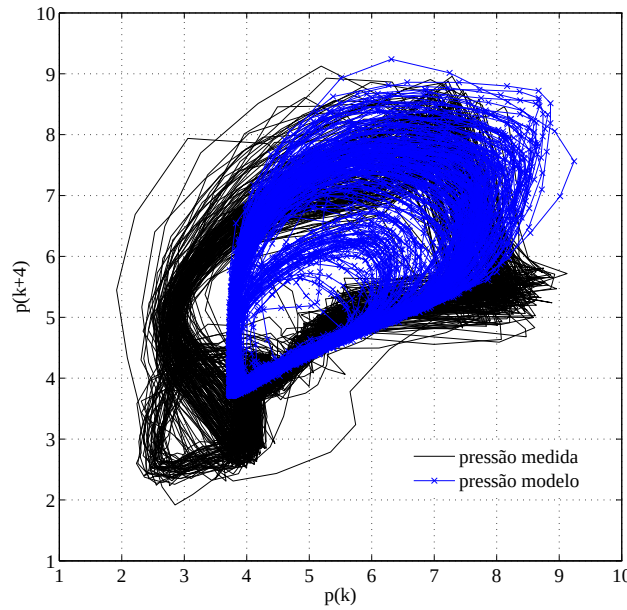


Figura 5.10: Saída do modelo 5.15 representada em coordenadas de atraso.

$$\begin{aligned}
 p(k) = & 1,5382 p(k-1) - 1,2772 p(k-2) + 0,4784 p(k-3) \\
 & + 0,5230 \tilde{q}(k-1) + 1,1501 + 1,8445 \tilde{q}(k-3) - 1,1758 \tilde{q}(k-2) + \xi(k) \quad (5.16)
 \end{aligned}$$

aproxima bem a dinâmica investigada, conforme visto na Figura 5.11. Esse modelo não é rigorosamente linear devido ao termo constante. Contudo, a modelagem tornou-se viável somente com a adição deste termo à estrutura linear. Além disso, o termo constante pode ser interpretado como uma simples mudança de coordenadas.

Uma comparação da simulação livre dos modelos 5.15 e 5.16 indica que a relação vazão-pressão não é acentuadamente não linear. De fato, a equação afim implementada pelo modelo 5.16 parece adequada para representar a dinâmica após o disparo do ventilador. Essa observação também explica porque o aumento do grau de não linearidade para $l = 3$ não melhora o desempenho dos modelos de modo significativo. Essa análise por comparação de modelos permite inferir apenas a natureza da dinâmica subjacente aos dados e não pode ser extrapolada para a interação entre vazão e pressão em condições genéricas. O RSME calculado a partir da simulação livre do modelo 5.16 é 1,0057.

Os termos do modelo 5.15 podem ser divididos entre os agrupamentos Ω_p , Ω_{p^2} , $\Omega_{p\tilde{q}}$ e $\Omega_{\tilde{q}^2}$. A Figura 5.12 mostra a evolução dos coeficientes de agrupamentos à medida que o número de termos no modelo aumenta.

Os termos acrescentados ao modelo no intervalo $6 \leq n_t \leq 10$ são todos do agrupamento $\Omega_{p\tilde{q}}$. Os dois próximos termos são do tipo Ω_{p^2} . O termo constante não foi selecionado e o primeiro termo do agrupamento $\Omega_{\tilde{q}}$ só aparece no último modelo do intervalo. O

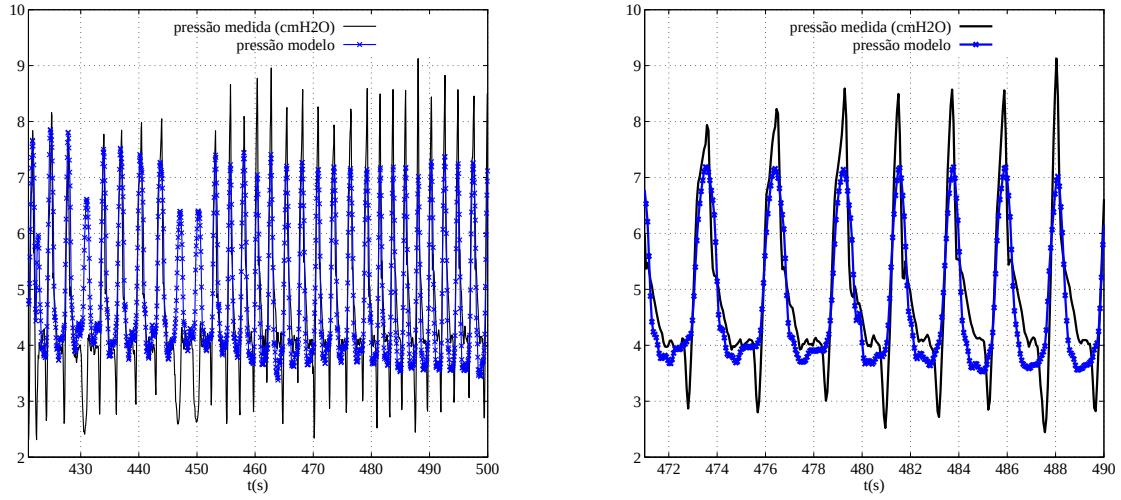


Figura 5.11: Simulação livre do modelo 5.16 identificado na janela de dados mostrada na Figura 5.7. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.

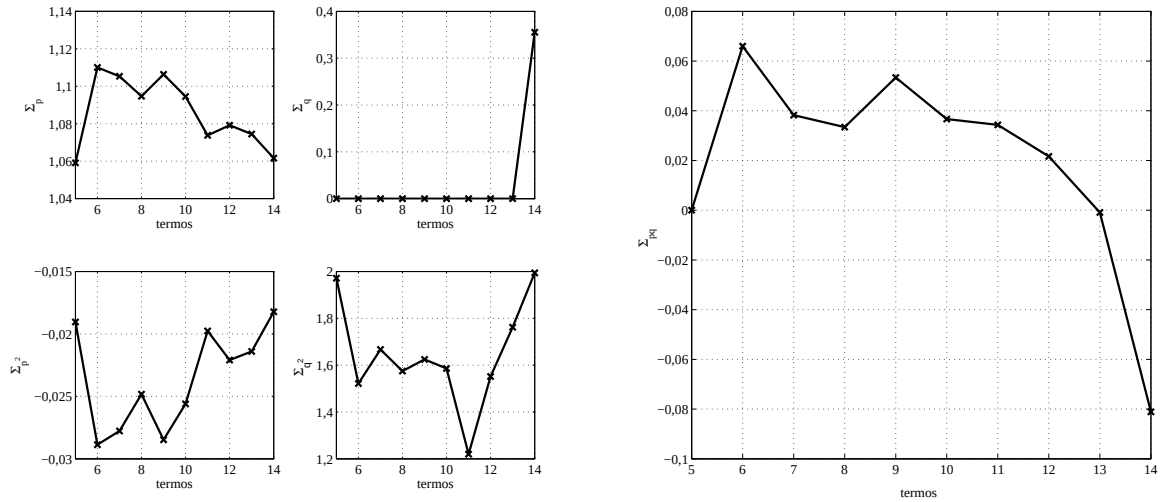


Figura 5.12: Evolução dos coeficientes dos agrupamentos de termos para modelos NARX polinomiais identificados na janela de dados apresentada na Figura 5.7.

coeficiente do agrupamento cruzado $\Omega_{p\tilde{q}}$ muda de sinal em $n_t = 13$ termos. Essa análise sugere quais são os agrupamentos de termos efetivos para representar a relação estática subjacente aos dados de treinamento (vide Figura 5.7).

5.3.2 Redes RBF

Uma primeira rede entrada-saída foi treinada com os sinais exibidos na Figura 5.7. O treinamento desta e das demais redes (tanto entrada-saída quanto autônomas) utilizou as rotinas disponibilizadas por (Orr, 1996b). O vetor de entradas $\mathbf{x}$ para as funções radiais

inclui valores de $p(k)$ e $\tilde{q}(k)$ atrasados até 3 instantes de amostragem. O algoritmo de treinamento selecionou $H = 11$ funções radiais gaussianas, o termo constante w_0 e dois regressores lineares ($p(k-1)$ e $\tilde{q}(k-1)$) para compor o modelo. A largura $r = 0,8$, igual para todas as funções gaussianas, foi selecionada de modo empírico. O desempenho do modelo deteriora com grandes variações desse parâmetro. A norma dos pesos de conexão das unidades radiais e dos regressores lineares é 17,2571 e 1,6416, respectivamente.

A simulação livre da rede prediz a pressão atual a partir de valores passados da vazão medida e da própria predição (retroalimentados por redes de atrasos). O resultado assim obtido é visto nas Figuras 5.13 e 5.14. Para este modelo, $RMSE = 1,1813$.

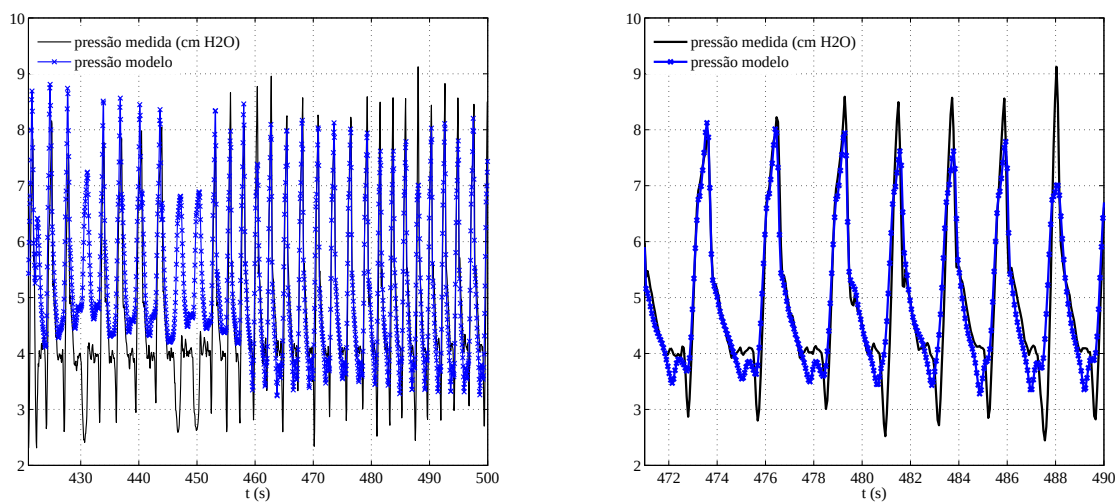


Figura 5.13: Simulação livre de rede RBF treinada para prever o valor atual da pressão na entrada das vias aéreas do paciente. Os dados de treinamento da rede são vistos na Figura 5.7. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.

Assim como os modelos NARX polinomiais, a rede RBF aproxima bem a dinâmica após o início da assistência ventilatória mas não é capaz de reproduzir o comportamento anterior ao disparo. De modo semelhante, a saída em pressão aumenta mesmo durante os ciclos não disparados. A amplitude dos respectivos ciclos de pressão situa-se entre a PEEP (4 cm H₂O) e a IPAP (10 cm H₂O). A saída da rede responde a uma elevação do nível de base da vazão de validação no intervalo $420 \leq t \leq 460$ s (não mostrada na figura). O modelo NARX mostrou-se menos sensível ao mesmo evento.

As distâncias euclidianas entre os centros das funções radiais que compõem a rede são apresentadas de modo gráfico na Figura 5.15. Um conjunto de cores designa as distâncias conforme mapa mostrado à direita. O índice do centro é dado pela ordem da inclusão de sua RBF ao modelo. Por construção, o gráfico é simétrico em relação à antidiagonal principal.

A distribuição dos centros não é uniforme sobre $\mathbb{R}^6$. Eles parecem dividir-se em dois grupos, o primeiro englobando os centros 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e os demais no segundo grupo.

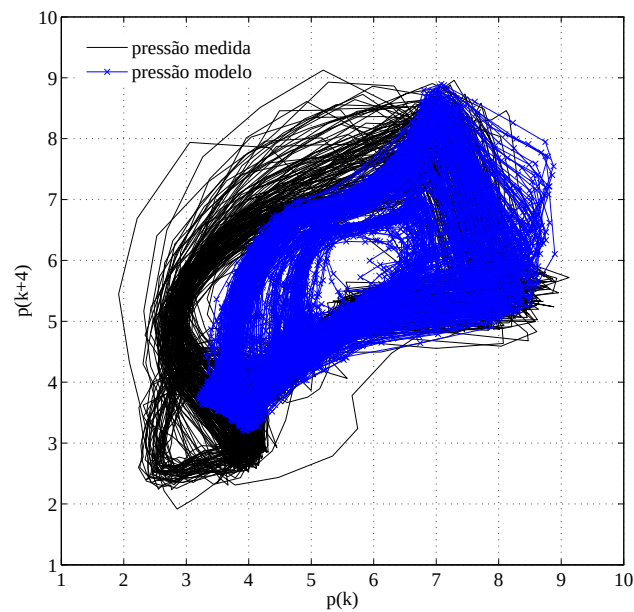


Figura 5.14: Simulação livre da rede RBF representada em coordenadas de atraso.

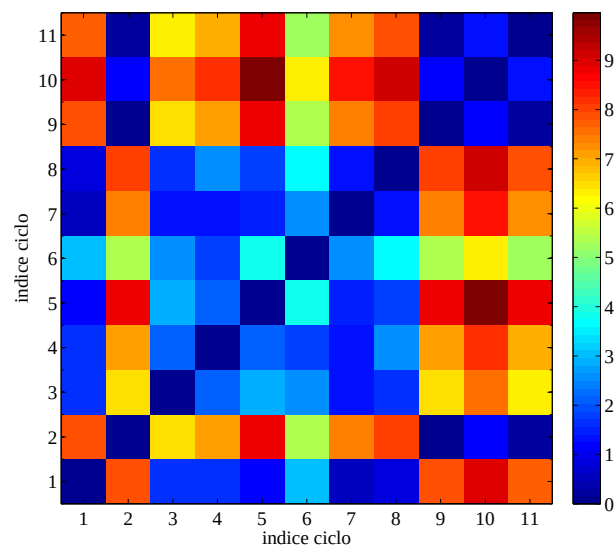


Figura 5.15: Gráfico das distâncias entre os centros das funções radiais que compõem um modelo entrada-saída para sinais ventilatórios.

Mesmo assim, todos os centros possuem vizinhos e estão distantes de pelo menos 4 outros centros.

A Figura 5.16 desdobra a contribuição das funções gaussianas e dos regressores lineares na composição da saída da rede.

O erro cometido ao aproximar a pressão atual por uma combinação de seu valor an-

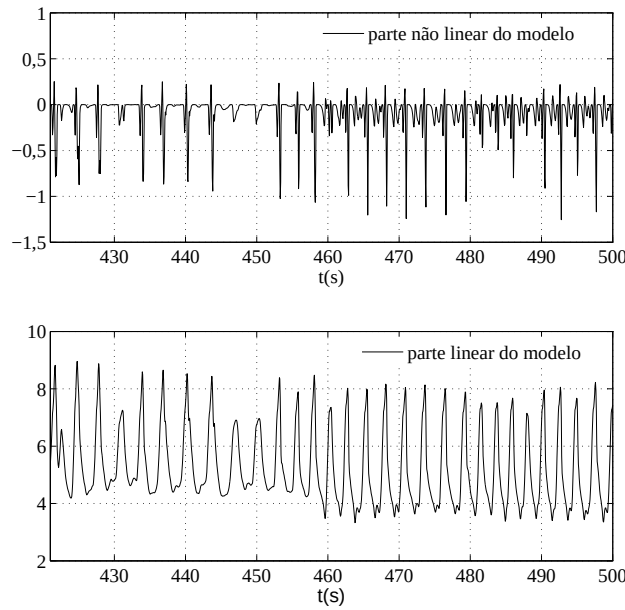


Figura 5.16: Desdobramento da contribuição dos termos lineares (embaixo) e das funções radiais gaussianas (ao alto) na composição da simulação mostrada na Figura 5.13. A unidade de ambos sinais é $\text{cm H}_2\text{O}$

terior e da entrada é reduzido já que a dinâmica não é demasiadamente rápida. Assim, a parte linear do modelo faz o mapeamento de padrões (Aguirre et al., 2008c); isto é, captura a estrutura cíclica inerente aos sinais ventilatórios. Em complemento, a parte não linear do modelo se encarrega da dinâmica intraciclo.

Um outro teste interessante consiste em avaliar o desempenho da rede em simulação livre com sinais de vazão e pressão referentes a outro paciente. A rede treinada com o perfil ventilatório do paciente P_3 é agora utilizada para explicar séries temporais do paciente P_5 (sem reajuste de centros, larguras e pesos). Essa simulação é vista na Figura 5.17.

A média e a variância da duração dos ciclos ventilatórios são distintas nos sinais de treinamento (paciente P_3) e de validação (P_5). Mesmo assim, a saída do modelo mantém-se limitada e excursiona na mesma faixa de variação do sinal de validação.

A Figura 5.18 mostra a simulação livre de uma rede RBF com saída em vazão. O sinal de pressão da Figura 5.7 foi adiantado em quatro amostras para compor os exemplos de treinamento da rede. A estrutura da rede é composta por 13 funções radiais gaussianas e o regressor linear $\tilde{q}(k-1)$. A largura das unidades radiais foi mantida em 0,8. A norma dos pesos das funções radiais e do regressor linear é 0,6111 e 0,9080, respectivamente.

Novamente, o desempenho da rede RBF e dos modelos NARX é equivalente. As discrepâncias mais significativas correspondem aos ciclos não disparados. O índice RMSE para este modelo é 0,0986.

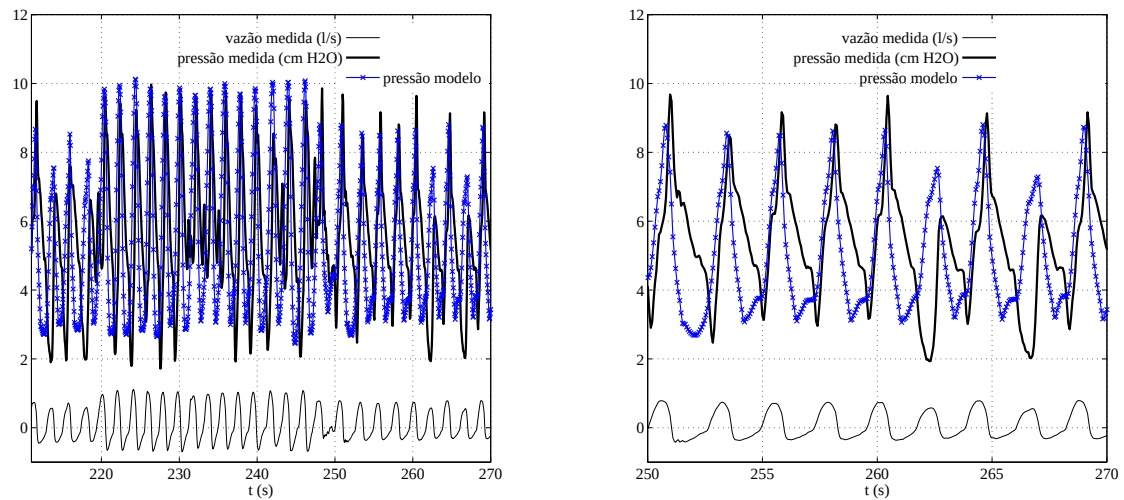


Figura 5.17: Simulação livre de rede RBF com sinal de vazão (entrada) registrado durante a ventilação do paciente P_5 (vide Tabela 5.1) com $IPAP = 10$ cm H₂O. Essa rede foi treinada a partir dos sinais de vazão e pressão mostrados na Figura 5.7 (referentes ao paciente P_3). Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.

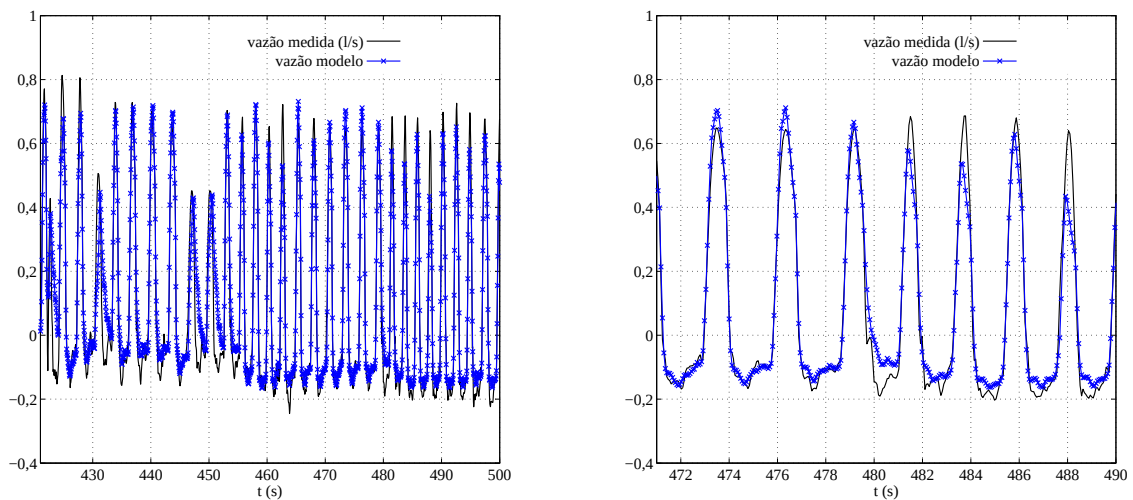


Figura 5.18: Simulação livre de uma rede RBF treinada para prever a vazão no circuito ventilatório. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.

5.3.3 Modelos Autônomos

Os sinais de pressão e vazão podem também ser modelados por redes RBF multivariáveis autônomas. Um modelo autônomo não possui entradas externas e a evolução das saídas é determinada por sua estrutura e pelas condições iniciais.

A estrutura de uma rede RBF autônoma treinada para representar os sinais ventilatórios é

$$\begin{aligned}
p(k) &= w_{0,p} + w_{l_{1,p}} p(k-1) + w_{l_{2,p}} \tilde{q}(k-1) + \sum_{i_2=1}^{12} w_{nl_{i_2,p}} \phi_{i_2,p}(\mathbf{x}(k)), \\
\tilde{q}(k) &= w_{0,\tilde{q}} + w_{l_{1,\tilde{q}}} p(k-1) + w_{l_{2,\tilde{q}}} \tilde{q}(k-1) + \sum_{i_2=1}^{12} w_{nl_{i_2,\tilde{q}}} \phi_{i_2,\tilde{q}}(\mathbf{x}(k)).
\end{aligned} \quad (5.17)$$

$w_{nl_{i_2,p}}$ e $w_{nl_{i_2,\tilde{q}}}$ são os pesos das conexões entre os neurônios da camada escondida e as saídas. Os pesos dos termos lineares são $w_{l_{i_1,p}}$ e $w_{l_{i_1,\tilde{q}}}$ ($i_1 = 1, 2$) enquanto que $w_{0,p}$, $w_{0,\tilde{q}}$ são termos constantes. O vetor de entradas $\mathbf{x}$ é idêntico ao composto para treinar as redes entrada-saída (atrasos máximos iguais a 3 em ambas variáveis). Todas as funções radiais utilizam $r = 0,93$. Esse valor de r e o número máximo de neurônios na camada escondida foram escolhidos de modo empírico.

A função custo para treinamento da rede autônoma incluiu também um termo que penalizava pesos elevados nas conexões de saída, além da usual medida de ajuste aos dados de treinamento (Orr, 1996a). Esta penalização (*weight decay* ou *ridge regression* (Orr, 1996a)) permite adaptar a complexidade da estrutura escolhida ao problema em estudo. Dessa maneira, o número efetivo de parâmetros da rede pode ser menor que o número de conexões entre a camada escondida e a saída, possibilitando que uma rede grande se comporte como outra menor de tamanho apropriado.

A simulação livre da rede autônoma é exibida nas Figuras 5.19 e 5.20.

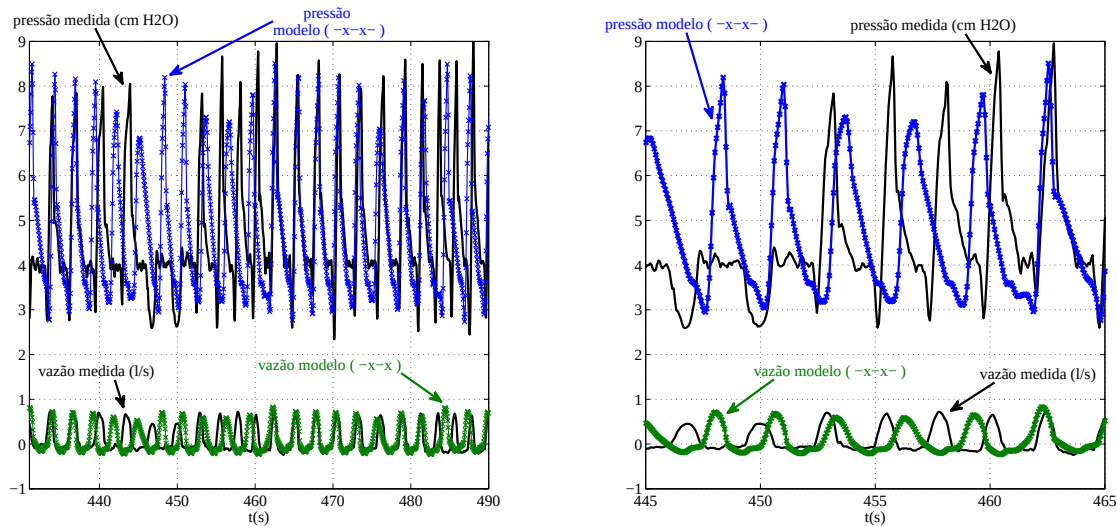


Figura 5.19: Simulação livre de rede RBF autônoma treinada a partir dos sinais de pressão e vazão mostrados na Figura 5.7. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes. A rede não possui entradas externas e as saídas são determinadas de modo iterativo partindo das condições iniciais especificadas pelo usuário. A estrutura da rede é descrita no texto.

As saídas do modelo e os sinais de validação são similares no que se refere à forma

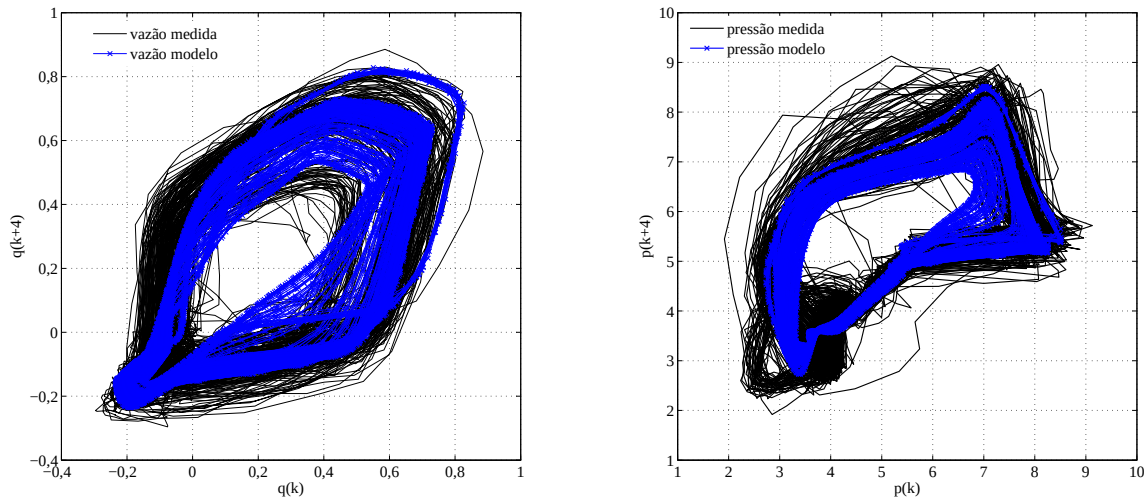


Figura 5.20: Duas projeções do retrato de fases de um modelo RBF autônomo treinado para representar sinais ventilatórios. O retrato de fases foi reconstruído representando-se a vazão (à esquerda) e a pressão (direita) em coordenadas de atraso.

e amplitude dos ciclos. Contudo, as simulações e os dados não estão sincronizados em fase. Essa observação não é de todo inesperada pois não existe acoplamento entre as medições e as saídas de um modelo autônomo após a inicialização. No caso dos modelos não autônomos, o sinal de entrada atua no sentido de sincronizar a saída do modelo aos dados.

As séries de duração do ciclo ventilatório mostram que o modelo autônomo apresenta variabilidade reduzida em relação aos dados. Essa observação indica que os fatores externos que influenciam a ventilação não podem ser totalmente explicados utilizando somente medições de vazão e pressão. Mesmo assim, é interessante observar que o modelo consegue capturar parte da variabilidade.

Os modelos autônomos e não autônomos representam dinâmicas distintas. Os primeiros descrevem o processo que governa a mecânica ventilatória. Por sua vez, os modelos entrada-saída (não autônomos) aproximam o mapeamento matemático que relaciona pressão e vazão.

5.4 Novas Considerações a Respeito do Desempenho dos Modelos Identificados

Os resultados apresentados na seção 5.3 utilizam um mesmo conjunto de dados para discutir aspectos práticos da modelagem e destacar algumas diferenças entre os modelos entrada-saída e autônomos. O desempenho de cada modelo foi avaliado pela comparação de sua simulação livre com dados medidos. Esta seção apresenta outras metodologias para acessar a qualidade dos modelos identificados.

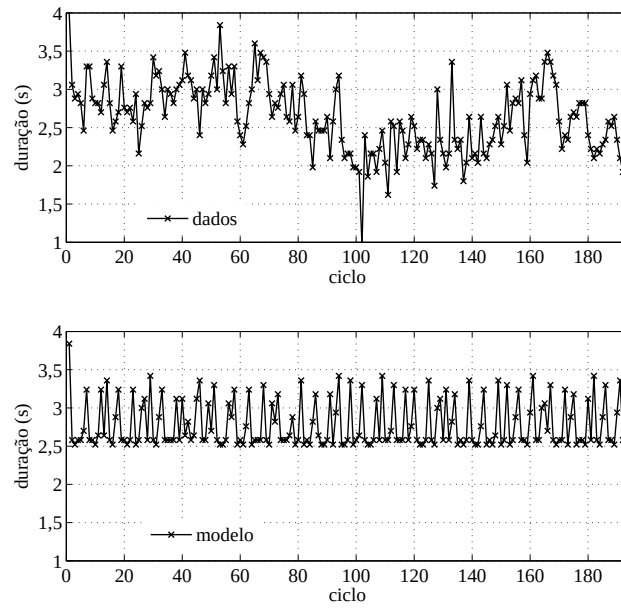


Figura 5.21: Séries de duração do ciclo respiratório para os dados de validação (no alto) e saída do modelo autônomo (embaixo).

Resultados similares foram obtidos a partir da análise de registros referentes a outros pacientes em distintos níveis de IPAP. Como este trabalho não pretende classificar os pacientes de acordo com critérios clínicos nem propor procedimentos médicos baseados em modelagem, os demais resultados são omitidos por questão de coesão.

5.4.1 Característica Estática

A característica estática de um modelo indica sua saída em regime permanente para determinados valores de entrada constante (considerando que o modelo é assintoticamente estável). A expressão matemática dessa curva característica pode ser obtida analiticamente para uma classe de modelos NARX polinomiais (Aguirre et al., 2002).

Os modelos NARX aqui analisados aproximam as sessões de ventilação com IPAP = 16 cm H₂O para 10 pacientes apresentados na Tabela 5.1¹⁵. Todos os modelos foram identificados em janelas com 401 amostras contendo exclusivamente ciclos disparados. O conjunto de termos candidatos

$$\left[p(k-1) \ p(k-2) \ p(k-3) \ p(k-1)^2 \ \tilde{q}(k-1)p(k-1) \ \tilde{q}(k-2)p(k-1) \right] \quad (5.18)$$

foi composto manualmente para permitir a recuperação analítica da característica está-

¹⁵ Os indivíduos não considerados nesse estudo são P₆ e S₁₂ cujos perfis ventilatórios foram classificados no grupo IV tanto para IPAP = 16 cm H₂ quanto para os demais níveis de suporte.

tica¹⁶. As restrições na estrutura e na extensão da janela de dados visam garantir que os modelos foram identificados em condições equivalentes. A ordem de inclusão dos seis termos no modelo foi determinada pelo ERR. Em outras palavras, todos os termos aparecem em cada modelo, mas não necessariamente na mesma ordem.

Uma entrada constante $\tilde{q}(k) = Q$, $\forall k \in \mathbb{N}$, conduz a saída do modelo para $p(k) = P$ em regime permanente. Nessa condição, a manipulação analítica dos modelos com termos selecionados no conjunto 5.18 determina

$$Q = \frac{1 - \Sigma_p - \Sigma_{p^2} P}{\Sigma_{p\tilde{q}}}, \quad (5.19)$$

em que Σ_x é o coeficiente do agrupamento de termos Ω_x (vide seção 5.1.1).

As curvas estáticas dos modelos identificados são exibidas em um único gráfico para comparação.

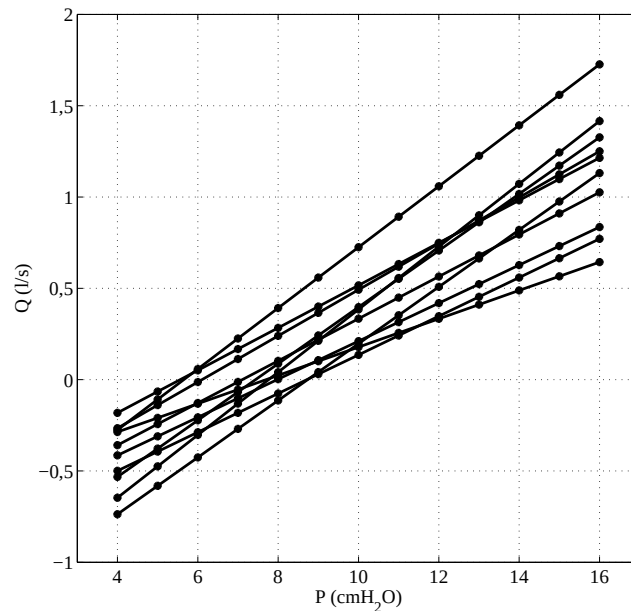


Figura 5.22: Característica estática de modelos NARX polinomiais identificados a partir de sessões de ventilação não invasiva com IPAP = 16 cm H₂O.

A Figura 5.22 mostra a semelhança das curvas estatísticas dos 10 modelos. A inclinação das curvas é positiva e, assim, um aumento da pressão na entrada das vias aéreas do paciente está associado a um aumento da vazão. A vazão torna-se negativa para os menores valores de pressão.

16 Os termos lineares em $\tilde{q}(k)$ são naturalmente desconsiderados pelo ERR, conforme visto na Figura 5.12. Por sua vez, os termos quadráticos na mesma variável impedem a obtenção analítica da curva característica.

5.4.2 Índice de Desempenho em Simulação Livre

Os 10 modelos NARX polinomiais mencionados na subseção anterior são agora avaliados em simulação livre. O índice normalizado

$$I(\alpha) = \frac{\sqrt{\sum_{k|p(k)>\alpha} (p(k) - p_m(k))^2}}{\sqrt{\sum_{k|p(k)>\alpha} (p(k) - p_r(k))^2}} \quad (5.20)$$

compara a saída $p_m(k)$ do modelo com a medição $p(k)$ nos instantes k em que $p > \alpha$.

A composição do sinal de referência p_r envolve os seguintes passos:

1. determinar a duração mediana dos n_c ciclos ventilatórios que compõem a série de medições da pressão p_{aw} ;
2. escolher um dos ciclos com duração mediana como referência;
3. truncar ou repetir o último valor de cada ciclo de referência para reproduzir a duração dos ciclos no sinal original;
4. colar os n_c ciclos de referência.

O sinal assim obtido constitui um preditor competitivo para a pressão medida, além de incorporar características específicas do padrão ventilatório de cada paciente. Portanto, ele é utilizado para normalizar o índice de desempenho dos modelos em simulação livre.

A Figura 5.23 mostra um segmento do sinal de referência composto para o paciente P₄. Os marcadores delimitam os ciclos.

Esse segmento inclui tanto *ciclos medianos* quanto *ciclos alongados* e truncados, conforme pode ser inferido a partir da posição relativa dos marcadores.

Um valor $I(\alpha) \approx 1$ indica que a simulação livre do modelo aproxima a série de medições tão bem quanto o sinal de referência. Por outro lado, a simulação do modelo é melhor (pior) preditor para os dados que o sinal de referência quando $I(\alpha) < 1$ ($I(\alpha) > 1$).

O limiar α seleciona a parte da resposta do modelo que será comparada com os dados. Conforme discutido anteriormente, os modelos identificados não são capazes de aproximar o sinal de pressão antes do disparo do ventilador. Dessa maneira, o ajuste de α permite selecionar trechos em que o modelo aproxima a dinâmica da ventilação.

O índice foi calculado para os 10 modelos no intervalo $5 \leq \alpha \leq 12$. A Tabela 5.3 reproduz a média e desvio padrão dos resultados.

Quatro modelos apresentam um desempenho digno de nota no ajuste aos dados de validação – modelos para P₅ (grupo III conforme Tabela 5.2), P₇ (grupo I), S₁₀ (grupo I) e S₁₁ (grupo I). No extremo oposto, o sinal de referência aproxima melhor os dados que a saída do modelo referente ao paciente P₂ (grupo IV). As Figuras 5.24 e 5.25 mostram trechos das simulações dos modelos com melhor (P₇) e pior (P₂) desempenho nesse critério.

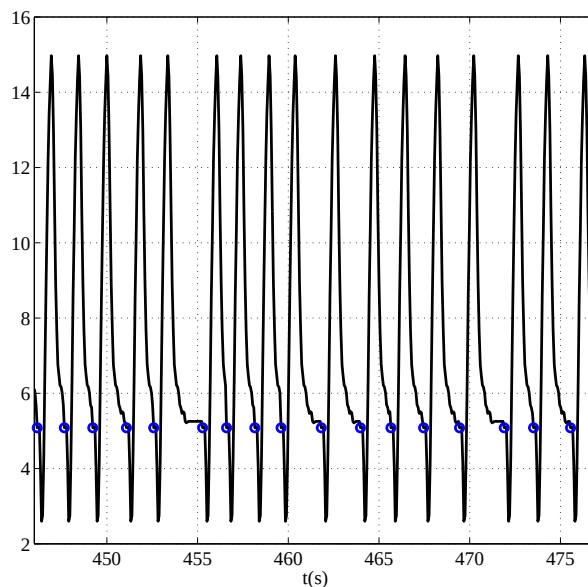


Figura 5.23: Segmento do sinal de referência composto pela concatenação de *ciclos medianos*. Este sinal é utilizado para normalizar o índice de desempenho dos modelos NARX entrada-saída em simulação livre.

Tabela 5.3: Média e desvio padrão do índice 5.20 que quantifica o desempenho de modelos NARX polinomiais em simulação livre. A classificação do perfil ventilatório original é indicada entre parênteses para cada paciente (vide seção 5.2.1).

P_1 (I)	P_2 (IV)	P_3 (IV)	P_4 (I)	P_5 (III)
$0,8641 \pm 0,0815$	$1,4657 \pm 0,1796$	$1,0627 \pm 0,1899$	$0,9747 \pm 0,0417$	$0,5910 \pm 0,0991$
P_7 (I)	P_8 (II)	S_9 (II)	S_{10} (I)	S_{11} (I)
$0,4192 \pm 0,0174$	$0,9666 \pm 0,2942$	$1,0176 \pm 0,1859$	$0,6992 \pm 0,0162$	$0,5602 \pm 0,0211$

5.4.3 Sincronização Dados–Modelo

Brown et al. (1994) assinalaram que a saída de um modelo pode ser *facilmente* sincronizada a um conjunto de medições quando este modelo captura a dinâmica monitorada. Essa premissa foi utilizada em Aguirre et al. (2006) para selecionar o melhor modelo dentre um conjunto de candidatos. Nesse espírito, esta subseção investiga se os modelos autônomos treinados para representar sinais ventilatórios podem ser sincronizados aos dados de validação.

O processo que gera os dados é acoplado às saídas do modelo de modo linear e unidirecional:

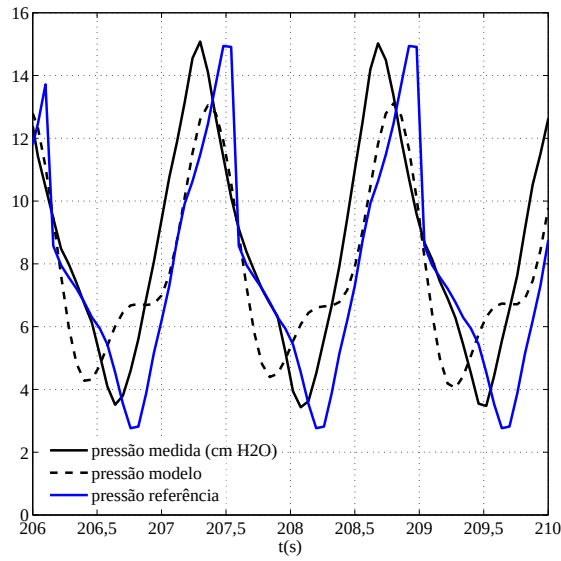


Figura 5.24: Segmento da simulação do modelo com melhor desempenho (P_7) de acordo com o índice 5.20. Veja o texto para detalhes.

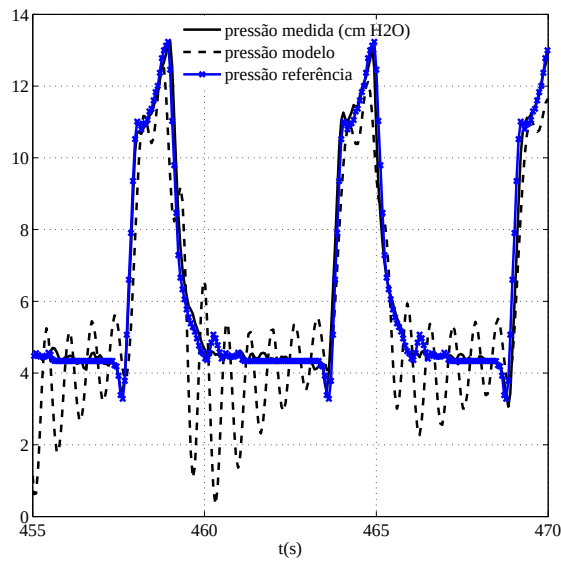


Figura 5.25: Segmento da simulação do modelo com pior desempenho (P_2) de acordo com o índice 5.20.

$$\begin{aligned} p_m(k) &= f_p(k) + k_p (p(k-1) - p_m(k-1)), \\ q_m(k) &= f_{\tilde{q}}(k) + k_{\tilde{q}} (\tilde{q}(k-1) - q_m(k-1)). \end{aligned} \quad (5.21)$$

f_p e $f_{\tilde{q}}$ sintetizam as equações do modelo autônomo 5.17 após o treinamento. Por sua vez,

p_m e q_m designam as saídas do modelo aumentado. $k_p, k_{\tilde{q}}$ são os ganhos de acoplamento e $e^T(k) = [e_1(k) \ e_2(k)] = [(p(k) - p_m(k)) \ (\tilde{q}(k) - q_m(k-1))]$ é o erro de sincronismo.

A Figura 5.19 mostra a simulação livre de uma rede RBF autônoma treinada para aproximar a evolução temporal de p e $\tilde{q}$. O desempenho desse modelo com o acoplamento aos dados é apresentado na Figura 5.26 para $k_p = k_{\tilde{q}} = 0,2$ (estes valores de ganho foram escolhidos para fins ilustrativos). A influência dos ganhos na qualidade e no custo da sincronização é discutida a seguir.

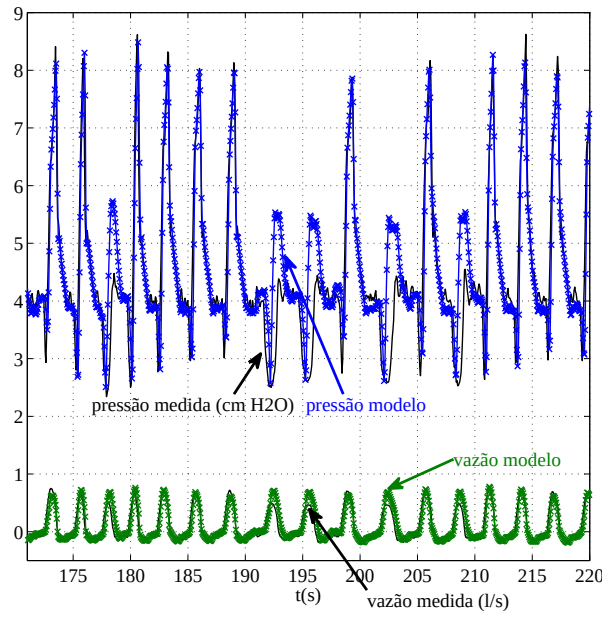


Figura 5.26: Simulação livre de uma rede RBF autônoma com acoplamento linear aos dados de validação. Nesse caso, $k_p = k_{\tilde{q}} = 0,2$.

As saídas do modelo estão em sincronia de fase com os sinais de validação. Mesmo com o acoplamento, os ciclos não disparados no registro experimental estão associados a ciclos (deformados) de pressão e vazão na simulação livre do modelo. Assim, o acoplamento não mascara essa característica do modelo original. A influência dos ganhos k_p e $k_{\tilde{q}}$ na qualidade da sincronização é avaliada a seguir.

A *facilidade* da sincronização é medida pela combinação de: (i) máximo erro normalizado de sincronismo, ϵ_m , e (ii) custo de sincronismo ou J (Aguirre et al., 2006). Essas medidas são definidas como

$$\epsilon_m(k_1, k_2) = \frac{\max \|e(k)\|}{\max \|e(k)\| + 1},$$

$$h(k) = [k_1 e_1(k) \ k_2 e_2(k)]^T, \quad J(k_1, k_2) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \|h(k)\|^2}, \quad (5.22)$$

sendo que $\|\cdot\|$ indica valor absoluto.

A Figura 5.27 destaca a variação de ϵ_m e J para as saídas do modelo RBF autônomo referente ao paciente P_3 (vide Figuras 5.19 e 5.26). As curvas são parametrizadas pelos ganhos de acoplamento, os quais variam no intervalo $0,1 < k_p = k_{\bar{q}} < 1,8$ em incrementos de 0,1.

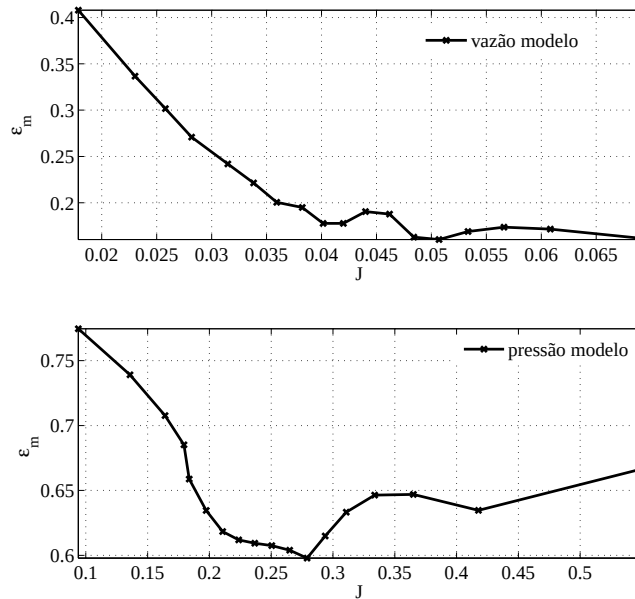


Figura 5.27: Máximo erro normalizado em função do custo de sincronização das saídas de modelo RBF autônomo para ganhos no intervalo $0,1 < k_p = k_{\bar{q}} < 1,8$.

Como esperado, uma diminuição do erro de sincronização implica no aumento da energia necessária para manter as saídas do modelo nessa condição. Para elevados ganhos de acoplamento, as saídas do modelo passam a reproduzir particularidades dos dados (dinâmicas espúrias, ruído, artefatos de medição), o que não implica em uma melhor representação das propriedades dinâmicas essenciais.

5.5 Caracterização Topológica de Modelos Autônomos

Para aprofundar a análise da simulação vista na Figura 5.19, as máximas pressões e vazões por ciclo foram obtidas após delimitar os ciclos ventilatórios (Freitas, 2009). A Figura 5.28 representa esses valores em diagramas de primeiro retorno.

A seleção dos máximos locais de uma série temporal se assemelha ao procedimento de amostragem estroboscópica e, portanto, os diagramas de primeiro retorno aproximam a projeção da dinâmica em seções de Poincaré. As séries investigadas estendem-se por

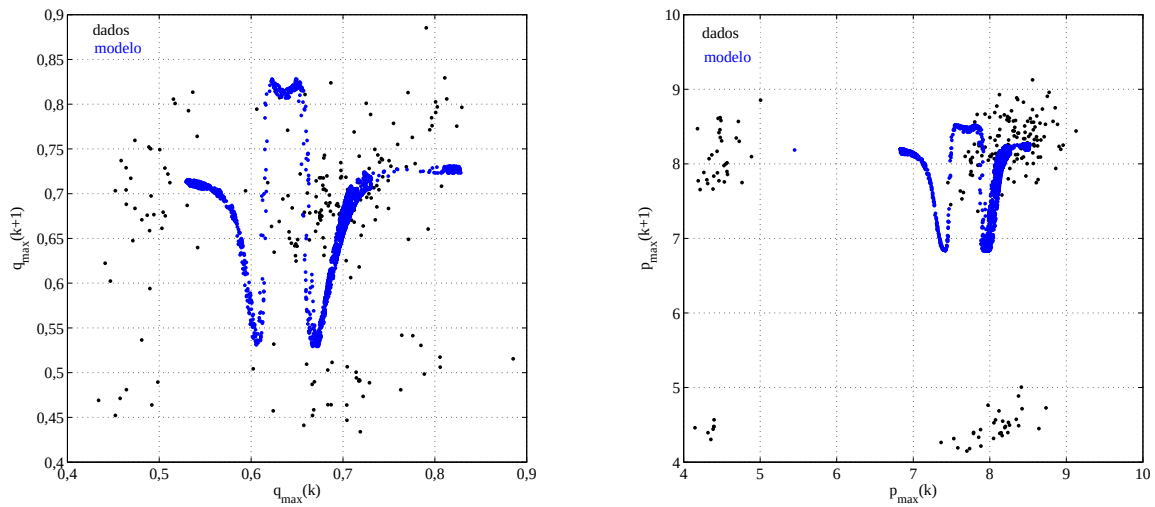


Figura 5.28: Diagramas de primeiro retorno das máximas pressão e vazão por ciclo na simulação livre exibida na Figura 5.19.

91 minutos, além da duração das sessões originais de ventilação não invasiva (vide seção 5.2)¹⁷. Uma simulação longa permite delinear melhor a dinâmica investigada.

Uma análise da Figura 5.28 ressalta que o conhecimento dos valores atuais das máximas variáveis por ciclo permite estimar seus valores seguintes pois os diagramas são (aproximadamente) unidimensionais. Essa observação sugere que a dinâmica capturada pelo modelo é complexa e fortemente dissipativa.

No intuito de validar essa suposição, os pesos dos regressores lineares em $\tilde{q}(k)$ ($wl_{2,p}$ e $wl_{2,\tilde{q}}$) foram utilizados como parâmetros de bifurcação do modelo. O diagrama de bifurcações assim obtido é reproduzido na Figura 5.29.

O detalhe do diagrama de bifurcações à direita da Figura 5.29 mostra uma cascata de duplicações de período. Essa é uma das rotas para o caos.

Modelos para dinâmica complexa podem ser analisados via caracterização topológica (Letellier et al., 1995; Aguirre et al., 2008b). O conjunto de órbitas periódicas instáveis (OPI) forma um *esqueleto* da conjunto atrator da dinâmica (salvo exceção de uma região com medida de Lebesgue nula). A trajetória do sistema no espaço de estados pode ser interpretada como uma composição de sucessivas aproximações (ao longo de suas variedades estáveis) e afastamentos (pelas variedade instáveis) das diversas OPI que compõem o atrator. As OPI são órbitas que tornaram-se instáveis com a bifurcação da dinâmica na rota para o caos.

Uma das propriedades essenciais da dinâmica caótica é a recorrência. Ela estabelece que o retrato de fases do sistema retorna a uma vizinhança do ponto $\mathbf{x}_0$ de partida após um tempo suficientemente longo. O tempo de recorrência varia de acordo com a região do espaço de estados considerada pois a velocidade da dinâmica não é uniforme (ele

17 Um modelo autônomo estável pode ser iterado indefinidamente após sua inicialização.

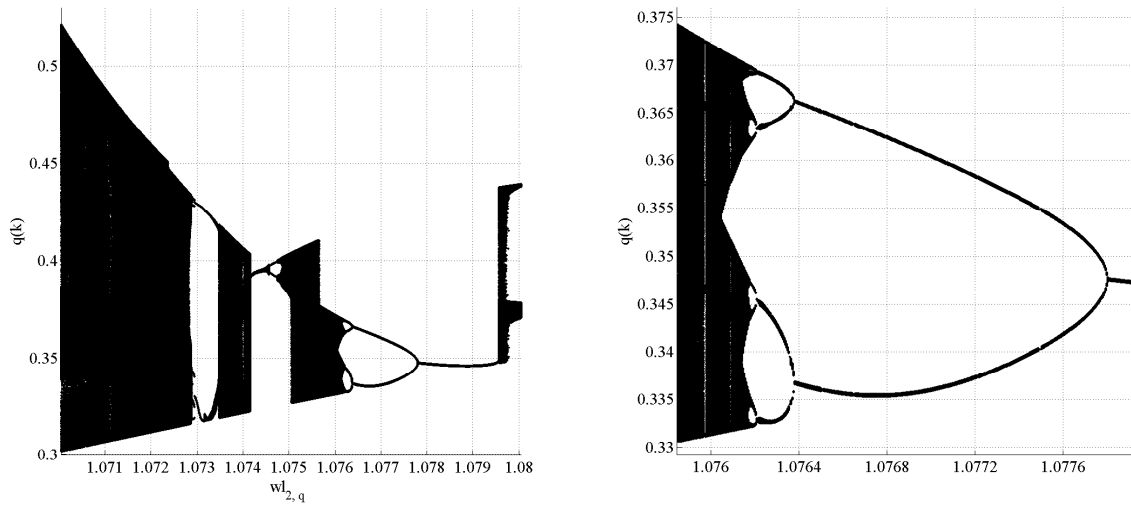


Figura 5.29: Diagrama de bifurcações de modelo RBF autônomo treinado a partir de sinais ventilatórios. Os resultados são ampliados ao lado para a visualização de detalhes.

depende também da dimensão da vizinhança). Essa propriedade é a base dos métodos para extração das OPI de um atrator caótico. Roth (2003) analisa algumas técnicas para a determinação de pontos fixos e órbitas periódicas de sistemas caóticos.

O atrator analisado contém 178 OPI com períodos menores ou iguais a 6. A Figura 5.30 mostra a seção de Poincaré definida por $p(k) = 4,5$ cm H₂O e $(p(k) - 4,5)$ crescente. Os pontos críticos (derivada nula) do mapa de Poincaré definem uma partição para a simbolização da dinâmica. O alfabeto composto pelos símbolos 1–5 é utilizado para codificar as OPI. A órbita 515 (período 3), por exemplo, perfura a seção de Poincaré em um ponto na região associada ao símbolo 5. Ao retornar à seção, a interseção ocorre em um ponto da região designada por 1, e assim sucessivamente.

A Figura 5.31 reproduz duas órbitas periódicas instáveis associadas à simulação do modelo RBF autônomo.

5.6 Considerações Finais

A modelagem matemática é aqui utilizada para investigar a interação entre paciente e ventilador durante a ventilação mecânica não invasiva em uma ótica sistêmica. Esta interação é monitorada via medições da pressão na entrada das vias aéreas do paciente e da vazão no circuito ventilatório. Os modelos referentes aos perfis ventilatórios mais regulares (em termos da duração dos ciclos ventilatórios e da máxima pressão por ciclo) apresentam, em geral, melhor desempenho. Esse resultado é coerente com a análise dos mesmos sinais em (Rabarimanantsoa et al., 2007) (os sinais poderiam ser classificados por uma medida de ajuste aos dados de validação).

Os modelos entrada-saída aproximam a função matemática que relaciona pressão e

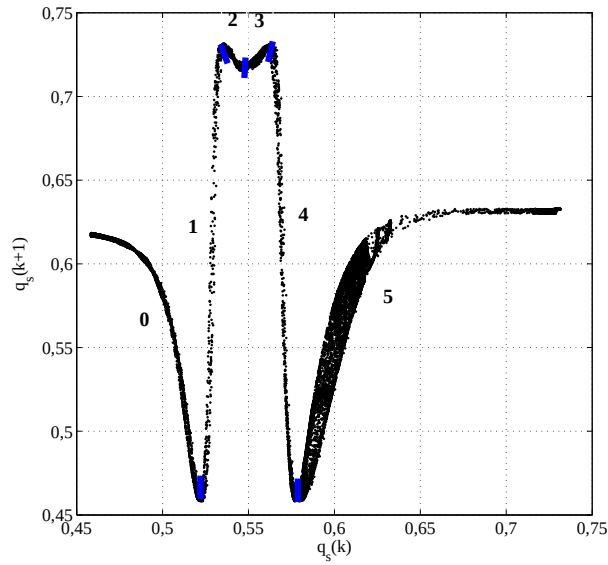


Figura 5.30: Intersecção da simulação livre de modelo RBF autônomo vista na Figura 5.19 com a seção de Poincaré definida por $p(k) = 4,5 \text{ cm H}_2\text{O}$ e $p(k) - 4,5$ crescente.

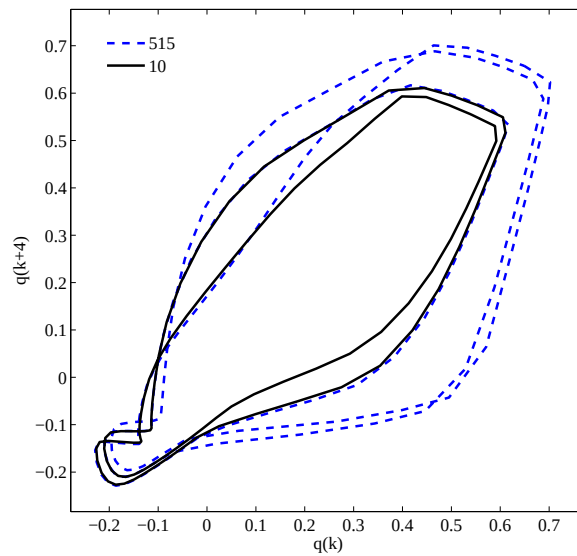


Figura 5.31: Duas órbitas periódicas instáveis extraídas do atrator reconstruído a partir da simulação livre de modelo RBF autônomo. O número de cruzamentos entre elas é 62 (*linking number* -8).

vazão. Os modelos NARX polinomiais e as rede RBF tiveram desempenhos equivalentes nessa tarefa. O treinamento das redes demanda a determinação dos parâmetros das funções radiais (e.g. centros e larguras) e a estimação dos pesos das conexões de saída. Por sua vez, os modelos polinomiais são mais facilmente obtidos, simulados e manipulados. Essas características os tornam atraentes para aplicações experimentais. Os modelos entrada-saída podem ser empregados para, por exemplo, embasar o ajuste dos níveis de

suporte ventilatório em sistemas de apoio à decisão e no projeto de controladores preditivos (baseados em modelos).

Em contrapartida, os modelos autônomos representam a dinâmica ventilatória como um todo. A maioria dos modelos NARX autônomos identificados convergem para pontos fixos (saídas constantes) ou ciclos limite¹⁸. Os melhores modelos capturam a forma geral dos sinais de validação mas não reproduzem a variabilidade ciclo a ciclo. Os resultados indicam que essa estrutura não é maleável o suficiente para gerar, em simulação livre, sinais com propriedades dinâmicas semelhantes às dos sinais ventilatórios.

As saídas de um modelo RBF autônomo reproduzem as formas de onda da pressão e vazão com variabilidade (limitada) ciclo a ciclo. A variabilidade capturada pelo modelo está distribuída entre os quatro grupos de pontos observados no diagrama de primeiro retorno da máxima vazão medida por ciclo. A variabilidade nos ciclos de pressão é similar e guarda menor semelhança com os dados. Além disso, a variabilidade do modelo possui estrutura bem definida, conforme visto no mesmo diagrama. De fato, o modelo só pode aproximar a componente determinística da variabilidade dos sinais ventilatórios. De acordo com [Bruce \(1996\)](#), a variabilidade do padrão ventilatório inclui componentes (i) aleatória não correlacionada (ruído branco), (ii) aleatória correlacionada (ruído branco filtrado pelo processo), (iii) periódica (associadas à malha de quimiorreflexos) e (iv) determinística não periódica.

Os modelos utilizados para monitorar a ventilação em longos intervalos (durante a noite, por exemplo) devem ser regularmente adaptados para lidar com uma possível não estacionariedade da dinâmica. Alguns resultados nessa direção são apresentados no capítulo 4. Nesse caso, a estrutura do modelo é mantida fixa e os parâmetros da mecânica respiratória são reestimados a cada intervalo de amostragem (o fator de esquecimento permite privilegiar as medições mais recentes). A atualização recursiva da estrutura de modelos NARX é desnecessária caso seus termos sejam selecionados nos agrupamentos de termos indispensáveis para representar a dinâmica em questão. A adaptação em tempo real de uma rede RBF é uma tarefa mais complexa pois a estimação simultânea dos parâmetros das funções radiais e dos pesos das conexões de saída demanda algoritmos de otimização não linear.

A validação dos modelos identificados é uma questão ainda em aberto. O índice proposto para quantificar a semelhança da simulação livre do modelo com os dados considera apenas trechos específicos dos sinais. Essa consideração é razoável pois a validação depende do uso pretendido para o modelo (nesse caso, o modelo descreve a dinâmica ventilatória após o início da insuflação mecânica). De acordo com essa mesma premissa, a validação em simulação livre não é o melhor teste para um modelo identificado no intuito de estimar a localização dos pontos fixos de um sistema dinâmico. A questão da generalização é abordada pela simulação do modelo entre pacientes; isto é, o modelo é

¹⁸ O conjunto de termos candidatos a serem incluídos no modelo foi composto pelas combinações de parâmetros nos intervalos $2 \leq l \leq 3$, $3 \leq n_p, \bar{q} \leq 10$ e $5 \leq n_t \leq 28$.

treinado com séries temporais referentes a um paciente e validado com séries referentes a outro. Outra abordagem interessante para a validação é utilizar os modelos para derivar medidas com significado fisiológico.

A validação em simulação livre torna-se mais crítica no caso dos modelos autônomos. Conforme visto anteriormente, as saídas de um modelo RBF autônomo aproximam as séries de medições da pressão e da vazão de modo dessincronizado. A comparação direta dos sinais é inconclusiva. Uma melhor indicação da qualidade deste modelo é a sincronização de suas saídas aos dados com a adição de um acoplamento linear unidirecional.

Análise da Interação entre a Ventilação e o Sono Utilizando Técnicas de Processamento de Sinais

Algumas abordagens para a análise de sistemas dinâmicos demandam o conhecimento prévio de suas equações dinâmicas. Considere, por exemplo, um sistema não linear de baixa dimensão, globalmente estável e invariante no tempo. O retrato de fases deste sistema pode ser obtido (sem acesso ao computador) a partir da linearização das equações diferenciais (ou de diferenças) não lineares em torno de seus pontos fixos (pontos periódicos para o caso discreto). Os autovalores e autovetores da matriz Jacobiana avaliada em um ponto de equilíbrio determinam o comportamento local do sistema. O retrato de fases global é composto interligando-se os retratos locais mediante uma avaliação da velocidade da dinâmica nas regiões intermediárias. A matriz Jacobiana é obtida por meio da aproximação afim (no sentido de Taylor) do campo vetorial ou mapa original (classe C^1).

Se as equações dinâmicas não são conhecidas *a priori*, o comportamento do sistema pode ser investigado por intermédio da análise de sequências de medições de uma ou mais variáveis significativas do processo. As propriedades a serem avaliadas (e.g. determinismo, não linearidade, correlações de curta e longa duração) devem estar devidamente representadas nos sinais disponíveis. Um sistema não linear, por exemplo, precisa ser excursionado em torno das distintas faixas de operação para uma descrição global da dinâmica. As técnicas para a análise de sistemas dinâmicos baseadas em dados são designadas genericamente como *Processamento de Sinais*.

A obtenção do retrato de fases mencionado anteriormente pode ser revisitada no escopo do processamento de sinais. A trajetória de fases real não pode ser recuperada quando nem todos os estados estão acessíveis para medição. Porém, séries de medições suficientemente extensas e sem ruído permitem reconstruir a evolução temporal do sistema em um espaço de estados apropriado. Observando-se determinados requisitos, a trajetória reconstruída é topologicamente equivalente à trajetória original e permite determinar propriedades qualitativas e quantitativas da dinâmica¹. Sistemas dinâmicos complexos são usualmente analisados via processamento de sinais pois a estrutura dos mesmos é desconhecida e, em

¹ Esse procedimento é conhecido como imersão na teoria de sistemas dinâmicos não lineares ([Monteiro, 2006](#)).

geral, variante no tempo.

O *processamento linear de sinais* é uma área de conhecimento bem desenvolvida (Candy, 1989; Oppenheim et al., 1999). Suas origens remetem ao trabalho de J. Fourier que propôs representar funções periódicas como somas infinitas de senos e cossenos (1882). Ao final da década de 60, G. Box e G. Jenkins formalizaram os modelos regressivos no âmbito da estatística. Graps (1995) comenta sobre as origens históricas das ondaletas ou *wavelets*.

Algumas ferramentas para o processamento linear de sinais são listadas a seguir, destacando suas possíveis aplicações.

- Funções de autocorrelação e de correlação cruzada.
 - ajuste empírico da frequência de amostragem de sinais experimentais, em combinação com função de autocorrelação não linear;
 - estimação da periodicidade de um sinal;
 - estimação de atrasos de tempo;
 - auxílio na seleção de entradas para modelagem;
 - análise espectral de sinais corrompidos por ruído.
- Modelos estocásticos paramétricos (entrada-saída, ARIMA, espaço de estados): invariantes no tempo e adaptativos (por ajuste recursivo de estrutura e parâmetros).
 - determinação analítica de propriedades dinâmicas e estáticas;
 - compactação de informação;
 - geração de sequências sintéticas.
- Análise espectral de Fourier.
 - transformada rápida de Fourier (FFT);
 - STFT ou *Short Term Fourier Transform*: localização de eventos no tempo e na frequência;
 - espectrograma;
 - periodograma (espectro de sinais ruidosos).
- Transformada *wavelet*: base de funções não senoidais.

As ferramentas que acessam propriedades não lineares dos sinais compõem uma subárea de conhecimento denominada *processamento não linear de sinais* (Kantz e Schreiber, 2000). A partir da década de 60 (Gleick, 1989; Stewart, 1991), pesquisadores de distintas áreas atentaram que algumas equações determinísticas não lineares, aparentemente bem

comportadas, apresentavam soluções irregulares e aperiódicas. Além disso, essas soluções podiam ser alteradas de maneira significativa com a variação de parâmetros específicos²

Uma compreensão mais profunda do comportamento desses sistemas só se tornou possível com a proposição de uma série de conceitos matemáticos e estatísticos que constituem os fundamentos da *dinâmica não linear* (Monteiro, 2006). Em verdade, alguns destes conceitos não eram realmente novos e foram resgatados de trabalhos anteriores como, por exemplo, os de H. Poincaré. Ele desenvolveu técnicas para a análise de sistemas não lineares, as quais foram aplicadas ao estudo de problemas de mecânica celeste ao final do século XIX.

Embora o caos seja um regime dinâmico com características bem específicas, as ferramentas desenvolvidas para sua manipulação têm se mostrado úteis na análise de sistemas não lineares cuja dinâmica não é caótica no sentido estrito do termo. Os estudos desenvolvidos nesse contexto contribuíram de modo significativo para o atual estágio de compreensão dos sistemas e sinais não lineares.

Os sinais fisiológicos descrevem a dinâmica temporal e espacial de uma classe de sistemas complexos (Glass e Mackey, 1988; Glass e Kaplan, 1993; Glass, 2001; Stefanovska, 2007). O processamento destes sinais permite investigar as interações entre subsistemas corporais, os mecanismos de controle envolvidos e o efeito do ambiente externo sobre o corpo humano. O conhecimento assim adquirido pode embasar o desenvolvimento de novas e avançadas estratégias para a prevenção/profilaxia de doenças e a manutenção da homeodinâmica.

A característica não linear dos sinais fisiológicos restringe, em determinadas situações, a utilidade das ferramentas lineares de processamento de sinais. Atualmente, a necessidade de desenvolver e testar ferramentas para manipular sinais biomédicos motiva vários grupos de pesquisa que atuam nas áreas de processamento de sinais e análise de séries temporais. Os trabalhos que documentam os esforços nesse sentido comprovam que a divulgação de novas evidências estabelece uma contínua proposição/reavaliação de teses e hipóteses. Alguns recentes trabalhos de síntese sobre o processamento de sinais biomédicos são Faure e Korn (2001); Korn e Faure (2003); Seely e Macklem (2004); Stam (2005); Casaseca-de-la Higuera et al. (2006); Wessel et al. (2007).

Outros fatores contribuem sobremaneira para o desenvolvimento da pesquisa referente ao processamento de sinais biomédicos. O código fonte de novos algoritmos é muitas vezes disponibilizado por seus autores. O uso de *softwares* em sistema de código aberto ou similar apresenta vantagens como implementações computacionalmente eficientes, suporte em fóruns de discussão, confiabilidade e possibilidade de comparar resultados com outros trabalhos para validação de metodologias (reprodutibilidade). A *Physionet*³ (Goldberger et al., 2000) é um grande repositório de sinais fisiológicos experimentais (*in vitro* e

2 O regime dinâmico referido é o caos. Algumas propriedades dos sistemas caóticos são (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994; Monteiro, 2006): (i) sensibilidade às condições iniciais; (ii) autosimilaridade; (iii) recorrência da dinâmica.

3 www.physionet.org.

in vivo) e simulados para pesquisa biomédica. Os registros descrevem tanto padrões de comportamento saudáveis quanto patológicos tais como os gerados pela epilepsia, apneia respiratória, infarte do miocárdio, desordens de movimento, entre outros. Esses registros constituem um precioso recurso para a validação clínica de novas metodologias de diagnóstico e prognóstico, comparação de técnicas de análise e resultados e análise da variabilidade fisiológica entre indivíduos.

6.1 Pré-Processamento de Sinais Experimentais

Esta seção aborda o pré-processamento de sinais experimentais. O pré-processamento prepara os sinais e indica a classe de ferramentas apropriadas para a análise subsequente. A análise de um sinal não estacionário, por exemplo, demanda ferramentas específicas. O pré-processamento abrange procedimentos como:

- ajuste da frequência de amostragem;
- verificação da estacionariedade da série;
- filtragem e remoção dos artefatos de medição;
- detecção de determinismo, não linearidade e caos;
- avaliação da observabilidade;
- análise da direção de interação entre variáveis.

Alguns destes procedimentos são comentados a seguir.

6.1.1 Observabilidade

Os sinais biológicos descrevem processos multivariáveis interagentes com características mistas de determinismo e estocasticidade. O pesquisador envolvido na análise de sistemas biológicos por processamento de sinais deve tentar selecionar sinais que contenham informações suficientes sobre os fenômenos em estudo. O problema original se desdobra assim em dois subproblemas. O primeiro subproblema consiste em definir critérios objetivos para embasar a escolha dos sinais apropriados para conduzir uma dada investigação. Este subproblema remete à questão da observabilidade mas agora em um enfoque experimental. O segundo subproblema diz respeito à extração, tratamento e sistematização das informações relevantes imersas nos sinais selecionados. Este subproblema deve ser tratado de acordo com a natureza dinâmica dos respectivos sinais.

A avaliação da observabilidade de sistemas não lineares é um problema difícil do ponto de vista analítico e seu tratamento demanda a utilização de matemática avançada ([Hermann e Krener, 1977](#)). Em suma, esse problema consiste em escolher uma variável, dentre

várias possibilidades, que permita extrair o máximo possível de informações sobre a evolução temporal das demais variáveis de estado do sistema. A análise da observabilidade torna-se ainda mais difícil no escopo do processamento de sinais experimentais pois as equações dinâmicas do sistema são geralmente desconhecidas, nem todas as variáveis de estado estão acessíveis para monitoração e o pesquisador pode não ter autonomia sobre a coleta de dados.

[Aguirre et al. \(2008a\)](#) investigam a influência da variável observada na qualidade da reconstrução dinâmica. Em uma série de trabalhos, os pesquisadores comparam a eficácia de diferentes estratégias para determinar o grau de observabilidade de sistemas não lineares ao longo do espaço de fases. Um desafio para essa abordagem seria avaliar sua robustez perante ruído dinâmico e não estacionariedade (características de sinais fisiológicos, por exemplo) para, em seguida, validar os procedimentos utilizando sinais reais.

6.1.2 Estacionariedade

Diversas ferramentas para o processamento de sinais presumem a estacionariedade das séries temporais analisadas. Em certas situações, a utilização destas ferramentas para processar séries não estacionárias produz resultados sem significado, o que torna o estudo inconclusivo ou mesmo inválido. [Timmer \(1998\)](#), por exemplo, mostra que testes para linearidade por dados sub-rogados podem fornecer resultado incorreto quando o processo é linear mas não estacionário (a hipótese nula assume que a série temporal é uma realização de um processo linear gaussiano estacionário).

Um processo estocástico $X(t)$ é estacionário no sentido estrito, SSS (*Strict-Sense Stationary*), se os processos $X(t)$ e $X(t + c)$ têm estatísticas idênticas para qualquer c ; isto é

$$f(x_1, x_2, \dots, x_n; t_1, t_2, \dots, t_n) = f(x_1, x_2, \dots, x_n; t_1 + c, t_2 + c, \dots, t_n + c),$$

em que f é a densidade de ordem n do processo e c é genérico. A exigência da invariância de todos os momentos estatísticos é relaxada na estacionariedade em sentido amplo, WSS (*Wide-Sense Stationarity*). Nessa modalidade, apenas os dois primeiros momentos do processo (média e variância) devem ser invariantes no tempo.

No contexto de sistemas dinâmicos, a estacionariedade está relacionada à invariância das leis que regem o comportamento do sistema e das influências externas ao longo do tempo de observação. A detecção de estacionariedade exige que os registros de dados sejam muito mais longos que as escalas de tempo típicas do sistema. [Kantz e Schreiber \(2000\)](#) discutem as implicações dessa exigência. A intermitência é um regime dinâmico que alterna períodos de comportamento regular com trechos fortemente irregulares e aperiódicos. Considere que uma série de medições registradas para analisar a dinâmica contém um único evento de comportamento irregular. Esta série deve ser considerada não estacionária

embora a dinâmica original seja estacionária em um tempo de observação infinitamente longo (no sentido de que as leis que a regem não variam). [Kantz e Schreiber \(2000\)](#) destacam que a maioria dos métodos para a análise de séries temporais assume as seguintes condições: invariância temporal das propriedades do sistema (abrangendo as leis que governam seu comportamento, parâmetros, acoplamento e interação dinâmica com outros sistemas ou com o ambiente externo) e amostragem apropriada dos fenômenos a serem estudados (para uma estimação confiável de probabilidades).

A estacionariedade é uma propriedade do sistema dinâmico ou processo estocástico. Na prática, a estacionariedade é verificada indiretamente por meio da análise de séries temporais que descrevem a dinâmica do sistema. Diversos testes de estacionariedade foram propostos ([Manuca e Savit, 1996](#); [Schreiber, 1997](#); [Witt e Pikovsky, 1998](#); [Yu et al., 1999](#); [Gao, 2001](#); [Rieke et al., 2002](#)). Alguns testes enfocam a estimação de funções densidade de probabilidade via histogramas e frequências relativas. Um segundo grupo de testes busca verificar se certas propriedades dinâmicas variam quando estimadas ao longo da série. Estas propriedades dinâmicas devem ser capazes de detectar alterações dos padrões básicos (referências de comportamento estacionário). Algumas limitações destas metodologias são: (i) a extensão limitada das séries temporais coletadas; e (ii) a necessidade de analisar sistemas multivariáveis utilizando, em geral, uma única série temporal.

Um artifício para o processamento de séries temporais não estacionárias é a divisão do registro completo em subséries menores que atendem os requisitos de estacionariedade. As diversas subséries obtidas são processadas e os resultados exibidos graficamente em função do tempo. Essa abordagem nem sempre é factível pois um tamanho reduzido das subséries compromete a significância estatística dos resultados. Uma não estacionariedade do tipo tendência pode ser minimizada pelo: (i) pré-processamento da série por diferenças finitas de primeira ordem ($x_{i+1} - x_i$, sendo x_i a i -ésima amostra da série); ou (ii) subtração de polinômios ajustados aos dados pelo método dos mínimos quadrados (vide *Detrended Fluctuation Analysis* ([Peng et al., 1995](#))). Uma avaliação preliminar de estacionariedade pode ser feita pela divisão da série temporal em duas metades e a posterior estimação da autocorrelação ou espectro de potência de cada metade. A comparação dos resultados deve considerar a incerteza estatística associada aos estimadores.

A própria não estacionariedade torna-se objeto de estudo em determinadas situações. [Vandenhouten et al. \(2000\)](#) analisam a organização dinâmica da estrutura cerebral denominada formação reticular e sua interação com outros componentes do sistema nervoso central e periférico. Essa análise permite avaliar a coordenação de ritmos fisiológicos e detectar transições de fase a partir de ferramentas apropriadas para lidar com sinais não estacionários: gráficos de recorrência (vide seção 6.2.2), distribuições tempo-frequência e escalogramas (transformada *wavelets*), fase e frequência instantânea e medidas de acoplamento. Uma análise da não estacionariedade dinâmica em registros de eletroencefalograma revela a estrutura de um ataque epilético ([Dikanev et al., 2005](#)). [Kantelhardt et al. \(2003\)](#)

mostram que os perfis de correlação em séries respiratórias ciclo a ciclo modificam-se ao longo do sono. Os pesquisadores acreditam que a análise dessas variações pode levar a um melhor entendimento da influência cortical no controle da respiração. [Small et al. \(2001\)](#) observam a variação do período dominante em sinais registrados na monitoração de animais submetidos à fibrilação ventricular. A variação do período pode auxiliar na detecção de alterações no processo fisiológico relacionado.

6.1.3 Detecção de Determinismo, Não linearidade e Dinâmica Caótica

A abordagem recomendada para a análise de um dado sinal depende da sua natureza. O processamento de sinais não lineares por ferramentas lineares não permite desvendar a complexidade da dinâmica subjacente por completo. Em contrapartida, se o sinal é linear (ou foi gerado por um sistema não linear restrito a uma faixa de operação limitada), a escolha de uma ferramenta não linear pode gerar esforço analítico e computacional desnecessários.

Uma estratégia para verificar o determinismo é quantificar a previsibilidade da série temporal ([Gomes, 2001](#))⁴. Essa ideia remete ao trabalho de [Sugihara e May \(1990\)](#). O ponto crítico dessa análise é interpretar os resultados pois mesmo sinais determinísticos podem ser mais ou menos previsíveis. Por esse motivo, uma série de testes para determinismo e não linearidade utilizam a análise por dados sub-rogados ([Theiler et al., 1992](#)). O exemplo escolhido para apresentar a análise por dados sub-rogados na seção 6.2.5 aborda justamente essa questão: determinismo verificado por predição.

A detecção de caos em séries temporais curtas e corrompidas por ruído é um tema em aberto no âmbito do processamento não linear de sinais. Os indicadores clássicos de caos, como o máximo expoente de Lyapunov e a dimensão de correlação, são ineficazes nesse caso pois suas estimativas podem ser afetadas tanto pela extensão da série de dados quanto pelo ruído. A *titulação por ruído* ([Poon e Barahona, 2001](#)) é um método empírico que se propõe a solucionar o problema. A titulação por ruído neutraliza a dinâmica caótica em séries temporais autônomas pela adição de ruído branco ou linearmente correlacionado. A denominação do método reflete sua similaridade com a titulação química.

A titulação por ruído está fundamentada em um teste de não linearidade. O critério para a seleção deste teste é sua robustez ao ruído. Inicialmente, o sinal em questão é avaliado pelo teste de não linearidade. Uma indicação negativa de não linearidade termina a análise e comprova a inexistência de caos⁵. Em caso contrário, adiciona-se ruído (desvio padrão σ) ao sinal e executa-se novamente a detecção de não linearidade. Esses dois passos são repetidos até que não seja mais possível detectar não linearidade. O desvio padrão do ruído adicionado ao sinal é denominado limite de ruído, NL (*noise limit*), e

4 Outra indicação de determinismo é a obtenção de modelos globais para a dinâmica a partir de dados. Esse assunto é abordado no capítulo 5.

5 A não linearidade é uma condição necessária, mas não suficiente, para a existência de caos.

$NL > 0$ tanto indica a existência de caos quanto mede sua intensidade relativa.

O teste de não linearidade utilizado em [Poon e Barahona \(2001\)](#) compara a predição (um passo a frente) linear e não linear da série temporal por modelos de Volterra-Wiener-Korenberg ([Barahona e Poon, 1996](#)). O desempenho dos dois preditores é quantificado por um critério que penaliza tanto o ajuste aos dados quanto o número de termos no modelo. A existência de determinismo não linear é comprovada por um melhor desempenho do preditor não linear. A comparação de desempenho pode ser meramente visual ou baseada em teste de hipóteses.

A titulação por ruído foi validada (via simulação) em sistemas clássicos contínuos e discretos que evoluem para o caos por rotas distintas ([Poon e Barahona, 2001](#)). Alguns trabalhos utilizam a titulação por ruído para detectar caos em sinais fisiológicos ([Wysocki et al., 2006c](#); [Samara et al., 2009](#); [Wu et al., 2009](#)). Os resultados destes trabalhos devem ser interpretados com cautela pois, tratando-se de sinais complexos reais, não existem “valores de referência” para validar os estudos. Além disso, [Lei e Meng \(2008\)](#) mostram que os argumentos de [Poon e Barahona \(2001\)](#) podem falhar quando o sistema não linear é forçado por ruído dinâmico. Por sua vez, [Freitas et al. \(2009\)](#) mostram que a titulação por ruído permite detectar não linearidades mas não caos.

A detecção de dinâmica caótica no contexto de sinais experimentais com componentes estocásticas é um problema em aberto. Esse estudo torna-se interessante quando o conhecimento da natureza da dinâmica em questão permite compreender melhor os mecanismos fisiológicos relacionados. Esse é um dos princípios norteadores da investigação proposta por [Glass \(2009\)](#).

6.2 Ferramentas para Processamento Não Linear de Sinais

Esta seção apresenta as ferramentas aqui utilizadas para o processamento de séries polissonográficas. Estas ferramentas foram escolhidas para

- a caracterização dinâmica das séries e busca dos padrões subjacentes (dinâmica simbólica e matrizes de Markov);
- investigar a interação entre sequências simbólicas definidas em alfabetos distintos (gráficos de recorrência);
- manipular sinais com características pseudoperiódicas como os sinais respiratórios brutos;
- validar os resultados (análise por dados sub-rogados).

As ferramentas clássicas da dinâmica não linear (e.g. expoentes de Lyapunov, dimensão de correlação) possuem características que contraindicam sua utilização no processamento de sinais biomédicos. Entre essas limitações destacam-se (i) a demanda por séries

longas, estacionárias e sem ruído; e (ii) a seleção subjetiva de parâmetros. Além disso, médias no espaço de estados podem mascarar efeitos localizados.

6.2.1 Medidas de Complexidade

Uma diversidade de medidas de complexidade são apresentadas na literatura especializada. Loyd (2001), por exemplo, divide as medidas em três grupos, de acordo com o que elas indicam: (i) dificuldade de descrição (*minimum description length*, dimensão fractal, complexidade de Liv-Zempel, entropia de Renyi); (ii) dificuldade de criação (*thermodynamic depth*, complexidade computacional) e (iii) grau de organização (entropia métrica, informação condicional, complexidade gramatical, *tree subgraph diversity*).

A entropia de Shannon mede a taxa de criação de informação ao longo do retrato de fases do sistema. A criação de informação é reduzida quando o comportamento do sistema é recorrente pois o conhecimento de segmentos da dinâmica permite inferir sua evolução a partir de um estado localizado em uma região previamente visitada. Sistemas fortemente caóticos apresentam uma dependência sensível às condições iniciais e trajetórias iniciadas em estados próximos se distanciam rapidamente à medida que o tempo cresce. Neste caso, a entropia de Shannon cresce indicando uma aumento da criação de informação pelo fluxo e uma correspondente diminuição da capacidade de prever sua evolução temporal.

A entropia de Shannon S para uma variável aleatória discreta X é dada por

$$S = - \sum_{i=1}^n p(x_i) \log_b(p(x_i)), \quad (6.1)$$

em que $p(x_i)$ é a probabilidade associada aos elementos x_i do espaço amostral de X e b é a base para cômputo do logaritmo. A entropia é medida em bits para $b = 2$. A entropia é máxima para uma variável X com saídas equiprováveis e decresce quando algumas saídas são mais prováveis do que outras.

Uma realização da variável aleatória X pode ser representada como uma série simbólica x em que cada elemento do espaço amostral de X é designado por um símbolo distinto. A entropia condicional CE , definida a seguir, considera o perfil histórico da sequência simbólica x . Seja uma subsequência de símbolos conhecidos expressa como $w_{n-1}(k-1) = [x(k-1), x(k-2), \dots, x(k-n+1)]$.

$$CE_n = - \sum_{w_{n-1}} p(w_{n-1}) \sum_{x(k)} p(x(k) | w_{n-1}(k-1)) \log_b(x(k) | w_{n-1}(k-1)), \quad (6.2)$$

$$CE_n = S_n - S_{n-1}. \quad (6.3)$$

O primeiro somatório na equação 6.2 opera sobre o conjunto de padrões w_{n-1} distintos na sequência simbólica x . Por sua vez, o segundo somatório está associado aos diferentes símbolos em x . A entropia condicional é reduzida quando cada padrão na sequência é

sempre sucedido por um mesmo símbolo; isto é, a evolução da sequência pode ser predita pela observação do padrão atual. Em uma sequência com entropia condicional elevada, a observação dos últimos padrões não aumenta a informação disponível sobre a saída atual.

A extensão finita da série temporal em análise pode polarizar ou aumentar a flutuação estatística das estimativas de entropia (a estimação de probabilidades demanda séries longas). [Lesne et al. \(2009\)](#) analisam a estimação de entropia para sequência simbólicas muito curtas ($N \leq 1000$ amostras). Os estimadores utilizados são a entropia de Shannon de ordem n (extensão das palavras) e a complexidade de Lempel-Ziv.

6.2.2 Gráficos de Recorrência

O gráfico de recorrências é uma ferramenta baseada em uma propriedade básica dos sistemas dinâmicos, a recorrência. Ela foi apresentada originalmente no âmbito da teoria de sistemas dinâmicos não lineares e têm sido amplamente utilizada no processamento de sinais biomédicos ([Webber Jr. e Zbilut, 1994](#); [Trulla et al., 1996](#); [Zbilut et al., 2002](#); [Webber Jr. e Zbilut, 2007](#); [Marwan et al., 2007](#); [Rabarinantsoa et al., 2007](#)).

[Eckman et al. \(1987\)](#) apresentaram uma estratégia para representar graficamente a evolução temporal de um sistema dinâmico. A trajetória dos estados do sistema é suposta conhecida ou pode ser reconstruída por imersão em coordenadas de atraso (ou outra metodologia equivalente). O gráfico de recorrência é bidimensional, independente da dimensão da dinâmica analisada. O preenchimento das coordenadas (i, j) do gráfico indica que o vetor de estados $\mathbf{x}(j)$ está contido em uma vizinhança de $\mathbf{x}(i)$ com raio $\epsilon(i)$. Os vetores $\mathbf{x}(i)$ e $\mathbf{x}(j)$ são recorrentes para o valor de $\epsilon(i)$ especificado. A antidiagonal principal do gráfico agrupa as recorrências triviais; isto é, de um ponto em relação a ele mesmo.

As distâncias entre pares de pontos da trajetória de estados podem ser armazenadas em uma matriz quadrada R com dimensão N , sendo N a extensão da correspondente trajetória. Nesse caso, R é denominada *matriz de distâncias* e a métrica para cálculo destas distâncias deve ser indicada. Considere, então, que os elementos (distâncias) menores que um dado limiar são substituídos por 1 e as distâncias maiores que o limiar por 0. Os elementos de R tornam-se binários e um valor 1 indica que os estados nos instantes indexados pela respectiva linha e coluna da matriz são recorrentes. Por analogia, 0 designa estados não recorrentes. Seja uma trajetória $\mathbf{x}(k)$, $k = 1, 2, \dots, N$. Os elementos da *matriz de recorrências* são definidos como

$$R(i,j) = \theta(\epsilon(i,j) - \|\mathbf{x}(i) - \mathbf{x}(j)\|), \quad (6.4)$$

$$\theta(a) = \frac{1 + \text{sig}(a)}{2} = \begin{cases} 0, & \text{se } a < 0, \\ 1/2, & \text{se } a = 0, \\ 1, & \text{se } a > 0. \end{cases}$$

$\theta(\cdot)$ é a função de Heaviside e $\text{sig}(\cdot)$ é a função sinal. Se, por exemplo, o primeiro e o sétimo ponto da trajetória de estados são vizinhos então $R(1,7) = 1$ ($\|\mathbf{x}(1) - \mathbf{x}(7)\| \leq \epsilon(1,7)$). Em caso contrário, $R(1,7) = 0$.

O gráfico de recorrência é simétrico em relação à antidiagonal principal quando $\epsilon(i,j) = \epsilon(j,i)$. O traço da matriz é igual a sua dimensão devido à relação trivial de recorrências armazenada na diagonal principal. As recorrências devidas ao movimento tangencial do vetor de estados são denominadas pontos *sojourn* (Gao, 1999; Marwan et al., 2007) e são usualmente desconsideradas da análise.

O gráfico de recorrências é obtido associando-se os elementos unitários e nulos da matriz de recorrências a pontos pretos e brancos, respectivamente. Trajetórias com elevada proporção de recorrências geram gráficos majoritariamente preenchidos por pontos pretos. Por sua vez, trajetórias com baixo índice de recorrências dão origem a gráficos esparsamente preenchidos. A matriz de distâncias também pode ser exibida graficamente mediante um mapa de cores. O gráfico assim obtido apresenta diversas tonalidades que detalham a evolução dos estados do sistema ao longo do tempo. Essa modalidade é denominada gráfico de distância ou gráfico de recorrência sem limiar (Marwan et al., 2007).

O limiar de recorrência ϵ define uma hipersfera centrada em um ponto de referência quando a norma euclidiana é utilizada para calcular as distâncias deste ponto aos demais. Um limiar demasiadamente reduzido é contraindicado pois recorrências reais podem ser perdidas caso as séries temporais que descrevem a dinâmica estejam corrompidas por ruído de medição. Um valor muito grande também não deve ser utilizado para evitar falsas recorrências; isto é, retornos à hipersfera em decorrência de sua dimensão excessiva e não por uma real recorrência da dinâmica. Alguns critérios foram propostos para a seleção de ϵ . Eckman et al. (1987) utiliza um limiar ajustável para garantir um número fixo de vizinhos em torno de cada vetor de estados. Essa estratégia mantém constante a densidade de pontos recorrentes em cada coluna do gráfico. Em contrapartida, o gráfico torna-se assimétrico em relação a diagonal principal. Por sua vez, Letellier (2006) propõe um limiar dado por $\sqrt{d_e} \times 10\%$ das flutuações do sinal. d_e é a dimensão do sistema ou do espaço de imersão para a reconstrução da dinâmica.

Os padrões mais frequentes em gráficos de recorrência são descritos pela combinação de quatro padrões primários (Webber Jr. e Zbilut, 2007; Marwan et al., 2007): linhas diagonais, antidiagonais, horizontais e verticais. As linhas paralelas à diagonal principal

agrupam pontos que se mantêm vizinhos em um trecho do fluxo; isto é, $\mathbf{x}(i)$ e $\mathbf{x}(j)$ são vizinhos, $\mathbf{x}(i+1)$ e $\mathbf{x}(j+1)$ também o são, e assim sucessivamente. Este padrão está associado ao determinismo da dinâmica, no sentido de previsibilidade (a evolução da dinâmica a partir de um dado estado pode ser aproximada pela combinação de segmentos prévios iniciados na vizinhança daquele estado). O gráfico de recorrências para um sinal periódico mostra uma sequência de linhas paralelas à diagonal principal, sendo que a distância entre elas determina o período do sinal. Por sua vez, a dinâmica caótica gera linhas diagonais de curta extensão em decorrência da divergência exponencial de trajetórias inicialmente próximas.

As linhas horizontais e verticais são formadas quando os estados do sistema praticamente não variam em um intervalo de tempo (Marwan et al., 2007). A intermitência (fase laminar) é um exemplo de regime dinâmico com essa característica. Em contraponto à linha antidiagonal, a diagonal agrupa pontos que se mantêm próximos quando a trajetória evolui na ordem temporal inversa (esta pode ser uma indicação de imersão inapropriada (Marwan et al., 2007)). Sinais estacionários geram gráficos homogêneos enquanto que os gráficos de sinais não estacionários vão clareando em direção aos cantos superior esquerdo e inferior direito (Trulla et al., 1996). Esta propriedade pode ser utilizada para rastrear mudanças da dinâmica ao longo do tempo.

A análise visual de um gráfico de recorrências permite apenas verificar características qualitativas como periodicidade, estacionariedade, entre outras. No intuito de quantificar a estrutura determinística e a complexidade da dinâmica representada, Webber Jr. e Zbilut (1994) propuseram a análise por quantificação de recorrências ou RQA (*Recurrence Quantification Analysis*). Para tanto, cinco quantificadores foram definidos: *taxa de recorrências*, *determinismo*, *entropia*, *divergência*, $l_{\max}$ e *tendência*. Schinkel et al. (2009) estimam intervalos de confiança para alguns quantificadores de recorrências utilizando uma técnica de reamostragem estatística (*bootstrap*).

O quantificador *taxa de recorrência* é, como a denominação indica, a razão entre o número de pontos recorrentes e o número total de pontos na trajetória. Este quantificador pode ser utilizado para ajustar o limiar de recorrência ϵ . Um número elevado de recorrências torna o gráfico bastante preenchido, o que pode mascarar propriedades importantes da dinâmica. Nesse caso, a dimensão da vizinhança utilizada para verificar a recorrência da dinâmica é grande e vetores de estados distantes podem ser equivocadamente tratados como recorrentes.

Em uma análise mais elaborada, o quantificador *determinismo* indica a proporção de estados recorrentes que formam linhas diagonais com extensão igual ou superior a $l_{\min}$. O *determinismo* é elevado em gráficos de recorrências para sistemas com dinâmica quasiperiódica. Por outro lado, ele é reduzido e nulo nos gráficos para dinâmica caótica e estocástica, respectivamente. Este quantificador é definido matematicamente como (Marwan et al., 2007):

$$\det = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(l)}{\sum_{l=1}^N lP(l)}, \quad (6.5)$$

$$P(l, \epsilon) = \sum_{i,j=1}^N (1 - R(i-1, j-1)) (1 - R(i+l, j+l)) \prod_{k=0}^{l-1} R(i+k, j+k).$$

$P(l, \epsilon)$ é a distribuição de linhas diagonais com comprimento l . As expressões para cálculo dos demais quantificadores baseados em linhas diagonais é similar. A equação 6.5 provê uma expressão fechada para o cômputo do quantificador. Entretanto, a implementação direta desta expressão é extremamente onerosa em termos computacionais pois a recorrência de um ponto do gráfico pode ser verificada várias vezes na determinação de $P(l)$. Assim, a determinação desse e dos demais quantificadores de recorrências demanda uma implementação mais eficiente.

Na proposição original, *entropia* designa a entropia de Shannon do comprimento das linhas diagonais de pontos recorrentes. Letellier (2006) observou que a entropia assim definida aumenta quando a dinâmica torna-se mais regular, ao contrário do esperado. Ele propôs, então, computar a entropia do comprimento das linhas não recorrentes.

O quantificador *tendência* avalia a homogeneidade do gráfico de recorrências. Valores de *tendência* próximos de zero estão associados a gráficos homogêneos e indicam dinâmica estacionária. Nesse caso, a proporção de recorrências nas linhas diagonais mantém-se constante em direção aos extremos do gráfico. Por sua vez, tendências (positivas ou negativas elevadas) mostram um aumento ou diminuição da proporção de recorrências nas linhas paralelas à diagonal principal. De modo simplificado, um gráfico com linhas diagonais mais (menos) densamente preenchidas do centro para a extremidade gera tendência positiva (negativa) (Webber Jr. e Zbilut, 1994; Marwan et al., 2007). Tendências elevadas podem indicar comportamento transitório.

Marwan et al. (2002) apresentaram dois outros quantificadores de complexidade para os gráficos de recorrências. O comprimento médio das linhas verticais no gráfico é denominado *trapping time*. A *laminaridade* é a proporção dos pontos recorrentes que formam linhas verticais e o número de pontos recorrentes. Esse é quantificador é calculado de modo análogo ao *determinismo* (equação 6.5):

$$\text{lam} = \frac{\sum_{v=l_{\min}}^N vP(v)}{\sum_{v=1}^N vP(v)}, \quad (6.6)$$

$$P(v, \epsilon) = \sum_{i,j=1}^N (1 - R(i, j)) (1 - R(i, j+v)) \prod_{k=0}^{v-1} R(i, j+k).$$

Nesse caso, $P(v)$ é a distribuição das linhas verticais com comprimento v .

A observação de características específicas que apareçam com frequência nos gráficos

de recorrência pode ser traduzida em quantificadores para a análise da dinâmica correspondente. [Klimaszewska e Zebrowski \(2009\)](#), por exemplo, propõem calcular áreas de superfícies no gráfico de recorrências para distinguir entre diferentes tipos de intermitência. A fase laminar de alguns tipos de intermitência é mapeada em regiões de pontos recorrentes que podem ser inscritas em retângulos.

A representação gráfica de recorrências pode ser adaptada para analisar a interação entre sistemas dinâmicos pela comparação de suas trajetórias de fase ([Marwan e Kurths, 2002](#); [Marwan et al., 2007](#)). A matriz de recorrência cruzada (para o caso bidimensional) é definida a partir da equação 6.4, substituindo-se as distâncias originais pelas distâncias entre pontos das trajetórias de cada sistema. Nesse caso, os dois sistemas devem evoluir em um mesmo espaço de estados. Em caso de reconstrução das dinâmicas, uma mesma variável de observação deve ser escolhida para todos os sistemas.

O gráfico de recorrências conjuntas é definido a partir da combinação lógica das matrizes de recorrência das séries temporais individuais ([Marwan et al., 2007](#)). Sejam as trajetórias de estados $\mathbf{x}(k)$ e $\mathbf{y}(k)$, $k = 1, 2, \dots, N$. Em termos matemáticos, a matriz de recorrência conjunta é definida como

$$R(i, j) = \theta(\epsilon_x - \|\mathbf{x}(i) - \mathbf{x}(j)\|) \cdot \theta(\epsilon_y - \|\mathbf{y}(i) - \mathbf{y}(j)\|). \quad (6.7)$$

A função θ foi definida na equação 6.4. Os limiares ϵ_x e ϵ_y para as matrizes de recorrência individuais podem ser distintos. $R(i, j) = 1$ indica que os estados de ambos sistemas são recorrentes nos referidos instantes. O gráfico de recorrências conjuntas é obtido associando-se as entradas unitárias da matriz R a um ponto preto. As entradas nulas são mantidas em branco. As Figuras 6.18 e 6.19 mostram gráficos de recorrências conjuntas para a sequência simbólica de padrões dos ciclos ventilatórios e do hipnograma de um paciente submetido à ventilação não invasiva noturna.

O conceito de gráfico de recorrências conjuntas pode ser facilmente estendido para a análise da interação de múltiplas séries temporais. Uma característica digna de nota é que nesse caso, ao contrário dos gráficos de recorrências conjuntas, as séries em questão podem ser de natureza simbólica e descrever processos de naturezas distintas, o que é particularmente útil neste trabalho. Os quantificadores de recorrências apresentados anteriormente podem ser aplicados diretamente na análise dos gráficos de recorrências conjuntas.

Séries temporais individuais também podem ser investigadas por meio de gráficos de recorrências ([Porta et al., 1996](#); [Censi et al., 2000](#); [Letellier et al., 2009](#)). Para tanto, o vetor de estados $\mathbf{x}$ é substituído pela variável x (ou por uma combinação de variáveis) na definição da matriz de recorrências. Sob essa ótica, uma linha diagonal de pontos recorrentes indica segmentos similares ao longo da série (ou entre séries).

No contexto da análise de séries simbólicas, uma recorrência é definida como a repetição exata de um dado símbolo ao longo da série. As linhas verticais de comprimento m no gráfico de recorrências representam sequências de m símbolos consecutivos idênticos. Por sua vez, um quadrado de lado m pode ser interpretado como a recorrência de palavras

com m símbolos.

6.2.3 Dinâmica Simbólica

A dinâmica simbólica é uma técnica matemática para o estudo de sistemas dinâmicos. De acordo com [Daw et al. \(2003\)](#), a análise baseada em representações simbólicas remonta à Jacques Hadamard (estudo de fluxos geodésicos sobre superfícies de curvatura negativa, 1898), M. Morse (1921), Marston Morse e Gustav A. Hedlund (características dinâmicas de sistemas clássicos, 1938). O termo dinâmica simbólica foi empregado pela primeira vez por Morse e Hedlund ([Daw et al., 2003](#)). A dinâmica simbólica é uma escolha natural para a análise de processos inerentemente discretos como, por exemplo, os pares de bases do DNA e a evolução temporal dos estágios de sono.

O cerne da análise pela dinâmica simbólica é a simbolização. Seja um sistema dinâmico não linear $\dot{\mathbf{z}} = f(\mathbf{z})$, $\mathbf{z} \in \mathbb{R}^n$. A dinâmica do sistema é observada por meio de uma seção de Poincaré $S \subset \mathbb{R}^{n-1}$ transversal ao fluxo. O mapa $\mathbf{x}(k) = F(\mathbf{x}(k-1))$, $F : S \rightarrow S$, relaciona os sucessivos pontos em que o fluxo gerado por f perfura a seção S . A seção de Poincaré é dividida em domínios S_i disjuntos tais que $\bigcup_{i=1}^m \{S_i\}$ cobre o conjunto atrator sobre o qual F evolui. Um símbolo é selecionado para designar cada um dos m domínios. A simbolização transforma a trajetória $\{\mathbf{x}(1), \mathbf{x}(2), \dots, \mathbf{x}(i), \dots, \mathbf{x}(N)\}$ em uma série simbólica $\{s_1 s_2 \dots s_i \dots s_N\}$, em que s_i é o símbolo que designa o subdomínio onde está localizado $\mathbf{x}(i) = F^{i-1}(\mathbf{x}(1))$ ([Badii et al., 1994](#)). O conjunto de m símbolos utilizados para codificar a dinâmica é denominado alfabeto. A evolução da sequência simbólica é definida pelo operador deslocamento.

Uma partição *geradora* associa cada condição inicial $\mathbf{x}(1)$ distinta a uma sequência simbólica infinita diferente. A dinâmica simbólica assim definida mantém a complexidade da dinâmica original ([Kennel e Buhl, 2003](#)). A partição geradora maximiza a entropia de Kolmogorov-Sinai entre todas as partições possíveis ([Badii et al., 1994](#)). A simbolização utilizando uma partição geradora garante que o processamento da série simbólica permita inferir propriedades da dinâmica original. Algumas vantagens de trabalhar com sequências simbólicas são:

- possibilidade de utilizar ferramentas desenvolvidas no escopo da teoria da informação;
- aumento da eficiência do processamento numérico computacional, o que pode ser interessante para aplicações em tempo real;
- análise geralmente mais imune aos efeitos do ruído de medição.

A determinação da partição geradora para um sistema genérico (possivelmente não hiperbólico) não é uma tarefa fácil. O problema torna-se mais simples no caso de mapas unidimensionais. Neste caso, a partição geradora pode ser definida a partir dos pontos

críticos do mapa, conforme exemplo a seguir. A Figura 6.1 representa o mapa logístico $x(k) = \mu x(k)(x(k) - 1)$ para $\mu = 3,9999$. μ ($0 < \mu < 4$) é o parâmetro de bifurcação do mapa.

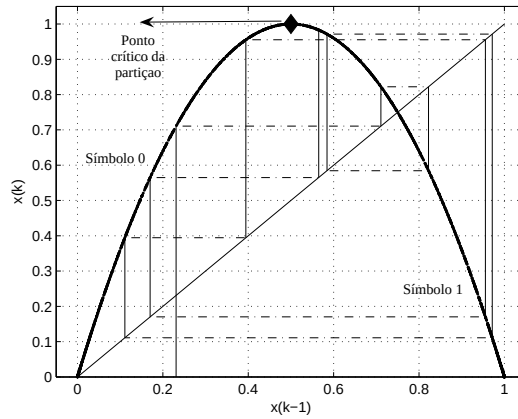


Figura 6.1: Mapa logístico para $\mu = 3,9999$. O ponto crítico $x_c = 0,5$ define uma partição geradora para a simbolização da dinâmica.

A Figura 6.1 mostra também a trajetória iniciada em $x_0 = 0,2311$. A simulação foi implementada sobre o próprio gráfico pelo método da teia de aranha (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994). A partição geradora é definida pelo ponto crítico $x_c = 0,5$ (Letellier, 2008). O símbolo 1 (0) designa os pontos à direita (esquerda) de x_c .

A simbolização da trajetória mostrada na Figura 6.1 gera a sequência 01111001011... (os 11 primeiros símbolos correspondem às iterações mostradas). A sequência continua indefinidamente sem repetir-se pois a trajetória original é caótica (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994). Para esse valor do parâmetro de bifurcação, a dinâmica simbólica é completa; isto é, o atrator encerra soluções periódicas correspondentes a todas as sequências compostas a partir desse conjunto de símbolos (Letellier, 2008).

Uma partição inadequada pode inviabilizar a análise simbólica. A incompatibilidade desta análise com as características previamente conhecidas do sistema comprovam a inadequação da partição. A simbolização pode, então, ser conduzida como um procedimento iterativo. A série simbólica gerada a partir de cada partição é analisada e os resultados embasam um possível reajuste desta partição. O processo continua até que uma boa partição seja obtida.

Uma série de trabalhos apresentam partições baseadas em critérios dinâmicos e topológicos no intuito de aproximar as características da partição geradora (Kennel e Buhl, 2003; Hirata et al., 2004; Buhl e Kennel, 2005). A utilização prática de tais abordagens pode ser inviabilizada pois as séries temporais experimentais são, em geral, curtas, não estacionárias e corrompidas por ruído de medição. Além disso, a complexidade dos conceitos envolvidos dificulta a implementação dos algoritmos e demanda a escolha subjetiva de alguns parâmetros. Em contrapartida, outros trabalhos propõem partições empíricas

para a análise simbólica de séries temporais experimentais (Kurths et al., 1995; Godelle e Letellier, 2000; Caminal et al., 2005b; Li e Ning, 2007; Wessel et al., 2007). A utilização destas partições simplifica sobremaneira a análise mas os resultados obtidos devem ser validados de modo apropriado.

A Figura 6.2 mostra as etapas da transformação de uma série temporal para a análise simbólica.

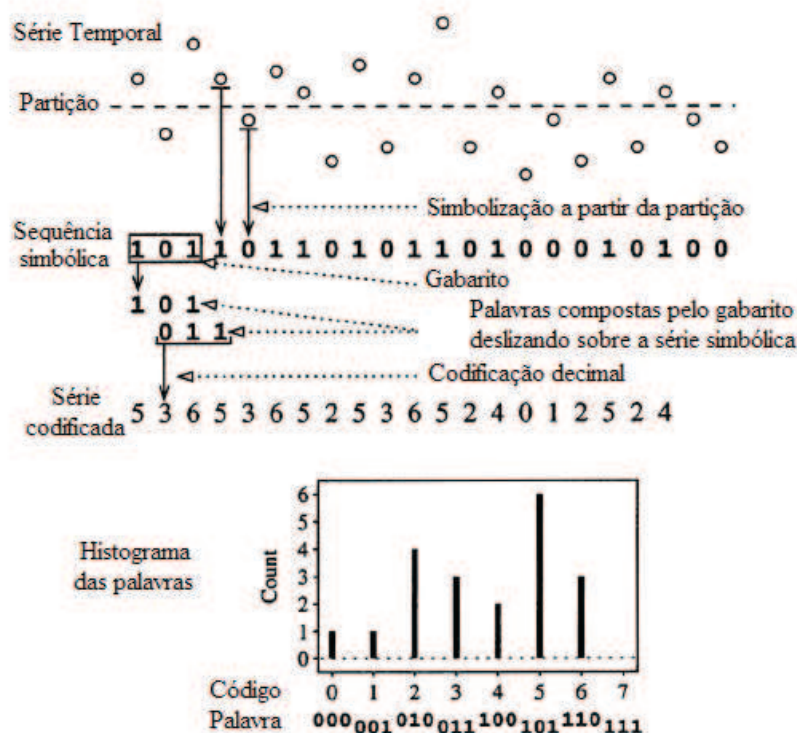


Figura 6.2: Transformação de uma série temporal em uma sequência simbólica binária para posterior análise. Figura transposta de Daw et al. (2003).

Os símbolos 1/0 indicam os instantes em que a série temporal é maior/menor que a referência estabelecida pela partição. Uma partição mais refinada do intervalo de variação da série permite utilizar um alfabeto mais extenso (vide, por exemplo, Caminal et al. (2005b)). Em seguida, os símbolos são agrupados de modo a formar palavras. A extensão da interseção entre duas palavras consecutivas pode ser ajustada. O passo final é rotular as palavras para a análise estatística posterior. No exemplo, cada palavra é designada pela sua representação em base decimal.

Daw et al. (2003) listam algumas partições baseadas na divisão do intervalo de variação da série temporal (em subintervalos de mesmo comprimento, por exemplo, ou de modo a gerar símbolos equiprováveis). Uma outra estratégia útil para a simbolização é atribuir símbolo 1 se $x(k) - x(k-1) \geq 0$ e 0 em caso contrário (Kurths et al., 1995). A diferença entre valores consecutivos da série temporal minimiza a influência de não estacionariedades do tipo tendência. Os dois tipos de partições mencionadas podem ser combinados de modo a compor partições mais refinadas e complexas. As séries temporais com limiares naturais podem ser simbolizadas a partir de suas características específicas. Syed et al.

(2007) propõem uma interessante metodologia para a simbolização do eletrocardiograma baseada na clusterização dos complexos QRS.

Séries temporais multivariáveis também podem ser investigadas por intermédio da análise simbólica. Baumert et al. (2002, 2005) e Caminal et al. (2005a) utilizam essa ferramenta para acessar a interação entre séries de medições da frequência cardíaca e da pressão sanguínea. As duas séries são simbolizadas em separado. A Figura 6.3 mostra o procedimento.

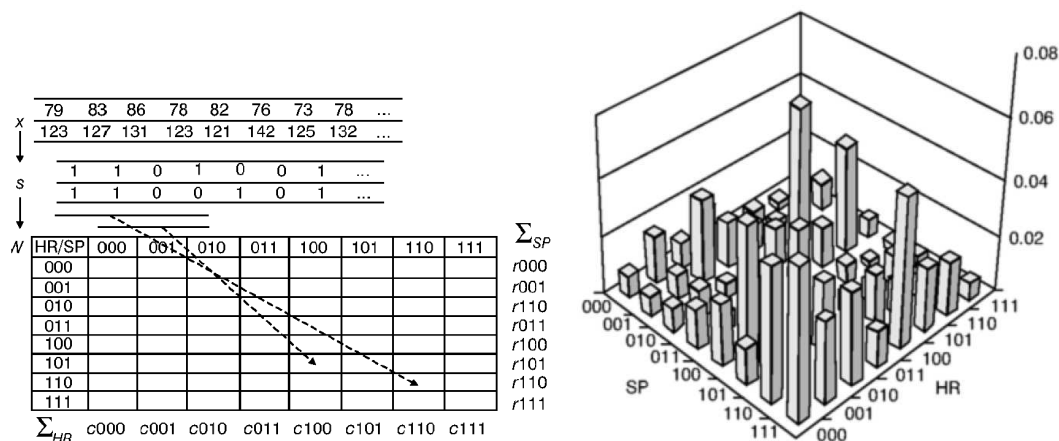


Figura 6.3: Simbolização de séries temporais da frequência cardíaca e da pressão sanguínea para análise da interação entre elas. O tempo cresce da direita para a esquerda em x e s . Figura transposta de Baumert et al. (2002).

O vetor bidimensional x reúne medições da frequência cardíaca (HR, parte superior) e da pressão sanguínea (SP). O símbolo 1 (0) está associado ao decréscimo (aumento) das variáveis entre duas amostragens. As palavras são formadas por três símbolos consecutivos, organizados em ordem inversa de tempo (o primeiro símbolo corresponde à amostra mais recente e assim sucessivamente). A matriz W armazena a frequência relativa de cada palavra possível.

O histograma de ocorrências, visto à direita da Figura 6.3, permite localizar as palavras mais significativas (probabilidade de ocorrência $> 0,05$). No referido experimento, as três palavras mais significativas são simétricas; isto é, os símbolos referentes às duas variáveis aparecem invertidos. De acordo com os autores, esse fato está associado ao reflexo barorreceptor, um dos mais importantes mecanismos de regulação da pressão sanguínea.

A análise das sequências geradas pela simbolização utiliza medidas estatísticas clássicas e de complexidade. De modo geral, estas medidas quantificam a probabilidade de ocorrência das diversas combinações de símbolos possíveis (ou da não ocorrência). Algumas ferramentas utilizadas para analisar sequências simbólicas são:

- entropia de Shannon;
- entropia de Renyi;

- entropia renormalizada: utilizada para possibilitar a comparação de resultados referentes a pessoas distintas (Kurths et al., 1995);
- entropia aproximada;
- complexidade de Liv-Zempel;
- *detrended fluctuation analysis*;
- número de palavras que nunca ou raramente ocorrem.

A autocorrelação e a correlação cruzada podem ser adaptadas para a análise de séries simbólicas (Voss, 1992; Afreixo et al., 2004). A equação utilizada por Voss (1992) para estimar a autocorrelação é

$$R_{xx}(\tau) = \frac{1}{(N - \tau)\sigma^2} \sum_{k=1}^{N-\tau} \sum_{i=1}^r U_{s(i)}[x(k)] U_{s(i)}[x(k + \tau)] = \sum_{i=1}^r R_{s(i)}(\tau), \quad (6.8)$$

$$U_{s(i)}[x(k)] = \begin{cases} 1, & \text{se } x(k) = s(i), \\ 0, & \text{se } x(k) \neq s(i), \end{cases}$$

em que N é o comprimento da sequência e $s(i)$, $i = 1, \dots, r$, são os símbolos utilizados para codificar a dinâmica.

A versão original da autocorrelação é uma combinação dos produtos de $x(k)$ por $x(k + \tau)$. No caso das séries simbólicas, os produtos de símbolos são unitários para símbolos iguais e nulos em caso contrário.

A informação mútua mede a informação (em bits/s) a respeito de x no instante $k + \tau$ associada ao conhecimento do símbolo emitido no instante k (Herzel, 1995).

$$P_{ij}^{xx}(\tau) = P(x(k) = s(i), x(k + \tau) = s(j)),$$

$$I_{xx}(\tau) = \sum_{i,j=1}^r P_{ij}^{xx}(\tau) \log_2 \frac{P_{ij}^{xx}(\tau)}{P_i^x P_j^x}. \quad (6.9)$$

A informação mútua pode ser estimada sem a necessidade de associar um número a cada símbolo $s(i)$ do alfabeto.

6.2.4 Modelos Discretos de Markov

Um processo estocástico discreto $X(k)$ com espaço de estados S é uma sequência ordenada de variáveis aleatórias $X(k_i)$, $k_i \in \mathbb{N}$. As variáveis aleatórias X formam uma cadeia de Markov de ordem n se elas satisfazem a propriedade de Markov para todo k

e para todo $s(i)$ em S . Em termos matemáticos, a propriedade de Markov é enunciada como

$$\begin{aligned} P(X(k) = s(i) \mid X(k-1), X(k-2), \dots) = \\ P(X(k) = s(i) \mid X(k-1), X(k-2), \dots, X(k-n)), \end{aligned} \quad (6.10)$$

em que P é a função densidade de probabilidade condicional do processo.

De acordo com a propriedade de Markov, a probabilidade de que o processo assuma um dado estado no instante atual só depende dos estados nos n instantes anteriores. Assim, a memória de um processo de Markov é finita. Uma sequência simbólica gerada utilizando uma partição geradora constitui uma cadeia de Markov de ordem desconhecida (ou ordem 1 para uma partição de Markov) ([van der Heyden et al., 1998](#)).

Uma cadeia de Markov com ordem n pode ser reformulada como uma cadeia de ordem 1 agrupando-se n estados em um único vetor, conforme mostrado a seguir.

$$\begin{aligned} X_n(k) &= [X(k), X(k-1), \dots, X(k-n+1)] \\ P(X(k) = s(i) \mid X(k-1), X(k-2), \dots, X(k-n)) &= \\ P(X(k) = s(i) \mid X_n(k-1)). \end{aligned} \quad (6.11)$$

O estado do processo torna-se n -dimensional e apenas sua componente atual é predita a cada intervalo de amostragem pois as demais já são conhecidas.

A matriz de Markov M reúne as probabilidades de transição entre os estados de uma cadeia de Markov com ordem 1. A matriz M para um processo com $r = |S|$ estados ($|S|$ é a cardinalidade de S) é expressa como

$$M = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1r} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2r} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ p_{r1} & p_{r2} & \cdots & p_{rr} \end{bmatrix}, \quad (6.12)$$

em que $p_{ij}(k) \equiv P(X(k) = s(j) \mid X(k-1) = s(i))$. As linhas da matriz de Markov designam o estado atual do processo e as colunas indicam as probabilidades de permanecer no mesmo estado ou de transição para cada um dos demais estados. A matriz de Markov é uma matriz estocástica; isto é, $\sum_j p_{ij} = 1 \forall i$. [Rabarimanantsoa-Jamous \(2008\)](#) utiliza as matrizes de Markov em associação com a análise simbólica para estudar o padrão ventilatório de pacientes submetidos à ventilação mecânica durante o sono.

Um processo de Markov de ordem 1 pode ser representado graficamente por uma máquina de estados finitos ou autômato finito probabilístico.

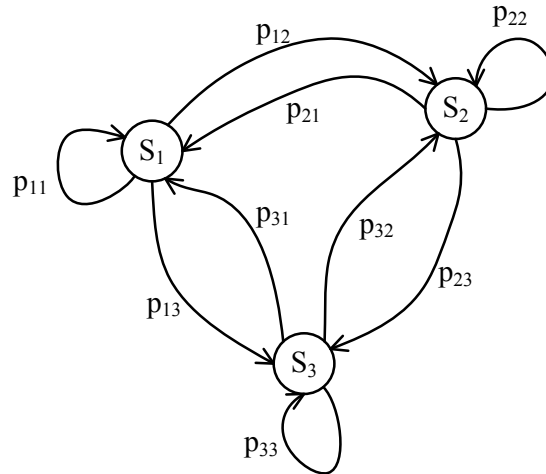


Figura 6.4: Autômato finito probabilístico com 3 estados representando cadeia de Markov com ordem 1.

A curva de variação da entropia de Shannon em função da extensão dos agrupamentos de símbolos (palavras) permite estabelecer um limite inferior para a ordem n de uma cadeia de Markov (Lacortata et al., 2003; Rajagopalan et al., 2007).

Um modelo de Markov pode ser simulado de modo a gerar uma sequência simbólica com as mesmas probabilidades de transição entre símbolos da sequência original. Seja a matriz de probabilidade acumulada para um processo com três estados (símbolos)

$$M_a = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{11} + p_{12} & 1 \\ p_{21} & p_{21} + p_{22} & 1 \\ p_{31} & p_{31} + p_{32} & 1 \end{bmatrix}. \quad (6.13)$$

Um símbolo inicial é escolhido ao acaso. Em cada passo de simulação, um número pseudoaleatório a é tomado em uma distribuição uniforme entre 0 e 1. Este número é comparado com os elementos na linha i da matriz M_a , sendo $s(i)$ o último símbolo da sequência. O símbolo seguinte é determinado pela regra

$$j = \begin{cases} 1, & \text{se } a < p_{i1}, \\ 2, & \text{se } p_{i1} < a < p_{i1} + p_{i2}, \\ 3, & \text{se } p_{i1} + p_{i2} < a. \end{cases} \quad (6.14)$$

A regressão logística multinomial estima um modelo para a probabilidade da emissão de um símbolo $s(i)$ no instante k em uma sequência categórica x dado um conjunto de variáveis explanatórias. Os símbolos $s(i)$ designam as categorias associadas a uma determinada característica do processo (não deve existir relação de ordem entre as categorias). No caso de uma série temporal ventilatória, por exemplo, os ciclos podem ser divididos em três categorias conforme mostrado na seção 6.3. Duas variáveis explanatórias para a probabilidade de observar uma certa categoria de ciclo ventilatório são o estágio de sono

e o vazamento (em 1/s).

$$P(x(k) = s(i) \mid X(k)) = \frac{\exp(\beta_i X(k))}{1 + \sum_{j \neq i} \exp(\beta_j X(k))}, \quad (6.15)$$

em que $X(k)$ é o vetor de variáveis explanatórias ou covariantes e β_i , $i = 1, \dots, \lambda$, são parâmetros a serem estimados a partir dos dados.

6.2.5 Análise por Dados Sub-rogados

A análise por dados sub-rogados foi proposta por [Theiler et al. \(1992, 1993\)](#). Essa ferramenta é utilizada para verificar, em termos estatísticos, a validade de uma hipótese a respeito da natureza de uma série temporal ([Le Van Quyen et al., 1997](#); [Palus e Hoyer, 1998](#); [Narayanan et al., 1998](#); [Small et al., 1999](#); [Gomes, 2001](#); [Bhattacharya, 2001](#); [Caminal et al., 2004](#); [Wysocki et al., 2006c](#); [Aguirre et al., 2008c](#)).

A análise por dados sub-rogados é descrita a seguir por intermédio de um exemplo. Um pesquisador precisa verificar se certa série temporal é uma realização de um processo estocástico ou se a dinâmica subjacente é determinística. Uma estratégia para conduzir a verificação é tentar prever a evolução temporal da série. Esta estratégia baseia-se no fato de que nem mesmo os mais elaborados preditores determinísticos apresentam bom desempenho quando a série é estocástica. Um possível bom desempenho na predição remete mais ao acaso do que à qualidade do preditor. Portanto, a estatística escolhida para classificar a série temporal é a variância do erro de predição. Após determinar o valor da estatística, o pesquisador deve deliberar sobre a natureza da série analisada. Para embasar a conclusão, é preciso conhecer a distribuição da estatística de teste quando aplicada a séries com características semelhantes. Esta distribuição é geralmente desconhecida e nem mesmo pode ser estimada quando apenas uma série temporal está disponível.

O impasse acima pode ser tratado no âmbito dos testes de hipóteses ([Papoulis, 1991](#)). A hipótese nula H_0 é definida de acordo com a característica a ser verificada: a série temporal em estudo é aleatória. A hipótese alternativa H_1 é de que a série temporal é essencialmente determinística, embora possa estar corrompida por sinais aleatórios espúrios. O nível de significância do teste também é especificado previamente (1% a 5%, por exemplo). Esse valor indica que a probabilidade α de rejeitar a hipótese nula sendo ela verdadeira (erro do tipo I na terminologia da área) é de 5% no máximo.

Em seguida, novas séries temporais são geradas de modo a reproduzir as principais características da série original com exceção do possível determinismo. Essas novas séries compõem o conjunto de dados sub-rogados. A estratégia básica para gerar dados sub-rogados para o teste de determinismo é embaralhar aleatoriamente a posição das amostras na série. A distribuição da variância do erro de predição é estimada a partir dos dados sub-rogados, sendo que um número elevado de séries sub-rogadas melhora a qualidade desta estimativa. Por fim, o teste de hipóteses permite aceitar ou rejeitar a hipótese nula com nível de significância α .

Schreiber e Schmitz (2000) abordam as etapas da análise por dados sub-rogados: (i) geração dos dados sub-rogados; (ii) escolha das estatísticas de teste; e (iii) interpretação dos resultados. As séries temporais ventilatórias e o eletrocardiograma são cíclicas com variabilidade ciclo a ciclo da forma de onda, amplitude e período. Uma série de trabalhos analisam essa classe de sinais utilizando dados sub-rogados (Bhattacharya, 2001; Small et al., 2001; Small e Tse, 2002; Zhang et al., 2008; Coelho et al., 2008; Aguirre et al., 2008c). van der Heyden et al. (1998) propõem estratégias para gerar dados sub-rogados para a análise de séries simbólicas.

6.3 Séries Simbólicas Derivadas de Registros Polissonográficos

O procedimento para a coleta dos sinais aqui analisados (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008) é descrito no capítulo 4. O estudo da interação entre a ventilação e o sono dos pacientes concentra-se na manipulação das seguintes séries temporais:

- hipnograma;
- microdespertares;
- padrão dos ciclos ventilatórios;
- duração dos ciclos ventilatórios.

A série de padrões classifica os ciclos ventilatórios em três tipos: ciclos normais, não disparados e *fora de fase* (veja comentário no capítulo 4 sobre essa última denominação). O termo *normal* designa os ciclos em que o ventilador provê assistência ao paciente na modalidade pressão de suporte. As pressões IPAP e PEEP foram ajustadas de modo a preservar o suporte recebido pelo paciente em domicílio. A supressão da frequência de segurança garante que os ciclos ventilatórios são disparados pelo paciente. O esforço inspiratório do paciente é inefetivo nos *ciclos não disparados* e a pressão na entrada das vias aéreas mantém-se em torno da PEEP. A circulação de ar é possível graças à abertura na máscara para evitar a reinalação de CO₂ e é mantida pela PEEP associada ao esforço do paciente. Nos ciclos *fora de fase*, a insuflação mecânica é iniciada com um significativo atraso em relação ao esforço do paciente e terminada pelo ventilador no máximo tempo inspiratório (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008). A estrutura da interação paciente-ventilador pode ser detalhada um pouco mais discriminando-se os ciclos com autodisparo e duplo disparo. Nos sinais coletados por Rabarimanantsoa-Jamous (2008), essas modalidades de ciclos são pouco frequentes.

Para compor esta série, os ciclos nos sinais de pressão e vazão no circuito ventilatório são delimitados pelo algoritmo em Freitas (2009). Em seguida, um símbolo distinto é associado a cada um dos três padrões de interação paciente-ventilador. Todos os ciclos são

incluídos na análise e as apneias aparecem como um aumento da duração dos respectivos ciclos. Neste trabalho, as séries de padrões foram recebidas já codificadas. A sequência de padrões divide os ciclos ventilatórios em categorias. Portanto, as ferramentas desenvolvidas no domínio da estatística para lidar com dados categóricos podem ser utilizadas para analisar esta sequência simbólica.

A Figura 6.5 apresenta segmentos das séries de padrões dos ciclos ventilatórios para dois pacientes monitorados durante ventilação não invasiva noturna⁶. O símbolo 1 designa os ciclos normais enquanto que 2 e 3 designam ciclos não disparados e defasados, respectivamente.

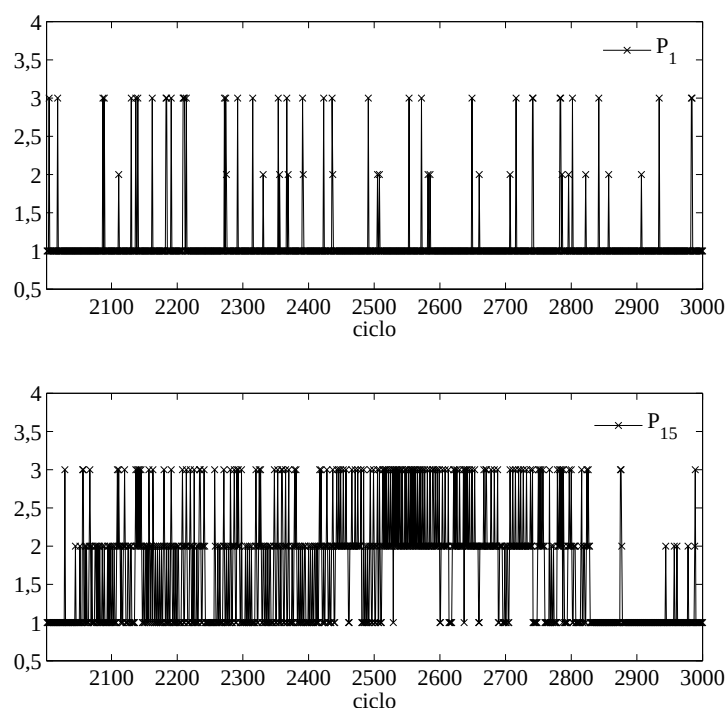


Figura 6.5: Segmentos (com 1000 amostras cada) das séries de padrões dos ciclos ventilatórios para dois pacientes submetidos à ventilação não invasiva noturna (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008). Veja o texto para detalhes.

Os três símbolos não são equiprováveis. Na série referente ao paciente P_1 , 254 ciclos não disparados e 312 ciclos fora de fase alternam-se entre 6351 ciclos normais. Na outra série, a proporção de assincronismos entre os ciclos normais é significativamente maior: 3283 ciclos com assincronismos em um total de 7144 (aproximadamente 46%). Um preditor para este sinal, por exemplo, dificilmente teria um desempenho melhor que um preditor

⁶ Os dados do paciente P_{15} são encontrados no capítulo 4. P_1 é do sexo feminino, 74 anos de idade, síndrome de hipoventilação por obesidade e apneia do sono, índice de massa corporal (IMC) $66,5 \text{ kg.m}^2$. Ela utilizava máscara nasal e os ajustes do ventilador foram: IPAP = $23 \text{ cmH}_2\text{O}$, PEEP = $9 \text{ cmH}_2\text{O}$, tempo de pressurização $T_{pr} = 250 \text{ ms}$, máximo tempo inspiratório $T_{i,max} = 1,8 \text{ s}$ (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008).

naive cuja saída é sempre igual ao símbolo mais provável. O mesmo raciocínio pode ser estendido para a classificação atribuindo todos os elementos à classe dominante.

O processamento da série de padrões dos ciclos demanda que os símbolos sejam associados a números quando não é possível trabalhar diretamente com símbolos⁷. Essa associação pode ser feita de diversas maneiras garantindo-se que séries simbólicas distintas sejam transformadas em séries numéricas também distintas (isto é, garantir a correspondência um para um do mapeamento). Algumas ferramentas de processamento são sensíveis à estratégia escolhida para mapear a série simbólica original em uma série correspondente. Em princípio, esta sensibilidade não constitui um problema desde que a mesma estratégia seja utilizada para todos os pacientes.

O hipnograma representa o perfil de sono ao longo da noite. Ele foi codificado para o trabalho de Rabarimanantsoa-Jamous (2008) segundo a metodologia de Rechtschaffen e Kales (1968). A série de microdespertares foi codificada pela mesma médica de acordo com as normas da Associação Americana de Desordens do Sono (ASDA). Para viabilizar a investigação conjunta do sono e da ventilação, o hipnograma mostra o estágio de sono predominante em cada ciclo ventilatório. Em uma analogia, essa representação seria equivalente à codificação dos estágios de sono e dos microdespertares em épocas delimitadas pelos ciclos ventilatórios.

A Figura 6.6 exibe o hipnograma referente aos mesmos pacientes da Figura 6.5. A seguinte codificação é utilizada

$$\begin{cases} 0 - \text{vigília,} \\ 1, 2, 3, 4 - \text{estágios 1, 2 (sono leve), 3 e 4 (sono lento e profundo),} \\ 5 - \text{sono REM ou paradoxal.} \end{cases}$$

A comparação das Figuras 6.5 e 6.6 destaca que a série de padrões dos ciclos e o hipnograma evoluem em escalas de tempo distintas. Essa característica dificulta a análise simultânea das séries simbólicas pois a maior escala pode mascarar a menor.

A série de duração dos ciclos ventilatórios é inicialmente filtrada para eliminação da componente de baixa frequência⁸. Em seguida, estima-se o desvio padrão da série sem tendência para cada paciente (os ciclos com duração menor que 1 s e maior que 10 s foram excluídos do cálculo). A média dos desvios é utilizada para a simbolização da série de duração dos ciclos de acordo com a regra

⁷ Os gráficos de recorrências podem ser obtidos a partir da série simbólica, assim como os modelos discretos de Markov e a informação mútua. Porém, outras ferramentas como a autocorrelação, em sua definição original, operam com números.

⁸ Filtro passa baixas de 3ª ordem com frequência de corte $f_c = 0,5$ Hz. O sinal é processado em sentido direto e reverso para garantir defasagem nula. Após separar a componente de baixa frequência dessa maneira, ela é subtraída da série original.

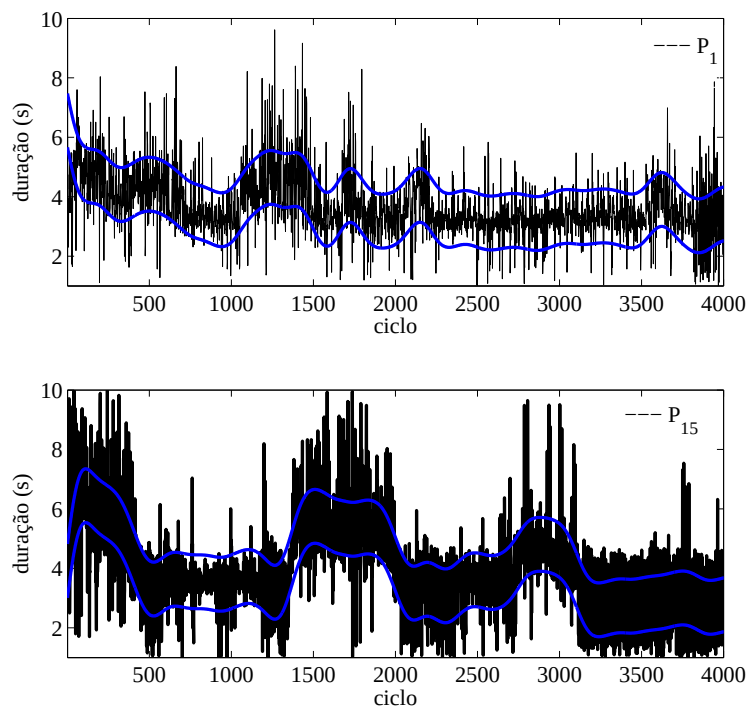


Figura 6.7: Duração dos ciclos ventilatórios e limites para a simbolização da série temporal. Nesse caso, $\alpha = 1$ e $\bar{\sigma} = 0,9055$ s. Esses sinais são referentes aos mesmos pacientes da Figura 6.5.

A estacionariedade é interpretada como a invariância da dinâmica (e das influências externas) ao longo do tempo de estudo. É razoável considerar que os sinais aqui investigados são não estacionários em registro de noite completa pois a ventilação varia de acordo com o estágio de sono e os processos corporais variam ao longo do sono. O sono profundo, por exemplo, possui características reparadoras e os processos corporais são desacelerados.

A análise simbólica é uma ferramenta apropriada para o processamento dos sinais coletados na polissonografia pois o hipnograma é uma série naturalmente simbólica e os sinais de pressão e vazão ventilatória foram simbolizados de acordo com o padrão de interação paciente-ventilador. Porém, as séries simbólicas obtidas a partir da polissonografia possuem natureza distinta. Algumas delas são binárias, indicando apenas a ocorrência ou não de um evento. O alfabeto utilizado para codificar certas variáveis é diferente. Além disso, determinadas escalas de tempo são significativamente distintas. Essas características dificultam o processamento dos registros experimentais das referidas variáveis.

6.4 Resultados

Os objetivos da análise a seguir são:

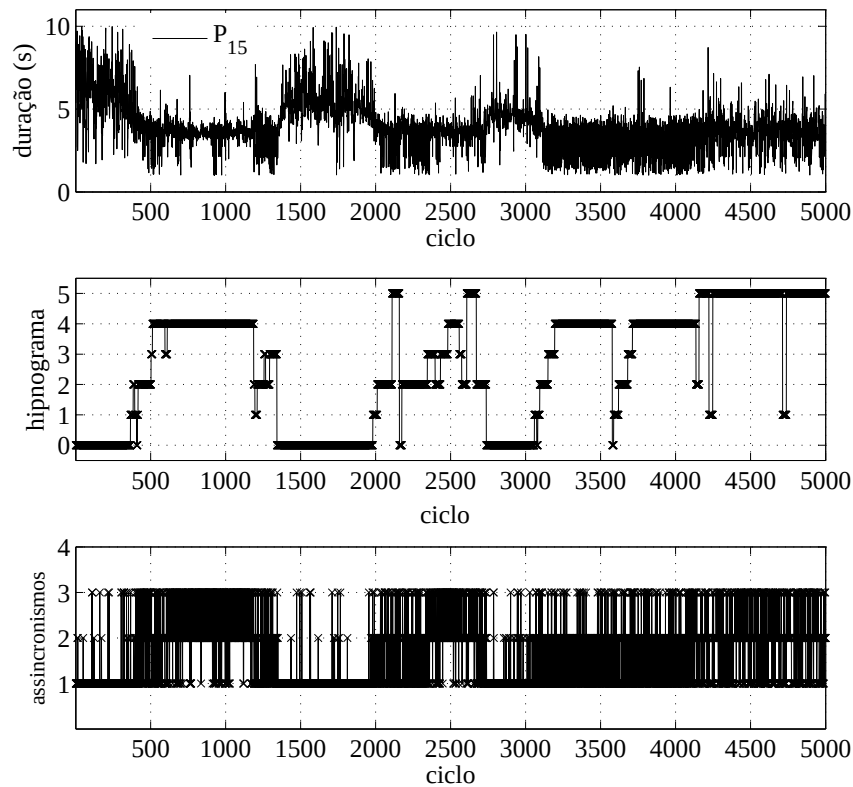


Figura 6.8: Padrão e duração dos ciclos ventilatórios em função dos estágios de sono para um paciente monitorado durante ventilação não invasiva noturna.

- detectar e interpretar os padrões significativos de interação paciente-ventilador em função do estágio de sono;
- avaliar o desempenho de algumas ferramentas para o processamento dos sinais oriundos da ventilação não invasiva;
- aprofundar a compreensão do processo de interação entre ventilação e sono.

6.4.1 Análise Monovariável

A Figura 6.9 mostra a autocorrelação definida na equação 6.8 para as sequências de padrões dos ciclos ventilatórios de dois pacientes ventilados durante a noite.

A autocorrelação é máxima (nula) quando todos os pares de símbolos são iguais (distintos). A estimativa mostrada acima (P_1) é maior do que a outra (P_{15}), para um mesmo atraso τ , devido à elevada proporção de ciclos normais na respectiva sequência de padrões dos ciclos ventilatórios. Além disso, os assincronismos durante a ventilação de P_{15} alternam-se ao longo do tempo, com trechos em que ciclos não disparados são sucedidos por ciclos fora de fase e vice-versa. Essa observação pode justificar a aparência oscilatória

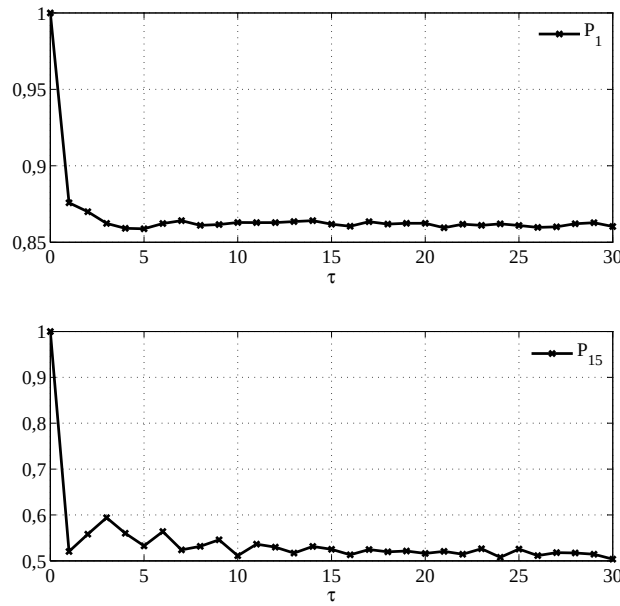


Figura 6.9: Estimação da autocorrelação definida na equação 6.8 para as sequências simbólicas mostradas na Figura 6.5.

da autocorrelação estimada.

O determinismo da dinâmica pode ser testado utilizando séries de dados sub-rogados geradas pela permutação aleatória da ordem dos ciclos na série de padrões. As matrizes de Markov das séries sub-rogadas aproximam a distribuição estacionária da cadeia de Markov original (resultados não exibidos). Os elementos dessa distribuição indicam a probabilidade de encontrar aleatoriamente um certo tipo de ciclo na série de padrões. Para os ciclos normais, por exemplo, $p_1 = 0,5404$. Em determinadas condições, a distribuição estacionária está inversamente relacionada à expectativa matemática do tempo de retorno de um símbolo a ele mesmo.

A simulação do modelo de Markov para a série de padrões dos ciclos ventilatórios gera uma sequência simbólica que reproduz as probabilidades de transição entre símbolos da série original, conforme demonstram a Figura 6.10 e as matrizes em 6.17.

As matrizes de Markov das sequências vistas na Figura 6.10 são

$$M = \begin{bmatrix} 0,7650 & 0,1889 & 0,0461 \\ 0,3199 & 0,3163 & 0,3638 \\ 0,1832 & 0,7624 & 0,0544 \end{bmatrix}, \quad M_s = \begin{bmatrix} 0,7612 & 0,1889 & 0,0499 \\ 0,3259 & 0,3142 & 0,3600 \\ 0,1886 & 0,7590 & 0,0524 \end{bmatrix}. \quad (6.17)$$

A diferença entre a matriz M_s da sequência simulada e M diminui à medida que a extensão da série simulada aumenta.

Os histogramas da Figura 6.11 apresentam as frequências relativas das palavras com 3

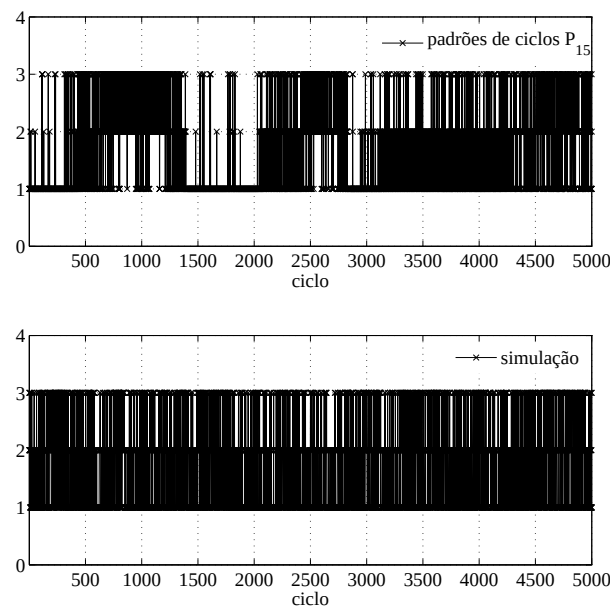


Figura 6.10: O gráfico superior mostra uma sequência simbólica de padrões de ciclos ventilatórios em sessão de ventilação não invasiva. A sequência no gráfico inferior foi gerada por simulação de modo a reproduzir as probabilidades de transição entre símbolos da sequência superior conforme procedimento descrito na seção 6.2.4.

símbolos na série de padrões dos ciclos. O procedimento para a composição das palavras é mostrado na Figura 6.2. Nesse caso, palavras consecutivas possuem 2 símbolos em comum.

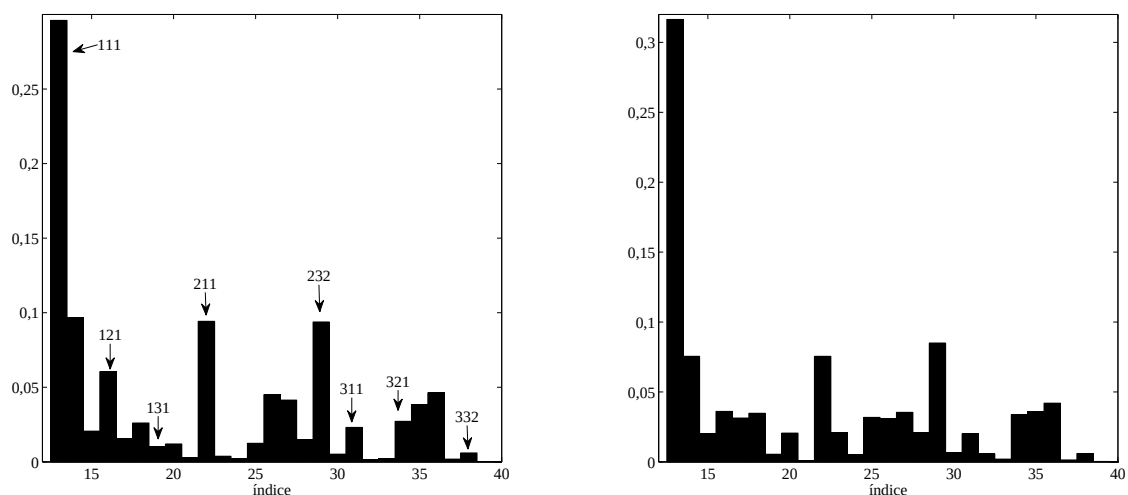


Figura 6.11: Histogramas com as frequências relativas das palavras obtidas agrupando-se símbolos consecutivos na sequência de padrões dos ciclos ventilatórios e na simulação exibida na Figura 6.10. Veja o texto para detalhes.

Uma avaliação visual dos histogramas comprova que a sequência simulada captura os padrões de símbolos da sequência original. A sequência de ciclos não disparados e fora de fase (palavras 232, índice 29, e 323, índice 36), por exemplo, são significativas nos dois casos.

A entropia de Shannon (definida na equação 6.1) e a estatística χ^2 permitem quantificar as diferenças entre dois histogramas. A estatística χ^2 é dada por:

$$\chi^2 = \frac{\sum_i (X_i - Y_i)^2}{\sum_i (X_i + Y_i)}, \quad (6.18)$$

em que X_i , Y_i são os números de observações agrupadas em cada um dos intervalos do respectivo histograma.

A simulação do modelo de Markov foi repetida 5000 vezes para avaliar a significância estatística da comparação dos histogramas mostrados na Figura 6.11. A estatística χ^2 foi calculada para a sequência original e cada uma das simulações. Os resultados obtidos são listados na Tabela 6.1. $\overline{S_s}$ e σ_{S_s} indicam a média e variância das estimativas da entropia de Shannon para as simulações.

Tabela 6.1: Quantificação das diferenças entre os histogramas da sequência de padrões dos ciclos ventilatórios e sequência simulada para o paciente P₁₅.

	χ^2	S
Sequência original	$0,0018 \pm 0,0003$	3,6439
Simulação, $\overline{S_s} \pm \sigma_{S_s}$	–	$3,7155 \pm 0,0363$

O nível de significância da diferença entre as entropias é: $z = |S - \overline{S_s}| / \sigma_{S_s} = 1,9725$. Como a distribuição da entropia das 5000 sequências simuladas é normal⁹, a hipótese de que as sequências simuladas reproduzem a complexidade dos padrões da sequência original é rejeitada para $\alpha = 0,05$. Os resultados obtidos para palavras com 4 símbolos são equivalentes: $\chi^2 = 0,0044 \pm 0,0002$; $S = 4,6157$ e $S_s = 4,8618 \pm 0,0486$ ($z = 5,0638$).

O histograma destrói a organização temporal dos padrões na sequência simbólica. A entropia condicional quantifica a regularidade da organização dos padrões ao longo da sequência simbólica (Porta et al., 2001). A matriz de Markov provê uma informação semelhante detalhando as probabilidades de transições entre padrões específicos.

A sequência simbólica pode ser subdividida em segmentos menores com matrizes de Markov próprias para considerar possíveis mudanças da regra que governa a sucessão de símbolos. Porém, séries curtas inviabilizam a estimação das probabilidades de transição.

Os estágios de sono se repetem ao longo da noite com uma duração distinta a cada ocorrência. A Figura 6.12 exhibe a distribuição média da probabilidade de duração dos estágios de sono no hipnograma. A média é calculada sobre as distribuições individuais de

⁹ Validado com significância de 5 % pelos testes de Lilliefors e Jarque-Bera para a qualidade do ajuste a uma distribuição normal com parâmetros desconhecidos.

34 pacientes monitorados em (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008). Esta distribuição indica a estabilidade de cada estágio e permite comparar o hipnograma com um perfil de sono típico.

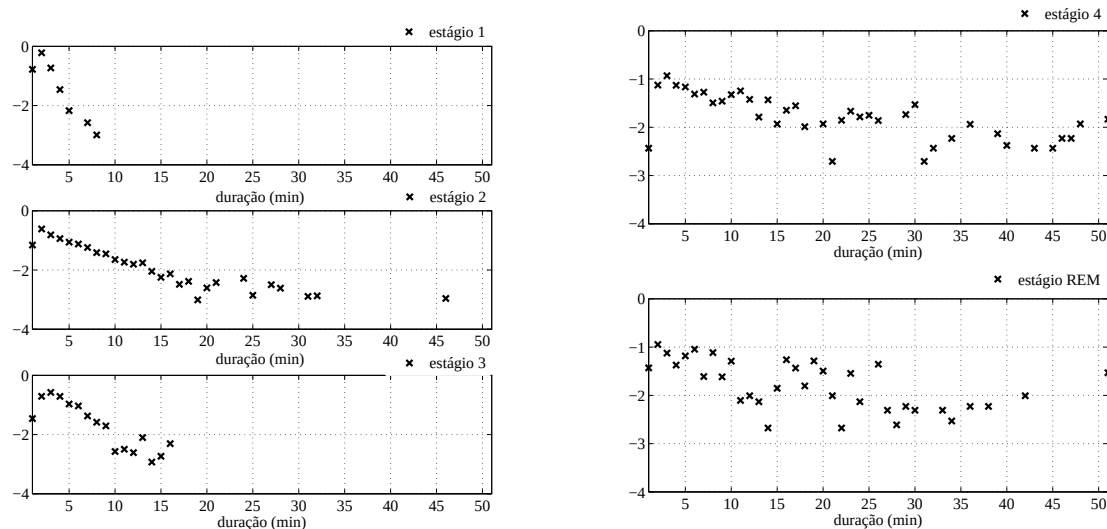


Figura 6.12: Distribuição média da probabilidade (em logaritmo) de duração dos estágios de sono no hipnograma.

Estas distribuições são distintas daquelas obtidas por Kim et al. (2009) para pacientes com apneia obstrutiva tratados com suporte ventilatório na modalidade CPAP (os resultados são comparados para 113 pacientes com e sem CPAP). De acordo com a Figura 6.12, os estágios 1 e 3 aparecem por curtos intervalos na transição para os estágios 2 e 4. O sono profundo (estágio 4) é tipicamente mais longo do que o sono leve (estágio 2). A duração dos estágios 4 e 5 são mais irregulares.

Os microdespertares provocam uma deterioração da qualidade do sono. A Figura 6.13 mostra as porcentagens de ciclos ventilatórios com microdespertares e de variações do estágio de sono para os mesmos 34 pacientes. Esse último indicador é um subproduto da determinação das distribuições de duração dos estágios e constitui uma medida rudimentar da fragmentação do sono.

A proporção de microdespertares é elevada para alguns pacientes.

6.4.2 Análise Multivariável

Os sinais registrados durante a polissonografia descrevem a interação entre determinados subsistemas corporais. A assistência ventilatória mecânica influencia os ritmos ventilatório e cardíaco (Sin et al., 2007), além de interferir na dinâmica do sono. Por sua vez, o ritmo ventilatório varia de acordo com o estágio de sono. Nesse contexto, a investigação da dinâmica de cada subsistema em separado é incompleta ou mesmo inapropriada. O hipnograma, por exemplo, permite verificar se os assincronismos paciente-ventilador

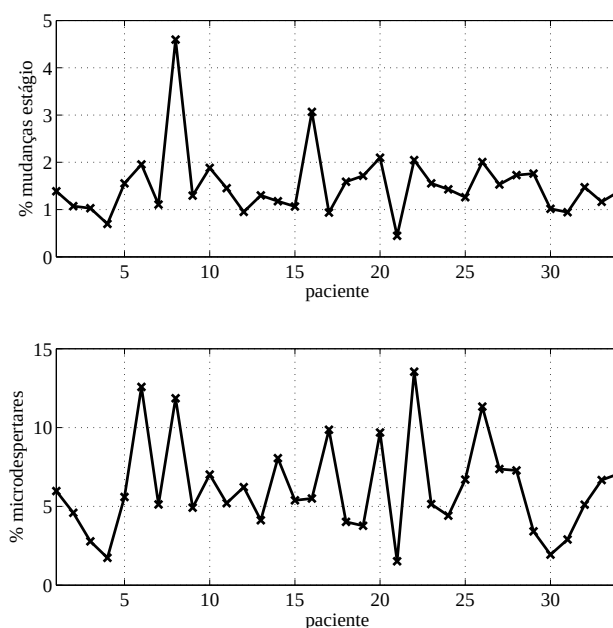


Figura 6.13: Proporção de ciclos ventilatórios com microdespertares e mudanças do estágio de sono para os mesmos 34 pacientes da Figura 6.12. Veja o texto para detalhes.

estão igualmente distribuídos por estágio de sono. A análise da dinâmica do sono deve considerar os padrões de ciclos ventilatórios pois estes retratam a adaptação do paciente ao procedimento de assistência ventilatória. A análise fisiológica multivariável é complexa pois os sistemas operam em malha fechada e as relações de causa e efeito não são bem delineadas.

Duas ou mais sequências simbólicas podem ser agrupadas para uma análise conjunta. Uma possível combinação do hipnograma com a série de padrões dos ciclos ventilatórios é apresentada na Figura 6.14. Para compor a nova sequência, a série de padrões dos ciclos é somada ponto a ponto ao hipnograma multiplicado por 4. Essa estratégia garante que cada combinação de estágio do sono e de padrão do ciclo ventilatório é representada por um estado (símbolo) distinto na sequência composta.

A escala de tempo dominante na sequência composta é determinada pelo hipnograma. A metodologia de análise desta sequência deve ser independente da maneira como as séries são combinadas. A Figura 6.15 mostra o histograma da sequência simbólica vista na Figura 6.14. O histograma não foi normalizado para verificar como os padrões de ciclos se distribuem por estágio de sono.

O paciente permaneceu acordado durante cerca de 21% do período após o início do sono. Durante a vigília, a proporção de assincronismos é reduzida. A proporção de assincronismos em sono leve, profundo e REM é 43%, 63% e 64%, respectivamente.

A matriz de Markov da sequência combinada indica as probabilidades de transição entre os 18 estados distintos da sequência (6 símbolos para o hipnograma vezes 3 símbolos

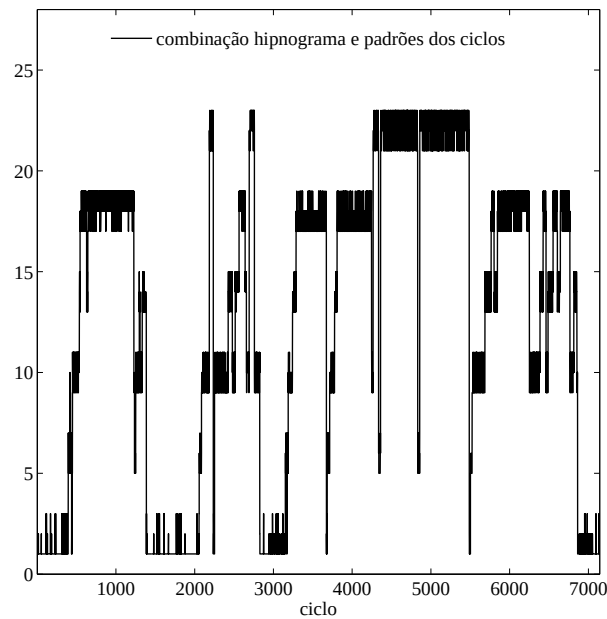


Figura 6.14: Composição do hipnograma com a série de padrões dos ciclos ventilatórios para análise simbólica conjunta. Cada símbolo é obtido pela soma do padrão de interação paciente-ventilador para o ciclo correspondente com o estágio de sono predominante no ciclo multiplicado por 4. Essa estratégia de composição evita a sobreposição de combinações distintas de símbolos nas séries monovariáveis originais.

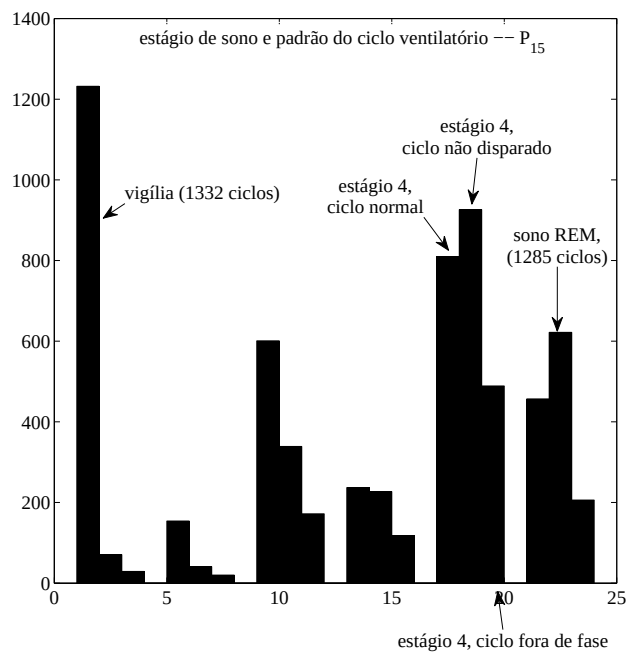


Figura 6.15: Frequência dos símbolos (estados) na sequência simbólica gerada pela combinação do hipnograma com a série de padrões dos ciclos ventilatórios referente ao paciente P₁₅ ([Rabarimanantsoa-Jamous, 2008](#)).

para os padrões dos ciclos ventilatórios). Essa matriz é esparsa pois algumas transições entre estágios de sono não são observadas (do estágio 1 para os estágios 3 ou 4, por exemplo).

Os microdespertares de origem ventilatória estão associados a uma queda abrupta da ventilação e ao correspondente aumento da pressão arterial de CO_2 (Khoo, 2000). A Figura 6.16 mostra a sequência de padrões dos ciclos ventilatórios sobreposta à série de máxima condutância de vazamento por ciclo (a condutância foi estimada pelo método Berthon-Jones (2010)). A sequência binária de microdespertares agrupa os eventos independente de sua causa (cortical, movimento ou ventilatória).

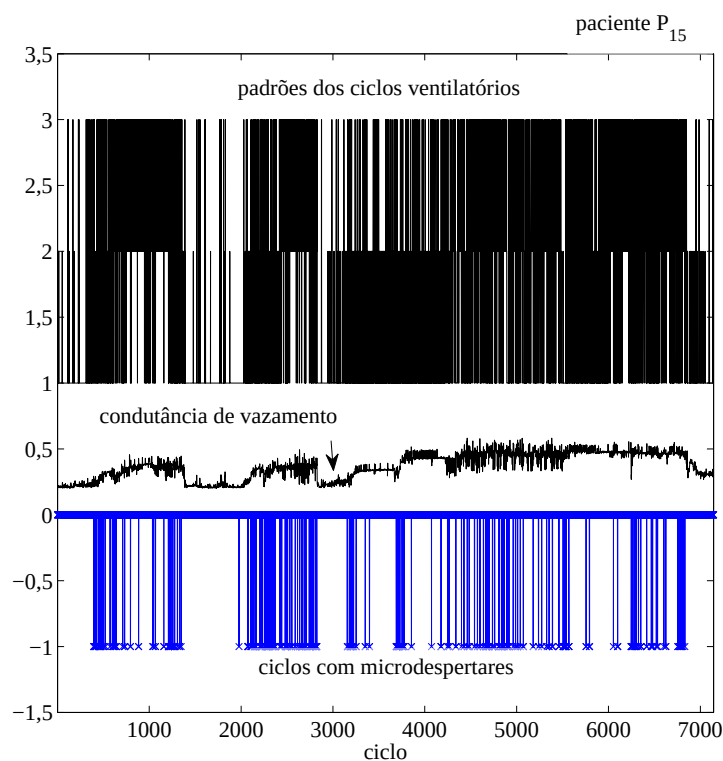


Figura 6.16: Sequência de padrões dos ciclos ventilatórios e a máxima condutância de vazamento por ciclo para o paciente P_{15} . Os ciclos com microdespertares são indicados para investigar a correlação entre as variáveis.

Os aumentos da condutância de vazamento em torno dos ciclos 400 e 2000 coincidem com sequências de microdespertares. Nesse contexto, uma possível causa dos microdespertares é a diminuição da vazão disponibilizada ao paciente em decorrência de um aumento do vazamento. A sequência dos padrões de ciclos ventilatórios é similar nos dois trechos.

As duas metades da Figura 6.17 (delimitadas pela linha vertical interrompida) exibem combinações distintas dos perfis de sono e interação paciente ventilador¹⁰. À esquerda, o

¹⁰ A paciente P_8 tem 62 anos de idade, síndrome de hipoventilação por obesidade e apneia do sono, índice de massa corporal (IMC) 54 kg.m^2 . Ela utilizava máscara facial e os ajustes do ventilador foram: IPAP = $20 \text{ cmH}_2\text{O}$, PEEP = $8 \text{ cmH}_2\text{O}$, tempo de pressurização $T_{pr} = 250 \text{ ms}$, máximo tempo inspiratório $T_{i,max} = 2,1 \text{ s}$, 2 l.min^{-1} de oxigênio suplementar (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008).

sono é mais regular, sem rápidas variações dos estágios, e a ocorrência de assincronismos é reduzida. Em contrapartida, o sono é mais fragmentado na metade direita dos registros e os assincronismos tornam-se mais frequentes. Os resultados mostrados a seguir reproduzem [Rodrigues et al. \(2010b\)](#).

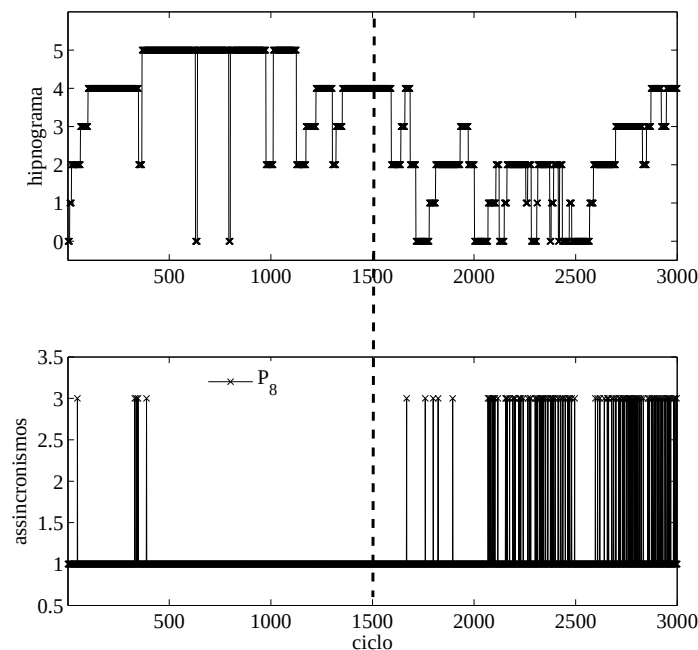


Figura 6.17: Segmentos do hipnograma e da série de padrões dos ciclos ventilatórios para paciente submetido à ventilação não invasiva durante a noite. Veja o texto para detalhes.

Nenhuma relação de causa e efeito pode ser estabelecida entre as variáveis pela análise visual das séries temporais¹¹. Em outras palavras, a fragmentação do sono e o aumento dos assincronismos na segunda janela de dados não estão necessariamente associados a existência de uma correlação direta entre os processos. Esses cenários podem tanto aparecer ao acaso quanto decorrer de interações via variáveis não monitoradas (analisadas).

A Figura 6.18 mostra o gráfico de recorrências conjuntas da primeira metade das séries apresentadas na Figura 6.17. Um ponto preto nas coordenadas (i, j) indica que o estado de sono (predominante) e o padrão de interação paciente-ventilador nos ciclos ventilatórios i e j são idênticos. Os gráficos de recorrência foram obtidos utilizando-se o *toolbox Cross Recurrence Plot* disponibilizado por Norbert Marwan¹².

A Figura 6.19 reproduz o gráfico de recorrências cruzadas para a segunda metade das séries temporais na Figura 6.17.

¹¹ Existem técnicas para detectar e mensurar a intensidade das relações causais entre sistemas por meio da análise de séries temporais ([Ancona et al., 2004](#); [Baccalá, 2006](#); [Lungarella et al., 2007](#); [Faes et al., 2008](#)).

¹² <http://www.agnld.uni-potsdam.de/marwan/toolbox>.

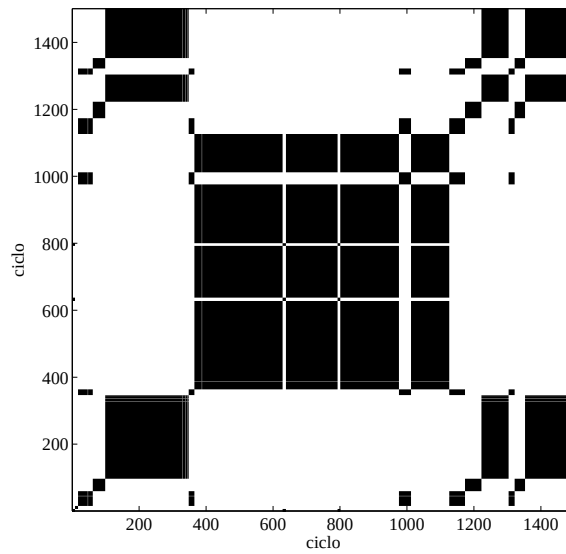


Figura 6.18: Gráfico de recorrências conjuntas das séries apresentadas na primeira metade da Figura 6.17. Essa janela de dados contém 1500 amostras (aproximadamente 1 hora e 20 minutos), sendo que cada amostra corresponde a um ciclo ventilatório.

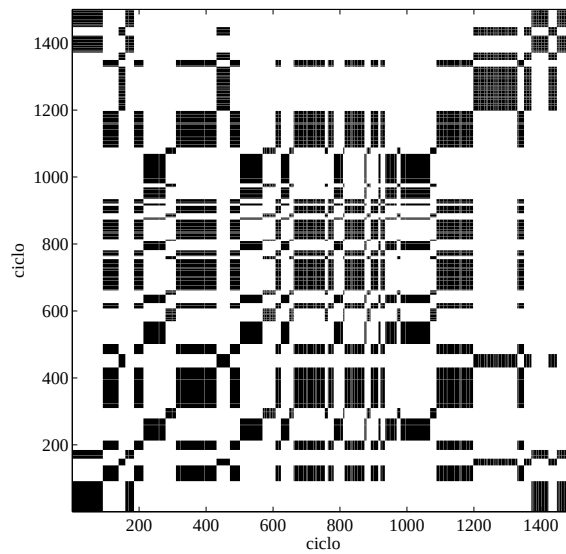


Figura 6.19: Gráfico de recorrências conjuntas do hipnograma e da série de padrões dos ciclos na segunda metade da Figura 6.17. Essa nova janela de dados também contém 1500 amostras, abrangendo um período de 1 hora e 31 minutos.

Em grande escala, os dois gráficos de recorrências destacam-se pela combinação de diversas regiões retangulares de pontos recorrentes. Por outro lado, a inclusão da série de padrões dos ciclos no cálculo das recorrências gera uma fragmentação das linhas diagonais e verticais em pequena escala. A quantidade e a área das regiões retangulares básicas, bem como a densidade de pontos recorrentes em cada uma delas, variam de um

gráfico para outro. Este fato é refletido pelos quantificadores de recorrência mostrados na Tabela 6.2. O comprimento médio das linhas diagonais, por exemplo, diminui em uma ordem de grandeza de um caso para o outro. O mesmo acontece com o comprimento máximo das linhas verticais. Por fim, a entropia da distribuição de linhas também se modifica pois ela é inversamente proporcional à complexidade da dinâmica.

Tabela 6.2: Análise por quantificação de recorrências para os gráficos de recorrências conjuntas mostrados nas Figuras 6.18 e 6.19. No cômputo dos quantificadores, o comprimento mínimo das linhas diagonais e verticais é dois pontos.

Quantificador	Caso 1	Caso 2
Taxa de recorrências	0,3396	0,2218
Determinismo	0,9997	0,9818
Comprimento médio das linhas diagonais	50,3262	7,1691
Entropia da distribuição de linhas diagonais	4,3538	2,6781
Laminaridade	1	0,9931
<i>Trapping time</i>	98,1023	12,2145
Comprimento máximo das linhas verticais	240	92

Os quantificadores das estruturas de linhas diagonais e verticais permitem diferenciar automaticamente um quadro em que o paciente dorme regularmente enquanto é ventilado sem assincronismos de outro em que tanto o sono quanto a ventilação são irregulares. Essa análise poderia, então, ser aplicada aos registros polissonográficos de um paciente que começa a receber ventilação noturna para validar os parâmetros de ajuste do ventilador ou mesmo em ensaios de habituação. Alguns aspectos devem ser avaliados para uma sintonia fina da estratégia: (i) a influência do tamanho da janela de dados sobre os quantificadores de recorrência e (ii) a incerteza das estimativas dos quantificadores.

6.5 Considerações Finais

Este capítulo apresenta resultados da análise monovariável e multivariável de sinais polissonográficos registrados por Rabarimanantsoa-Jamous (2008). Algumas dentre as séries analisadas foram simbolizadas de acordo com suas características intrínsecas (tipo de assincronismo na interação com o ventilador, por exemplo, ou padrão combinado de EEG, EMG e EOG durante a noite). As séries de padrões e duração dos ciclos ventilatórios junto com a máxima condutância de vazamento permitem investigar a interação do paciente com o ventilador durante a assistência ventilatória noturna. A dinâmica do sono é descrita pelo hipnograma e pela série de microdespertares.

As séries ventilatórias e o hipnograma são codificados utilizando-se um número distinto de símbolos. A base de tempo das séries simbólicas é definida pela delimitação dos ciclos ventilatórios. Em geral, os estágios de sono mantêm-se inalterados por alguns ciclos ventilatórios. Logo, as variáveis ventilatórias evoluem em uma escala de tempo distinta do hipnograma. Essas características dificultam a manipulação conjunta das séries relativas aos dois processos.

A frequência de símbolos individuais ou agrupados em palavras sintetiza a estrutura *estática* das séries simbólicas, indicando quais são os padrões predominantes e os menos frequentes. O conhecimento das palavras proibidas também é importante para a caracterização da dinâmica. A complexidade dos padrões é geralmente quantificada por uma medida de entropia. Em uma abordagem oposta, a matriz de Markov descreve a *dinâmica* subjacente aos sinais em uma abordagem estocástica. Para tanto, a sequência de símbolos é tratada como uma realização de uma cadeia discreta de Markov com ordem 1. A entropia condicional pode ser interpretada com a taxa de entropia de uma cadeia de Markov com ordem 1.

Os modelos escondidos de Markov expandem o horizonte da análise por cadeias de Markov. Considere que a dinâmica do sono pode ser modelada por uma cadeia de Markov de primeira ordem com 5 estados: os estágios 1, 2, 3, 4 e REM. Os estados do modelo são escondidos e não podem ser observados diretamente. A dinâmica é monitorada indiretamente por intermédio de uma variável de saída: os padrões de ciclos ventilatórios. O modelo escondido de Markov é definido pelo conjunto de: (i) probabilidades de transição entre os estados (os estágios de sono, nesse caso); (ii) probabilidades de observar cada saída distinta em função do estado (probabilidades de observar ciclos ventilatórios normais, não disparados e fora de fase em cada estágio do sono); e (iii) distribuição de probabilidades do estado inicial. O processamento do modelo permite comparar objetivamente sequências de assincronismos e estágios de sono referentes a pacientes distintos¹³.

Os indicadores clássicos da qualidade e eficiência do sono a partir do hipnograma são baseados em estatística descritiva (tempo de sono total, eficiência do sono, latência do sono, índice de despertares, etc.), escalas subjetivas e questionários. Um estudo importante é investigar a correlação desses indicadores com a sonolência diurna e a fadiga. Em relação aos aspectos dinâmicos do sono, dois trabalhos merecem destaque: [Kim et al. \(2009\)](#) e [Basner e Siebert \(2010\)](#). A metodologia desse último trabalho pode ser reproduzida para avaliar o efeito da ventilação mecânica não invasiva sobre o sono do paciente.

A análise apresentada neste capítulo privilegia o reconhecimento de padrões e da organização destes padrões ao longo do tempo. Desse modo, ela independe das especificidades do quadro clínico dos pacientes. Assim, por questão de coesão, optou-se por apresentar resultados para poucos pacientes. A extensão da metodologia para os demais pacientes é direta.

¹³ Suponha que o modelo escondido de Markov foi treinado com dados referentes a um certo paciente. De posse do modelo, é possível calcular a probabilidade de obter a sequência dos padrões de ciclos observada para outro paciente.

Os resultados obtidos por meio do processamento de sinais biomédicos devem ser: (i) relacionados com a fisiologia do processo; e (ii) validados. Por certo, as duas questões estão interligadas pois a comprovação de que um resultado desvenda ou justifica um mecanismo fisiológico é uma forma de validação. Contudo, a validação dos resultados obtidos neste trabalho ainda é um desafio.

Durante a polissonografia, o sono do indivíduo é afetado tanto pela assistência ventilatória (nesse caso) quanto pelas condições experimentais (dormir em ambiente desconhecido, enrolado em cabos e com eletrodos e transdutores afixados pelo corpo). A aclimação do paciente ao ambiente e ao experimento antes de registrar os dados é importante para minimizar a influência de fatores fora do escopo do estudo. O grupo de pacientes monitorado por [Rabarimanantsoa-Jamous \(2008\)](#) é heterogêneo (DPOC, SHO, máscara facial, nasal, oxigênio suplementar), os critérios para a seleção dos pacientes para o estudo não são apresentados e não existe uma medida objetiva da severidade da doença de cada paciente.

Os sinais por ora disponíveis para análise foram coletados em um experimento padrão, o que restringe os estudos comparativos. A validação de hipóteses a respeito da dinâmica em questão é dificultada pela inexistência de um grupo de controle. Alguns experimentos complementares úteis seriam o acompanhamento dos mesmos pacientes com e sem assistência ventilatória durante o sono (a supressão da ventilação pode ser inviável para pacientes em estado mais grave) e em ventilação diurna. A condução de um estudo desse porte é improvável em decorrência da dificuldade em definir um protocolo experimental que não interfira nos cuidados do paciente e da limitação de recursos humanos, materiais. Contudo, a combinação dos cuidados ao domicílio, ventiladores inteligentes e telemedicação pode viabilizar estudos com esse perfil ([Evers e Van Loey, 2009](#)).

Conclusão

A compreensão dos mecanismos de interação entre paciente e ventilador durante a ventilação mecânica não invasiva é um requisito essencial para buscar a eficácia e a tolerância do procedimento. A ventilação pode ser aplicada em modalidades mandatórias, espontâneas e combinadas. Nas modalidades mandatórias, o disparo e/ou a transição da inspiração para a expiração são definidos pelo ventilador. Em contrapartida, o paciente pode controlar o início e a duração da assistência nas modalidades espontâneas. Essa flexibilidade permite que o paciente ajuste a assistência ventilatória de acordo com sua demanda intrínseca. Na prática, os ciclos não disparados por esforços inefetivos, atrasos de disparo e ciclagem, duplos disparos, entre outros eventos, comprometem a sincronização paciente-ventilador. Em decorrência dessa assincronia, o paciente pode desenvolver um padrão de ventilação desgastante ou intolerável a médio ou longo prazo.

Além da modalidade de ventilação, outros fatores influenciam a interação paciente ventilador. O vazamento de ar diminui a vazão efetivamente disponibilizada ao paciente em cada ciclo ventilatório. A consequente diminuição da ventilação minuto provoca um desequilíbrio na concentração dos gases sanguíneos e, portanto, influencia a homeodinâmica. O vazamento também afeta o disparo e a ciclagem do ventilador. Caso o critério para a ciclagem do ventilador não seja detectado, em decorrência do vazamento, o ciclo ventilatório se estende e é terminado ao atingir o máximo tempo inspiratório. A extensão de um ciclo ventilatório pode comprometer o disparo dos ciclos subsequentes e o perfil ventilatório do paciente é alterado.

O capítulo 4 apresenta uma metodologia baseada no filtro de Kalman estendido para a estimação do vazamento. O modelo utilizado para representar a evolução temporal das variáveis da mecânica respiratória é uma aproximação da equação do movimento em compartimento único. A cada intervalo de amostragem, a predição do vetor de estados pelo modelo é corrigida por meio da assimilação da medição de vazão na saída do ventilador. A pressão de suporte e a pressão associada ao esforço muscular do paciente são as entradas do modelo para a mecânica respiratória. A pressão muscular é suposta desprezível em relação à pressão IPAP considerando que o ventilador assume uma parcela significativa do trabalho respiratório. Os sinais analisados foram coletados via polissonografia durante ventilação não invasiva noturna de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de hipoventilação por obesidade.

A metodologia proposta permite recuperar a vazão e o volume paciente, simultaneamente, em janelas de dados sem assincronismos e com sucessão de ciclos não disparados

e ciclos fora de fase. As estimativas obtidas são fisiologicamente consistentes em termos de faixa de variação dos sinais. Além disso, a inspiração do paciente sem a assistência do ventilador (ciclo não disparado) é indicada pela inversão do sinal da vazão estimada. A condutância de vazamento estimada considera as variações ciclo a ciclo da pressão e vazão medidas.

A expectativa inicial era estimar os parâmetros da mecânica respiratória junto com o vazamento. Entretanto, a estimação simultânea dessas variáveis não é possível devido a restrições de observabilidade. Por esse motivo, o vazamento foi estimado para valores de parâmetros selecionados na literatura. Em outra análise, os parâmetros da mecânica respiratória são estimados recursivamente após determinar a vazão e o volume paciente utilizando uma estimativa de vazamento conforme [Berthon-Jones \(2010\)](#).

O capítulo 5 apresenta e analisa modelos entrada-saída e autônomos para sinais ventilatórios experimentais. Os sinais de pressão nas vias aéreas e de vazão no circuito ventilatório foram registrados em sessões de ventilação não invasiva aplicada a um grupo de indivíduos saudáveis e com disfunções respiratórias. A relação de causalidade entre os sinais não é definida de modo único nesse caso visto que o ciclo ventilatório possui duas fases distintas, uma antes e outra após o início da assistência mecânica. Por esse motivo, as duas direções de interação possíveis são consideradas neste estudo. Para viabilizar a modelagem da vazão (saída) em função da pressão (entrada), o segmento do sinal de pressão selecionado para treinamento do modelo é previamente deslocado em algumas amostras. A simulação livre dos modelos com entrada em vazão aproxima o trecho do sinal de pressão após o disparo do ventilador. Contudo, a saída destes modelos não reproduz o decréscimo da pressão antes do início da insuflação mecânica. Na modelagem entrada-saída, o desempenho dos modelos polinomiais e em redes RBF é similar. Contudo, os primeiros são mais facilmente obtidos, simulados e manipulados, o que os torna mais interessantes para aplicações práticas.

Nos modelos autônomos, a pressão e a vazão são saídas e não existem entradas externas. Em um procedimento iterativo, valores passados das saídas do modelo são utilizados para prever a pressão e a vazão atuais. Uma característica importante dos modelos autônomos é o desacoplamento entre suas saídas e as medições após a inicialização. Os modelos NARMAX polinomiais obtidos convergem para pontos fixos ou ciclos limite e não reproduzem a complexidade da dinâmica original. Por sua vez, os modelos autônomos em rede RBF aproximam as formas de onda dos ciclos ventilatórios. As saídas destes modelos apresentam variabilidade reduzida em relação aos dados.

A incapacidade dos modelos RBF em reproduzir a variabilidade em amplitude e duração dos ciclos ventilatórios indica que os fatores envolvidos na gênese destas variabilidades não podem ser completamente explicados por medições de pressão e de vazão. Ademais, acredita-se que a variabilidade dos sinais ventilatórios agrega componentes determinísticas e estocásticas. Os modelos obtidos neste trabalho capturam apenas as componentes determinísticas da variabilidade ciclo a ciclo.

Para um modelo RBF autônomo apresentado no capítulo 5, a representação das máximas pressões e vazões por ciclo em diagramas de primeiro retorno mostra padrões organizados. O diagrama de bifurcações obtido variando-se um par de parâmetros do modelo comprova que essa estrutura apresenta uma cascata de duplicações de período. Essa observação indica que a dinâmica do modelo é caótica. Por outro lado, a definição de dinâmica caótica pressupõe determinismo, condição essa não atendida se as séries temporais originais são sequências de medições ruidosas de variáveis de um sistema com entradas estocásticas.

Conforme exposto no capítulo 2, o advento do sono provoca uma série de modificações na dinâmica ventilatória. Por esse motivo, o gerenciamento da assistência ventilatória noturna deve levar em consideração os mecanismos de interação da ventilação com o sono. O capítulo 6 aborda o processamento monovariável e multivariável de séries ventilatórias e da dinâmica do sono. Estas séries são derivadas de registros polissonográficos referentes a pacientes submetidos à ventilação não invasiva durante a noite. Os gráficos de recorrências conjuntas e os modelos discretos de Markov são integrados com a análise simbólica para revelar os padrões significativos e a organização temporal intrínseca das referidas séries.

7.1 Propostas para a Continuação do Trabalho

Algumas propostas para continuação deste trabalho são:

- expandir a descrição sistêmica da ventilação mecânica, enfocando os modelos matemáticos (dinâmicos e estáticos) essenciais para representar cada um dos subsistemas relacionados;
- verificar a viabilidade de estimar a pressão gerada pela mobilização da musculatura respiratória utilizando-se observadores para estados e entradas desconhecidas;
- definir uma metodologia para selecionar/estimar os parâmetros da mecânica respiratória na estimação do vazamento por meio da filtragem de Kalman;
- propor uma estratégia para a sincronização paciente-ventilador baseada na teoria de sistemas dinâmicos;
- finalizar a caracterização topológica dos modelos RBF autônomos para a dinâmica ventilatória;
- avaliar a utilidade dos modelos identificados para os sinais de pressão e vazão em sistemas de apoio à decisão ou no projeto de controladores baseados em modelos;
- investigar o impacto dos assincronismos paciente-ventilador na eficácia da assistência ventilatória e na qualidade do sono;

- investigar a interação entre a ventilação e o sono utilizando-se (i) modelos escondidos de Markov; (ii) modelos simbólicos baseados em *árvores de contexto* ([Buhl e Kennel, 2007](#)); e (iii) regressão logística multinomial;
- particionar as séries ventilatórias e da dinâmica do sono empregando técnicas para a monitoração de mudanças na dinâmica subjacente;
- incluir as séries da saturação de O_2 e da pressão transcutânea de CO_2 na análise da ventilação por intermédio de sinais polissonográficos.

Referências Bibliográficas

- Achour, L. (2005). *Asynchronismes des interactions patient-ventilateur em ventilation non invasive*. Tese de Doutorado, Faculté des Sciences de L'Université de Rouen, France.
- Achour, L., Letellier, C., Cuvelier, A., Vérin, E., e Muir, J.-F. (2007). Asynchrony and cyclic variability in pressure support noninvasive ventilation. *Computers in Biology and Medicine*, 37(9):1308–1320.
- Afreixo, V., Ferreira, P. J., e Santos, D. (2004). Fourier analysis of symbolic data: A brief review. *Digital Signal Processing*, 14:523–530.
- Aguirre, L. A. (1995). A nonlinear correlation function for selecting the delay time in dynamical reconstructions. *Physics Letters A*, 203:88–94.
- Aguirre, L. A. (2000). *Introdução à Identificação de Sistemas - Técnicas Lineares e Não-Lineares Aplicadas a Sistemas Reais*. Editora UFMG, Belo Horizonte.
- Aguirre, L. A., Barros, V. C., e Souza, A. V. P. (1999). Nonlinear multivariable modeling and analysis of sleep apnea time series. *Computers in Biology and Medicine*, 29:207–228.
- Aguirre, L. A., Bastos, S. B., Alves, M. A., e Letellier, C. (2008a). Observability of nonlinear dynamics: Normalized results and a time-series approach. *Chaos*, 18(1):013123:1–9.
- Aguirre, L. A. e Billings, S. A. (1995a). Dynamical effects of overparametrization in nonlinear models. *Physica D*, 80:26–40.
- Aguirre, L. A. e Billings, S. A. (1995b). Improved structure selection for nonlinear models based on term clustering. *International Journal of Control*, 62:569–587.
- Aguirre, L. A., Correa, M. V., e Cassini, C. C. S. (2002). Nonlinearities in NARX polynomial models: representation and estimation. *IEE Proceedings: Control Theory and Applications*, 149(4):343–348.
- Aguirre, L. A. e Furtado, E. C. (2007). Building dynamical models from data and prior knowledge: The case of the first period-doubling bifurcation. *Physical Review E*, 76:046219:1–13.

- Aguirre, L. A., Furtado, E. C., e Tôrres, L. A. B. (2006). Evaluation of dynamical models: Dissipative synchronization and other techniques. *Physical Review E*, 74:066203:1–16.
- Aguirre, L. A. e Letellier, C. (2009). Modeling nonlinear dynamics and chaos: A review. *Mathematical Problems in Engineering*, 2009:238960.
- Aguirre, L. A., Letellier, C., e Maquet, J. (2008b). Forecasting the time series of sunspot numbers. *Solar Physics*, 249:103–120.
- Aguirre, L. A., Rodrigues, D. D., Lima, S. T., e Martinez, C. B. (2008c). Dynamical prediction and pattern mapping in short-term load forecasting. *Electrical Power and Energy Systems*, 30:73–82.
- Aguirre, L. A. e Souza, A. V. P. (2004). Stability analysis of sleep apnea time series using identified models: a case study. *Computers in Biology and Medicine*, 34:241–257.
- Ahn, A. C., Tewari, M., Poon, C.-S., e Phillips, R. S. (2006). The clinical applications of a systems approach. *PLoS Medicine*, 3(7):0956–0960.
- Amato, M. B. P., Carvalho, C. R. R., Ísola, A., Vieira, S., Rotman, V., Moock, M., José, A., e Franca, S. (2007). Ventilação mecânica na lesão pulmonar aguda (LPA) / síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). In *III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica*, volume 33(Suplemento 2), páginas 119–127. Jornal Brasileiro de Pneumologia.
- Ancona, N., Marinazzo, D., e Stramaglia, S. (2004). Radial basis functions approach to nonlinear Granger causality of time series. *Physical Review E*, 70:056221:1–7.
- Anstett, F., Bloch, G., Milleríoux, G., e Denis-Vidal, L. (2008). Identifiability of discrete-time nonlinear systems: The local state isomorphism approach. *Automatica*, 44:2884–2889.
- Aström, K. J. e Wittenmark, B. (1990). *Computer-controlled systems - Theory and design*. Prentice-Hall International, Estados Unidos.
- Athanasiaides, A., Ghorbel, F., Clark Jr., J. W., Niranjana, S. C., Olansen, J., Zwischenberger, J. B., e A. Bidani, A. (2000). Energy analysis of a nonlinear model of the normal human lung. *Journal of Biological Systems*, 8(2):115–139.
- Avanzolini, G., Barbini, P., Bernardi, F., Cevenini, G., e Gnudi, G. (2001). Role of the mechanical properties of tracheobronchial airways in determining the respiratory resistance time course. *Annals of Biomedical Engineering*, 29:575–586.
- Avanzolini, G., Barbini, P., Cappello, A., Cevenini, G., e Chiari, L. (1997). A new approach for tracking respiratory mechanical parameters in real-time. *Annals of Biomedical Engineering*, 25:154–163.

- Baccalá, L. A. (2006). Causalidade entre Séries Temporais e sua Representação no Domínio da Frequência. Tese de Livre-Docência. Escola Politécnica, Universidade de São Paulo.
- Baconnier, P., Benchetrit, G., Pachot, P., e Demongeot, J. (1993). Entrainment of the respiratory rhythm: A new approach. *Journal of Theoretical Biology*, 164:149–162.
- Badii, E., Brun, E., Finardi, M., Flepp, L., Holzner, R., Parisi, J., Reyl, C., e Simonet, J. (1994). Progress in the analysis of experimental chaos through periodic orbits. *Reviews of Modern Physics*, 66(4):1389–1412.
- Banner, M. J. (1995). Respiratory muscle loading and the work of breathing. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 9(2):192–204.
- Banner, M. J., Euliano, N. R., Brennan, V., Peters, C., Layon, J., e Gabrielli, A. (2006). Power of breathing determined noninvasively with use of an artificial neural network in patients with respiratory failure. *Critical Care Medicine*, 34:1052–1059.
- Barahona, M. e Poon, C.-S. (1996). Detection of nonlinear dynamics in short, noisy time series. *Nature*, 381:215–217.
- Barbas, C. S. V., Pinheiro, B. V., Vianna, A., Magaldi, R., Casati, A., José, A., e Okamoto, V. (2007). Ventilação mecânica na crise de asma aguda. In *III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica*, volume 33(Suplemento 2), páginas 54–70. Jornal B.
- Basner, M. e Siebert, U. (2010). Markov processes for the prediction of aircraft noise effects on sleep. *Medical Decision Making*, 30:275–289.
- Bastos, F. A. A. (1987). *Problemas de Mecânica dos Fluidos*. Editora Guanabara, Rio de Janeiro.
- Baumert, M., Baier, V., Truebner, S., Schirdewan, A., e Voss, A. (2005). Short- and long-term joint symbolic dynamics of heart rate and blood pressure in dilated cardiomyopathy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(12):2112–2115.
- Baumert, M., Walther, T., Hopfe, J., Stepan, H., Faber, R., e Voss, A. (2002). Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 40:241–245.
- Ben-Tal, A. (2006). Simplified models for gas exchange in the human lungs. *Journal of Theoretical Biology*, 238:474–495.
- Benditt, J. O. (2005). Esophageal and gastric pressure measurements. *Respiratory Care*, 50(1):68–77.

- Berthon-Jones, M. (2010). Determination of leak and respiratory airflow. United States Patent 7661428. Publication Date: 02/16/2010.
- Bhattacharya, J. (2001). Detection of weak chaos in infant respiration. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics: Part B*, 31(4):637–642.
- Bijaoui, E., Tuck, S. A., Remmers, J. E., e Bates, J. H. T. (1999). Estimating respiratory mechanics in the presence of flow limitation. *Journal of Applied Physiology*, 86(1):418–426.
- Billings, S. A. e Chen, S. (1989). Representation of non-linear systems: the NARMAX model. *International Journal of Control*, 49(3):1013–1032.
- Billings, S. A., Chen, S., e Korenberg, M. (1989). Identification of MIMO non-linear systems using a forward-regression orthogonal estimator. *International Journal of Control*, 49(6):2157–2189.
- Billings, S. A., Wei, H.-L., e Balikhin, M. A. (2007). Generalized multiscale radial basis function networks. *Neural Networks*, 20:1081–1094.
- Boker, A., Graham, M. R., Walley, K. R., McManus, B. M., Girling, L. G., Walker, E., Lefevre, G. R., e Mutch, W. A. C. (2002). Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165:456–462.
- Boles, J.-M., Bion, J., Connors, A., Herridge, M., Marsh, B., Melote, C., Pearl, R., Silverman, H., Stanchina, M., Vieillard-Baron, A., e Welte, T. (2007). Weaning from mechanical ventilation. *European Respiratory Journal*, 29(5):1033–1056. Task Force - Statement of the Sixth International Consensus Conference on Intensive Care Medicine.
- Boutayeb, M. e Aubry, D. (1999). A strong tracking extended Kalman observer for nonlinear discrete-time systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 44(8):1550–1556.
- Brown, R., Rulkov, N. F., e Tracy, E. R. (1994). Modeling and synchronizing chaotic systems from time-series data. *Physical Review E*, 49(5):3784–3800.
- Bruce, E. N. (1996). Temporal variations in the pattern of breathing. *Journal of Applied Physiology*, 80(4):1079–1087.
- Brunner, J. X. (2002). History and principles of closed-loop control applied to mechanical ventilation. *Nederlandse Vereniging voor Intensive Care*, 6(4):6–9.
- Buchman, T. G. (2002). The community of the self. *Nature*, 420:246–251.

- Buhl, M. e Kennel, M. (2005). Statistically relaxing to generating partitions for observed time-series data. *Physical Review E*, 71:046213:1–14.
- Buhl, M. e Kennel, M. (2007). Globally enumerating unstable periodic orbits for observed data using symbolic dynamics. *Chaos*, 17:033102:1–11.
- Busso, T., Liang, P.-J., e Robbins, P. (1996). Breath-to-breath relationships between respiratory cycle variables in humans at fixed end-tidal p_{et,CO_2} and p_{et,O_2} . *Journal of Applied Physiology*, 81(5):2287–2296.
- Cabello, B. e Mancebo, J. (2006). Work of breathing. *Intensive Care Medicine*, 32:1311–1314.
- Caminal, P., Domingo, L., Giraldo, B. F., Vallverdú, M., Benito, S., Vázquez, G., e Kaplan, D. (2004). Variability analysis of the respiratory volume based on non-linear prediction methods. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 42:86–41.
- Caminal, P., Giraldo, B., Zabaleta, H., Vallverdú, M., Benito, S., Ballesteros, D., López-Rodríguez, L., Esteban, A., Baumert, M., e Voss, A. (2005a). Joint symbolic dynamic analysis of cardiorespiratory interactions in patients on weaning trials. In *Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference - Shanghai, China*.
- Caminal, P., Vallverdú, M., Giraldo, B., Benito, S., Vázquez, G., e Voss, A. (2005b). Optimized symbolic dynamics approach for the analysis of the respiratory pattern. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(11):1832–1839.
- Candy, J. V. (1989). *Signal Processing: A Modern Approach*. McGraw-Hill.
- Carvalho, C. R. R., Toufen Junior, C., e Franca, S. A. (2007). Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. In *III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica*, volume 33(Suplemento 2), páginas 54–70. Jornal Brasileiro de Pneumologia.
- Casaseca-de-la Higuera, P., Martín-Fernandez, M., e Alberola-López, C. (2006). Weaning from mechanical ventilation : a retrospective analysis leading to a multimodal perspective. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(7):1330–1345.
- Censi, F., Calcagnini, G., Lino, S., Seydnejad, S. R., Kitney, R., e Cerutti, S. (2000). Transient phase locking patterns among respiration, heart rate and blood pressure during cardiorespiratory synchronisation in humans. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 38:416–426.
- Cerutti, S. (2008). In the spotlight: Biomedical signal processing. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 1:8–11.

- Cerutti, S. (2010). In the spotlight: Biomedical signal processing. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 3:10–11.
- Charleston, S. e Azimi-Sadjadi, M. R. (1996). Reduced order kalman filtering for the enhancement of respiratory sounds. *IEEE Transactions on Biomedical Eng*, 43(4):421–424. correction on vol 43(6)-668.
- Chatburn, R. L. (2004). Computer control of mechanical ventilation. *Respiratory Care*, 49(5):507–517.
- Chatburn, R. L. (2007). Classification of ventilator modes: Update and proposal for implementation. *Respiratory Care*, 52(3):301–323.
- Chavasse, R. J., Bastian-Lee, Y., e Seddon, P. (2001). Comparison of resistance measured by the interrupter technique and by passive mechanics in sedated infants. *European Respiratory Journal*, 18:330–334.
- Chen, S., Billings, S. A., e Luo, W. (1989). Orthogonal least squares methods and their application to non-linear system identification. *International Journal of Control*, 50(5):1873–1896.
- Chen, S., Cowan, C. F. N., e Grant, P. M. (1991). Orthogonal least squares algorithm for radial basis function networks. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 2(2):302–309.
- Clarke, D. W. (1996). Adaptive predictive control. *Annual Reviews in Control*, 20:83–94.
- Coelho, M. C. S., Mendes, E. M. A. M., e Aguirre, L. A. (2008). Testing for intracycle determinism in pseudoperiodic time series. *Chaos*, 18:023125:1–12.
- Cowper, M. R., Mulgrew, B., e Unsworth, C. P. (2002). Nonlinear prediction of chaotic signals using a normalized radial basis function network. *Signal Processing*, 82:775–789.
- Damasceno, M. P. C. D., David, C. M. N., Souza, P. C. S. P., Chiavone, P. A., Cardoso, L. T. Q., Amaral, J. L. G., Tasanato, E., da Silva, N. B., e Luiz, R. R. (2006). Ventilação mecânica no brasil. Aspectos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 18(3):219–228.
- Daw, C. S., Finney, C. E. A., e Tracy, E. R. (2003). A review of symbolic analysis of experimental data. *Review of Scientific Instruments*, 74(2):915–930.
- Dikanev, T., Smirnov, D., Wennberg, R., Velazquez, J. L. P., e Bezruchko, B. (2005). EEG nonstationarity during intracranially recorded seizures: Statistical and dynamical analysis. *Clinical Neurobiology*, 116:1796–1807.
- Diong, B., Rajagiri, A., Goldman, M., e Nazeran, H. (2009). The augmented RIC model of the human respiratory system. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 47:395–404.

- Dojat, M. e Brochard, L. (2001). Knowledge based weaning - Knowledge based systems for automatic ventilatory management. Synopsis of the articles that appear in: G. Iotti, eds., *Respiratory Care Clinics. Special Issue on Closed-Loop Control Mechanical Ventilation*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, Vol. 7, Issue 3, Sept. 2001.
- Donahoe, M. (2006). Basic ventilator management: Lung protective strategies. *Surgical Clinics of North America*, 86:1389–1408.
- Drioli, C. e Rocchesso, D. (2003). Orthogonal least squares algorithm for the approximation of a map and its derivatives with an RBF network. *Signal Processing*, 83:283–296.
- Eckman, J., Kamphorst, S. O., e Ruelle, D. (1987). Recurrence plots of dynamical systems. *Europhysics Letters*, 4(9):973–979.
- Esteban, A., Anzueto, A., Alía, I., Gordo, F., Apezteguía, C., Pálizas, F., Cide, D., Goldwasser, R., Soto, L., Buggedo, G., Rodrigo, C., Pimentel, J., Raimondi, G., e Tobin, M. J. (2000). How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161:1450–1458.
- Evers, G. e Van Loey, C. (2009). Monitoring patient/ventilator interactions: Manufacturer's perspective. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 3:17–26.
- Faes, L., Nollo, G., e Chon, K. H. (2008). Assessment of Granger causality by nonlinear model identification: Application to short-term cardiovascular variability. *Annals of Biomedical Engineering*, 36(3):381–395.
- Fanfulla, F., Taurino, A. E., D'Artavilla Lupo, N., Trentin, R., D'Ambrosio, C., e Nava, S. (2007). Effect of sleep on patient/ventilator asynchrony in patients undergoing chronic non-invasive mechanical ventilation. *Respiratory Medicine*, 101:1702–1707.
- Farnsworth, W. E. (1997). Figuring out why we breathe. *Medical Hypotheses*, 48:229–236.
- Faure, P. e Korn, H. (2001). Is there chaos in the brain? I. Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *Comptes Rendus Académie des Sciences de Paris, Sciences de la vie*, 324:773–793.
- Feldman, J. L. e Del Negro, C. A. (2006). Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nature Reviews Neuroscience*, 7:232–242.
- Fiedler-Ferrara, N. e Prado, C. P. C. (1994). *Caos - Uma Introdução*. Editora Edgard Blücher Ltda.
- Fink, M., Batzel, J. J., e Tran, H. (2008). A respiratory system model: Parameter estimation and sensitivity analysis. *Cardiovascular Engineering*, 8(2):120–134.

- Forrest, J. B. (1972). The effect of hyperventilation on pulmonary surface activity. *British Journal of Anaesthesia*, 44(4):313–320.
- Freitas, U. S. (2009). Caractérisation des cycles ventilatoires. Patent submission # 1000062473. October.
- Freitas, U. S., Letellier, C., e Aguirre, L. A. (2009). Failure in distinguishing colored noise from chaos using the "noise titration" technique. *Physical Review E*, 79(3):035201(R):1–4.
- Gaio, E. e Melo, C. (2007). A pattern to evaluate airway resistive phenomenon using Rohrer's equation. *Advances in Physiology Education*, 31:121.
- Gao, J. (1999). Recurrence time statistics for chaotic systems and their applications. *Physical Review Letters*, 83(16):3178–3181.
- Gao, J. (2001). Detecting nonstationarity and state transitions in a time series. *Physical Review E*, 63(6):066202:1–8.
- Geddes, L. A. (2007). The history of artificial respiration. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, Novembro/Dezembro:38–41.
- Georgopoulos, D., Prinianakis, G., e Kondili, E. (2006). Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Medicine*, 32:34–47.
- Georgopoulos, D. e Roussos, D. (1996). Control of breathing in mechanically ventilated patients. *European Respiratory Journal*, 9:2151–2160.
- Giannakis, G. B. e Serpedin, E. (2001). A bibliography on nonlinear system identification. *Signal Processing*, 81:533–580.
- Glass, L. (2001). Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*, 410:277–284.
- Glass, L. (2009). Introduction to controversial topics in nonlinear science: Is the normal heart rate chaotic? *Chaos*, 19(2):028501:1–4.
- Glass, L. e Kaplan, D. (1993). *Time Series Prediction: Forecasting the Future and Understanding the Past*, volume XV of *Santa Fe Institute Studies in the Science of Complexity*, capítulo Complex dynamics in physiology and medicine, páginas 513–527. Addison-Wesley.
- Glass, L. e Mackey, M. C. (1988). *From Clocks to Chaos - The Rhythms of Life*. Princeton University Press.
- Gleick, J. (1989). *Caos: A Criação de uma Nova Ciência*. Editora Campus.

- Godelle, J. e Letellier, C. (2000). Symbolic sequence analysis of liquid jet. *Physical Review E*, 62:7973–7981.
- Goldberger, A. L., Amaral, L. A. N., Glass, L., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Mark, R. G., Mietus, J. E., Moody, G. B., C.-K., P., e Stanley, H. E. (2000). Physiobank, Physiotoolkit, and Physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101:e215–e220.
- Goldwasser, R., Farias, A., Freitas, E. E., Saddy, F., Amado, V., e Okamoto, V. (2007). Desmame e interrupção da ventilação mecânica. In *III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica*, volume 33(Suplemento 2), páginas 128–136. Jornal.
- Gomes, M. E. D. (2001). *Técnicas de sistemas dinâmicos não-lineares na análise da modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca*. Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Goodband, J. H., Haas, O. C. L., e Mills, J. A. (2008). A comparison of neural network approaches for on-line prediction in IGRT. *Medical Physics*, 35(3):1113–1122.
- Graps, A. (1995). An introduction to wavelets. *IEEE Computational Science and Engineering*, 2(2):1–18.
- Graves, C., Glass, L., Laporta, D., Meloche, R., e Grassino, A. (1986). Respiratory phase locking during mechanical ventilation in anesthetized human subjects. *American Journal of Physiology*, 250:R902–909.
- Guilleminault, C. (1986). Sommeil et respiration: influence des états de vigilance sur la respiration. *Revue des maladies respiratoires*, 3(3):123–127.
- Guimarães, H. P., Lane, J. C., Flato, U. A. P., Timerman, A., e Lopes, R. D. (2009). Uma breve história da ressuscitação cardiopulmonar. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, 7:177–187.
- Hannam, S., Ingram, D., Rabe-Hesketh, S., e Milner, A. D. (2000). Characterisation of the hering-breuer deflation reflex in the human neonate. *Respiration Physiology*, 124:51–64.
- Hansson, A. e Miksch, S. (1997). On-line identification of a patient-disease model for mechanical ventilation. In *Proceedings of Workshop on Intelligent Data Analysis in Medicine and Pharmacology (IDAMAP-97)*, p. 21-27, Workshop at the 15th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI-97).
- Haouzi, P. e Bell, H. J. (2009). Control of breathing and volitional respiratory rhythm in humans. *Journal of Applied Physiology*, 106:904–910.

- Haouzi, P., Chenuel, B., e Barroche, G. (2006). Interactions between volitional and automatic breathing during respiratory apraxia. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 152:169–175.
- Haykin, S. (2001). *Redes Neurais - Princípios e Prática*. Bookman, Porto Alegre, segunda edition.
- Haynes, J. M. (2008). Patient-ventilator asynchrony in a sleeping patient receiving pressure-support ventilation. *Respiratory Care*, 53(8):1085–1088.
- Hengl, S., Kreutz, C., Timmer, J., e Maiwald, T. (2007). Data-based identifiability analysis of non-linear dynamical models. *Bioinformatics*, 23(19):2612–2618.
- Hermann, R. e Krener, A. J. (1977). Nonlinear controllability and observability. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-22(5):728–740.
- Herzel, H. Groß e, I. (1995). Measuring correlations in symbol sequences. *Physica A*, 216:518–542.
- Hess, D. R. (2005). Ventilator waveforms and the physiology of pressure support ventilation. *Respiratory Care*, 50(2):166–186. Conference Proceedings.
- Hirata, Y., Judd, K., e Kilminster, D. (2004). Estimating a generating partition from observed time series: Symbolic shadowing. *Physical Review E*, 70:016215:1–11.
- Hong, X., Mitchell, R. J., Chen, S., Harris, C. J., Li, K., e Irwin, G. W. (2008). Model selection approaches for non-linear system identification: a review. *International Journal in Systems Science*, 39:925–946.
- Hotchkiss, J. R., Adams, A. B., Dries, D. J., Marini, J. J., e Crooke, P. S. (2001). Dynamic behavior during noninvasive ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163:374–378.
- Iotti, G. A., Braschi, A., Brunner, J. X., Palo, A., e Olivei, M. C. (1995). Noninvasive evaluation of instantaneous total mechanical activity of the respiratory muscles during pressure support ventilation. *Che*, 108(1):208–215.
- Isaksson, M., Jaldén, J., e Murphy, M. J. (2005). On using an adaptive neural network to predict lung tumor motion during respiration for radiotherapy applications. *Medical Physics*, 32(12):3801–3809.
- Jandre, F. C., Carvalho, A. R. S., Pino, A. V., e Giannella-Neto, A. (2005). Effects of filtering and delays on the estimates of a nonlinear respiratory mechanics model. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 148:309–314.

- Jandre, F. C., Modesto, F. C., Carvalho, A. R. C., e Giannella-Neto, A. (2008). The endotracheal tube biases the estimates of pulmonary recruitment and overdistension. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 46:69–73.
- Jandre, F. C., Pino, A. V., Ascoli, F., e Giannella-Neto, A. (2002). Controlador automático da ventilação pulmonar mecânica: projeto e simulação. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, 18(2):99–110.
- Jandre, F. C., Pino, A. V., Lacorte, I., Neves, J. H. S., e Giannella-Neto, A. (2004). A closed-loop mechanical ventilation controller with explicit objective functions. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(5):823–831.
- Jensen, A., Atileh, H., Suki, B., Ingenito, E. P., e Lutchen, K. R. (2001). Signal Transduction in Smooth Muscle Selected Contribution: Airway caliber in healthy and asthmatic subjects: effects of bronchial challenge and deep inspirations. *Journal of Applied Physiology*, 506-515:506–515.
- Jezler, S., Holanda, M. A., José, A., e Franca, S. (2007). Ventilação mecânica na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada. In *III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica*, volume 33(Suplemento 2), páginas 111–118. Jornal Brasileiro de Pneumologia.
- Julier, S., Uhlmann, J., e Durrant-Whyte, H. (2000). A new method for the nonlinear transformation of means and covariances in filters and estimators. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 45(3):477–482.
- Kakar, M., Nyström, H., Aarup, L. R., Nøttrup, T. J., e Olsen, D. R. (2005). Respiratory motion prediction by using the adaptive neuro fuzzy inference system (ANFIS). *Physics in Medicine and Biology*, 50:4721–4728.
- Kalman, R. E. (1960). A new approach to linear filtering and prediction problems. *Transactions of the ASME?Journal of Basic Engineering*, 82 (Series D):35–45.
- Kantelhardt, J. W., Penzel, T., Rostig, S., Becker, H. C., Havlin, S., e Bunde, A. (2003). Breathing during REM and non-REM sleep: correlated versus uncorrelated behaviour. *Physica A*, 319:447–457.
- Kantz, H. e Schreiber, T. (2000). *Nonlinear Time Series Analysis*, volume 7 of *Cambridge Nonlinear Science Series*. Cambridge University Press.
- Karayiannis, N. B. e Mi, G. W. (1997). Growing radial basis neural networks: Merging supervised and unsupervised learning with network growth techniques. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 8(6):1492–1506.
- Kennel, M. B. e Buhl, M. (2003). Estimating good discrete partitions from observed data: Symbolic false nearest neighbors. *Physical Review Letters*, 91(8):084102:1–4.

- Khoo, M. C. K. (2000). Determinants of ventilatory instability and variability. *Respiration Physiology*, 122:167–182.
- Kim, J., Lee, J.-S., Robinson, P. A., e Jeong, D.-U. (2009). Markov analysis of sleep dynamics. *Physical Review Letters*, 102:178104:1–4.
- Klimaszewska, K. e Zebrowski, J. J. (2009). Detection of the type of intermittency using characteristic patterns in recurrence plots. *Physical Review E*, 80:026214:1–14.
- Kondili, E., Xirouchaki, N., e Georgopoulos, D. (2007). Modulation and treatment of patient-ventilator dyssynchrony. *Current Opinion in Critical Care*, 13:84–89.
- Korenberg, M., Billings, S. A., Liu, Y. P., e McIlroy, P. J. (1988). Orthogonal parameter estimation algorithm for non-linear stochastic systems. *International Journal of Control*, 48(1):193–210.
- Korn, H. e Faure, P. (2003). Is there chaos in the brain? II. Experimental evidence and related models. *Comptes Rendus Biologies*, 326:787–840.
- Kurths, J., Voss, A., Saperin, P., Witt, A., Kleiner, H. J., e Wessel, N. (1995). Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos*, 5(1):88–94.
- Kwok, H., Linkens, D. A., Mahfoufa, M., e Mills, G. H. (2003). Rule-base derivation for intensive care ventilator control using ANFIS. *Artificial Intelligence in Medicine*, 29:185–201.
- Lacorata, G., Pasmanter, R. A., e Vulpiani, A. (2003). Markov chain approach to a process with long-time memory. *Journal of Physical Oceanography*, 33:293–298.
- Landa, P. S. e Rosenblum, M. G. (1995). Modified Mackey-Glass model of respiration control. *Physical Review E*, 52(1):36–39.
- Laubscher, T. P., Heinrichs, W., Weiler, N., Hartmann, G., e Brunner, J. X. (1994). An adaptive lung ventilation controller. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 41(1):51–59.
- Le Van Quyen, M., Martinerie, J., Adam, C., e Varela, F. J. (1997). Unstable periodic orbits in human epileptic activity. *Physical Review E*, 56(3):3401–3411.
- Lei, M. e Meng, G. (2008). The influence of noise on nonlinear time series detection based on Volterra-Wiener-Korenberg model. *Chaos, Solitons and Fractals*, 36:512–516.
- Lemes, L. N. A. e Melo, P. L. (2003). Forced oscillation technique in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: identification of respiratory events and nasal continuous positive airway pressure titration. *Physiological Measurement*, 24:11–25.

- Leontaritis, I. J. e Billings, S. A. (1985a). Input-output parametric models for non-linear systems part I: Deterministic non-linear systems. *International Journal of Control*, 41(2):303–328.
- Leontaritis, I. J. e Billings, S. A. (1985b). Input-output parametric models for non-linear systems part II: Stochastic non-linear systems. *International Journal of Control*, 41(2):329–344.
- Lesne, A., Blanc, J.-L., e Pezard, L. (2009). Entropy estimation of very short symbolic sequences. *Physical Review E*, 79(4):046208:1–10.
- Letellier, C. (2006). Estimating the Shannon entropy: Recurrence plots versus symbolic dynamics. *Physical Review Letters*, 96:254102:1–4.
- Letellier, C. (2008). Symbolic sequence analysis using approximated partition. *Chaos, Solitons and Fractals*, 36:32–41.
- Letellier, C., Aguirre, L. A., e Maquet, J. (2005). Relation between observability and differential embeddings for nonlinear dynamics. *Physical Review E*, 71:066213:1–8.
- Letellier, C., Bounoiare, D., Naeck, R., Freitas, U. S., Portmann, A., Cuvelier, A., e Muir, J.-F. (2009). Close return plots for analysing patient-ventilator interactions during nocturnal ventilation. In *3rd International Conference on Complex Systems and Applications - ICCSA 2009, Le Havre, França*.
- Letellier, C., Le Sceller, L., Dutertre, P., G., G., Fei, Z., e Hudson, J. L. (1995). Topological characterization and global vector field reconstruction of an experimental electrochemical system. *Journal of Physical Chemistry*, 99:7016–7027.
- Li, J. e Ning, X. (2007). Classification of physiologic and synthetic heart rate variability series using base-scale entropy. *Physica A*, 384:423–428.
- Liang, P.-J., Pandit, J., e Robbins, P. (1996). Statistical properties of breath-to-breath variations in ventilation at constant p_{et,CO_2} and p_{et,O_2} in humans. *Journal of Applied Physiology*, 81(5):2274–2286.
- Liu, C. H., Niranjan, S. C., Clark Jr, J. W., San, K. Y., Zwischenberger, J. B., e Bidani, A. (1998). Airway mechanics, gas exchange, and blood flow in a nonlinear model of the normal human lung - Modeling in physiology. *Journal of Applied Physiology*, 84(4):1447–1469.
- Longobardo, G., Evangelisti, C. J., e Cherniack, N. S. (2005). Introduction of respiratory pattern generators into models of respiratory control. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 148:285–301.

- Loyd, S. (2001). Measures of complexity: A nonexhaustive list. *IEEE Control Systems Magazine*, Agosto:7–8.
- Lungarella, M., Ishiguro, K., Kuniyoshi, Y., e Otsu, N. (2007). Methods for quantifying the causal structure of bivariate time series. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 17:903–921.
- MacDonald, S. M., Song, G., e Poon, C.-S. (2007). Nonassociative learning promotes respiratory entrainment to mechanical ventilation. *PLoS One*, 2(9):e865:1–6.
- Mackey, M. e Glass, L. (1977). Oscillations and chaos in physiological control systems. *Science*, 197(4300):287–289.
- Manuca, R. e Savit, R. (1996). Stationarity and nonstationarity in time series analysis. *Physica D*, 99:134–161.
- Martinoni, E. P., Pfister, C. A., Stadler, K. S., Schumacher, P. M., Leibundgut, D., Bouillon, T., Böhlen, T., e Zbinden, A. M. (2004). Model-based control of mechanical ventilation: Design and clinical validation. *British Journal of Anaesthesia*, 92(6):800–807.
- Marwan, N. e Kurths, J. (2002). Nonlinear analysis of bivariate data with cross recurrence plots. *Physics Letters A*, 302:299–307.
- Marwan, N., Romano, M. C., Thiel, M., e Kurths, J. (2007). Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Physics Reports*, 48:237–329.
- Marwan, N., Wessel, N., Meyerfeldt, U., Schirdewan, A., e Kurths, J. (2002). Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. *Physical Review E*, 66:026702:1–8.
- Matsugu, M., Duffin, J., e Poon, C.-S. (1998). Entrainment, instability, quasi-periodicity and chaos in a compound neural oscillator. *Journal of Computational Neuroscience*, 5:35–51.
- McCall, K. C. e Jeraj, R. (2007). Dual-component model of respiratory motion based on the periodic autoregressive moving average (periodic ARMA) method. *Physics in Medicine and Biology*, 52:3455–3466.
- McNicholas, W. T. (1997). Impact of sleep in respiratory failure. *European Respiratory Journal*, 10:920–933.
- Mees, A. I., Jackson, M. F., e Chua, L. O. (1992). Device modeling by Radial Basis Functions. *IEEE Transactions on Circuits and Systems-I: Fundamental Theory and Applications*, 39(1):19–27.

- Mehta, S. e Hill, N. S. (2001). Noninvasive ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163:540–577.
- Mehta, S., McCool, F. D., e Hill, N. S. (2001). Leak compensation in positive pressure ventilators: A lung model study. *European Respiratory Journal*, 17:259–267.
- Monteiro, L. H. A. (2006). *Sistemas Dinâmicos*. Editora Livraria da Física.
- Mulqueeny, Q., Tassaux, D., Vignaux, L., Joliet, P., Schindhelm, K., Redmond, S., e Lovell, N. H. (2010). Online estimation of respiratory mechanics in non-invasive pressure support ventilation: A bench model study. In *32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS*.
- Muzzin, S., Baconnier, P., e Benchetrit, G. (1992). Entrainment of respiratory rhythm by periodic lung inflation: Effect of airflow rate and duration. *American Journal of Physiology*, 263:R292–R300.
- Naeck, R., Bounoiare, D., Freitas, U. S., Rabarimanantsoa, H., Portmann, A., Portier, F., Cuvelier, A., Muir, J.-F., e Letellier, C. (2010). Dynamics underlying patient-ventilator interactions during nocturnal noninvasive ventilation. *International Journal of Bifurcation & Chaos*, submitted.
- Narayanan, K., Govidan, R. B., e Gopinathan, M. S. (1998). Unstable periodic orbits in human cardiac rhythms. *Physical Review E*, 57(4):4594–4603.
- Navajas, D. e Farré, R. (2001). Forced oscillation assessment of respiratory mechanics in ventilated patients. *Critical Care 2001*, 5:3–9.
- Nemoto, T., Hatzakis, G. E., Thorpe, C. W., Olivenstein, R., Dial, S., e Bates, J. H. T. (1999). Automatic control of pressure support mechanical ventilation using fuzzy logic. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160:550–556.
- Nilsestuen, J. O. e Hargett, K. D. (2005). Using ventilator graphics to identify patient-ventilator asynchrony. *Respiratory Care*, 50(2):202–232.
- Niu, S. S., Fisher, D. G., Ljung, L., e Shah, S. L. (1994). A tutorial on Multiple Model Least Squares and Augmented UD identification. Technical report, Department of Electrical Engineering, Linköping University, Sweden / Department of Chemical Engineering, University of Alberta, Canada.
- Nucci, G., Mergoni, M., Bricchi, C., Polese, G., Cobelli, C., e Rossi, A. (2000). On-line monitoring of intrinsic PEEP in ventilator-dependent patients. *Journal of Applied Physiology*, 89:985–995.
- Oppenheim, A. V., Schafer, R. W., e Buck, J. R. (1999). *Discrete-Time Signal Processing*. Prentice-Hall, Estados Unidos.

- Orr, M. J. L. (1996a). Introduction to radial basis function networks. Technical report, Centre for Cognitive Science, Edinburgh University.
- Orr, M. J. L. (1996b). MATLAB routines for subset selection and ridge regression in linear neural networks. Technical report, Centre for Cognitive Science, Edinburgh University. <http://anc.ed.ac.uk/rbf/rbf.html>.
- Orr, M. J. L. (1998). Optimising the widths of radial basis functions. In *Proceedings of the Vth Brazilian Symposium on Neural Networks*.
- Ozsancak, A., D'Ambrosio, C., Garpestad, E., Schumaker, G., e Hill, N. S. (2008). Sleep and mechanical ventilation. *Critical Care Clinics*, 24:517–531.
- Palus, M. e Hoyer, D. (1998). Detecting nonlinearity and phase synchronization with surrogate data. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, Novembro/Dezembro:40–45.
- Pan, S., Su, H., Chu, J., e Wang, H. (2010). Applying a novel extended Kalman filter to missile-target interception with apn guidance law: A benchmark case study. *Control Engineering Practice*, 18:159–167.
- Papoulis, A. (1991). *Probability, Random Variables, and Stochastic Processes*. Mc-Graw International Editions, terceira edição edition.
- Paydarfar, D. e Buerkel, D. M. (1995). Dysrhythmias of the respiratory oscillator. *Chaos*, 5(1):18–29.
- Peng, C.-K., Havlin, S., Stanley, H. E., e Golberger, A. L. (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationarity heartbeat time series. *Chaos*, 5(1):82–87.
- Penzel, T., Wessel, N., Riedl, M., Rostig, S., Glos, M., Suhrbier, A., Malberg, H., e Fietze, I. (2007). Cardiovascular and respiratory dynamics during normal and pathological sleep. *Chaos*, 17:015116:1–10.
- Pépin, J.-L., Borel, J., Janssens, J.-P., Tamisier, R., e Lévy, P. (2008). Sleep and NIV: monitoring of the patient under home ventilation. *European Respiratory Monograph*, 41:350–366. Chapter 24.
- Perchiazzi, G., Högman, M., Rylander, C., Giuliani, R., Fiore, T., e Hedenstierna, G. (2001). Assessment of respiratory system mechanics by artificial neural networks: An exploratory study. *Journal of Applied Physiology*, 90:1817–1824.
- Petrillo, G. A. e Glass, L. (1984). A theory for phase locking of respiration in cats to a mechanical ventilator. *American Journal of Physiology*, 246:R311–R320.

- Peyton-Jones, J. C. e Billings, S. A. (1989). Recursive algorithm for computing the frequency response of a class of nonlinear difference equation models. *International Journal of Control*, 50(5):1925–1940.
- Pikovsky, A., Rosenblum, M. G., e Kurths, J. (2001). *Synchronization - A Universal Concept in Nonlinear Sciences*, volume 12 of *Cambridge Nonlinear Science Series*. Cambridge University Press.
- Polak, A. G. (2009). Optimization of recursive algorithms for respiratory mechanics monitoring during artificial ventilation. In Dössel, O. e Schlegel, W., editors, *IFMBE (International Federation for Medical and Biological Engineering) Proceedings*, volume 25, páginas 1916–1919.
- Polak, A. G. e Mroczka, J. (2006). Nonlinear model for mechanical ventilation of human lungs. *Computers in Biology and Medicine*, 36:41–58.
- Poon, C.-S. e Barahona, M. (2001). Titration of chaos with added noise. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*, 98(13):7107–7112.
- Porta, A., Baselli, G., Montano, N., Gneccchi-Ruscione, T., Lombardi, F., Malliani, A., e Cerutti, S. (1996). Classification of coupling patterns among spontaneous rhythms and ventilation in the sympathetic discharge of decerebrate cats. *Biological Cybernetics*, 75:163–172.
- Porta, A., Guzzetti, S., Montano, N., Furlan, R., Pagani, M., Malliani, A., e Cerutti, S. (2001). Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(11):1282–1291.
- Prinianakis, G., Kondili, E., e Georgopoulos, D. (2003). Effects of the flow waveform method of triggering and cycling on patient-ventilator interaction during pressure support. *Intensive Care Medicine*, 29:1950–1959.
- Rabarimanantsoa, H., Achour, L., Letellier, C., Cuvelier, A., e Muir, J.-F. (2007). Recurrence plots and Shannon entropy for a dynamical analysis of asynchronisms in noninvasive mechanical ventilation. *Chaos*, 17:013115:1–10.
- Rabarimanantsoa-Jamous, H. (2008). *Qualité des interactions patient-ventilateur en ventilation non invasive nocturne*. Tese de Doutorado, Faculté des Sciences de L’Université de Rouen.
- Rabec, C. A., Reybet-Degat, O., Bonniaud, P., Fanton, A., e Camus, P. (2004). Leak monitoring in noninvasive ventilation. *Archivos de Bronconeumologia*, 40(11):508–517.
- Rajagopalan, V., Ray, A., Samsi, R., e Mayer, J. (2007). Pattern identification in dynamical systems via symbolic time series analysis. *Pattern Recognition*, 40:2897–2907.

- Raux, M., Fiamma, M.-N., Similowski, T., e Straus, C. (2007). Contrôle de la ventilation: Physiologie et exploration en réanimation. *Réanimation*, 16:511–520.
- Rechtschaffen, A. e Kales, A. e. (1968). A manual of standardized terminology techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Technical report, Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles, UCLA.
- Rees, S. E., Allerød, C., Murley, D., Zhao, Y., Smith, B. W., Kjærgaard, S., Thorgaard, P., e Andreassen, S. (2006). Using physiological models and decision theory for selecting appropriate ventilator settings. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 20:421–429.
- Rieke, C., Sternickel, K., Andrzejak, R. G., Elger, C. E., David, P., e Lehnertz, K. (2002). Measuring nonstationarity by analyzing the loss of recurrence in dynamical systems. *Physical Review Letters*, 88(24):244102:1–4.
- Rilke, R. M. (2006). *Cartas a um Jovem Poeta*. L&PM Pocket.
- Rodenbaugh, D. W., Collins, H., , e E., D. C. S. (2003). A simple model for understanding cohesive forces of the intrapleural space. *Advances in Physiology Education*, 27:42–43.
- Rodenstein, D. O. e Levy, P. (1999). To sleep, perchance to leak. *European Respiratory Journal*, 14:1241–1243.
- Rodrigues, G. G. (1996). *Identificação de Sistemas Dinâmicos Não Lineares Utilizando Modelos NARMAX Polinomiais – Aplicação a Sistemas Reais*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Rodrigues, G. G., Aguirre, L. A., Cuvelier, A., Muir, J.-F., e Letellier, C. (2010a). Des modèles globaux pour les interactions patient-ventilateur en ventilation non invasive. In *Comptes-rendus de la 13e Rencontre du Non Linéaire - Paris*.
- Rodrigues, G. G., Aguirre, L. A., Cuvelier, A., Muir, J.-F., e Letellier, C. (2011). Global models for patient-ventilator interactions in noninvasive ventilation with asynchronies. *Computers in Biology and Medicine*, 41:253–264.
- Rodrigues, G. G., Aguirre, L. A., Freitas, U. S., e Letellier, C. (2010b). Análise das interações paciente-ventilador durante ventilação mecânica não invasiva noturna utilizando gráficos de recorrências conjuntas. In *Anais do XXII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*.
- Rosenblum, M. G. e Pikovsky, A. (2004). Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. *Physical Review Letters*, 92(11):114102:1–4.
- Rosenblum, M. G., Pikovsky, A., e Kurths, J. (2004). Synchronization approach to analysis of biological systems. *Fluctuations and Noise Letters*, 4(1):L53–L62.

- Roth, B. A. F. (2003). *Determinação de pontos fixos e órbitas periódicas em sistemas caóticos*. Dissertação de Mestrado, Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais.
- Ruan, D., Fessler, J. A., e Balter, J. M. (2007). Real-time prediction of respiratory motion based on local regression methods. *Physics in Medicine and Biology*, 52:7137–7152.
- Ruan, D., Fessler, J. A., Balter, J. M., e Sonk, J.-J. (2006). Exploring breathing pattern irregularity with projection-based method. *Medical Physics*, 33(7):2491–2499.
- Saatçi, E. e Akan, A. (2007). Lung model parameter estimation by Unscented Kalman Filter. In *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Lyon, France*.
- Sabil, A., Mroue, G., Prigent, H., Orlikowski, D., Bohic, M., Baconnier, P., Lofaso, F., e Benchetrit, G. (2006). Air leakage during nocturnal mechanical ventilation in patients with neuromuscular disease. *ITBM-RBM*, 27:227–232.
- Samara, Z., Raux, M., Fiamma, M.-N., Gharbi, A., Gottfried, S. B., Poon, C.-S., Similowski, T., e Straus, C. (2009). Effects of inspiratory loading on the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 165:82–89.
- Schettino, G. P. P., Reis, M. A. S., Galas, F., Park, M., Franca, S., e Okamoto, V. (2007). Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. In *III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica*, volume 33(Suplemento 2), páginas 92–105. Jornal Brasileiro de Pneumologia.
- Schettino, G. P. P., Tucci, M. R., Souza, R., Barbas, C. S. V., Amato, M. B. P., e Carvalho, C. R. R. (2001). Mask mechanics and leak dynamics during noninvasive pressure support ventilation: A bench study. *Intensive Care Medicine*, 27:1887–1891.
- Schäfer, C., Rosenblum, M. G., Abel, H.-H., e Kurths, J. (1999). Synchronization in the human cardiorespiratory system. *Physical Review E*, 60(1):857–870.
- Schilling, R. J., Carrol, J. J., e Al-Ajlouni, A. F. (2001). Approximation of nonlinear systems with radial basis function neural networks. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 12(1):1–15.
- Schinkel, S., Marwan, N., Dimigen, O., e Kurths, J. (2009). Confidence bounds of recurrence-based complexity measures. *Physics Letters A*, 373:2245–2250.
- Schreiber, T. (1997). Detecting and analyzing nonstationarity in a time series using nonlinear cross prediction. *Physical Review Letters*, 78(5):843–846.
- Schreiber, T. e Schmitz, A. (2000). Surrogate time series. *Physica D*, 142:346–382.
- Seely, A. J. E. e Macklem, P. T. (2004). Complex systems and the technology of variability. *Critical Care*, 8(6):367–384.

- Simom, P. M., Habel, A. M., Daubenspeck, J. A., e Leiter, J. C. (2000). Vagal feedback in the entrainment of respiration to mechanical ventilation in sleeping humans. *Journal of Applied Physiology*, 89:760–769.
- Simon, P., Zurob, A., Wies, W. M., Leiter, J. C., Hubmayr, R. D. with the technical assistance of Jensen, M. L., e Stroetz, R. W. (1999). Entrainment of respiration in humans by periodic lung inflations - Effect of state and CO₂. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160:950–960.
- Sin, D. D., Wong, E., Mayers, I., Lien, D. C., Feeny, D., Cheung, H., Gan, W. Q., e Man, S. F. P. (2007). Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. *Chest*, 131:156–163.
- Sinderby, C., Navalesi, P., Beck, J., Skrobik, Y., Comtois, N., Friberg, S., Gottfried, S. B., e Lindström, L. (1999). Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nature Medicine*, 5(12):1433–1436.
- Slutsky, A. S. (2005). Ventilator-induced lung injury: From barotrauma to biotrauma. *Respiratory Care*, 50(5):646–659.
- Small, M., Judd, K., Lowe, M., e Stick, S. (1999). Is breathing in infants chaotic? Dimension estimates for respiratory patterns during quiet sleep. *Journal of Applied Physiology*, 86:359–376.
- Small, M. e Tse, C. K. (2002). Applying the method of surrogate data to cyclic time series. *Physica D*, 164:187–201.
- Small, M., Yu, D., e Harrison, R. G. (2001). Variation in the dominant period during ventricular fibrillation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(9):1056–1061.
- Stam, C. J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, 116:2266–2301.
- Staub Sr., N. C. (2000). *Fisiologia*, capítulo 32-36, páginas 487–551. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Stefanovska, A. (2007). Coupled oscillators - Complex but not complicated cardiovascular and brain interactions. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, November/December:25–29.
- Stewart, I. (1991). *Será que Deus Joga Dados? A Nova Matemática do Caos*. Editora Jorge Zahar.
- Strogatz, S. H. (2001). Exploring complex networks. *Nature*, 410:268–276.

- Sugihara, G. e May, R. M. (1990). Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature*, 344(6268):734–741.
- Suki, B., Alencar, A. M., Sujeer, M. K., Lutchen, K. R., Collins, J. J., Andrade Junior, J. S., Ingenito, E. P., Zapperi, S., e Stanley, H. E. (1998). Life-support system benefits from noise. *Nature*, 393:127–128.
- Syed, Z., Gutttag, J., e Stultz, C. (2007). Clustering and symbolic analysis of cardiovascular signals: Discovery and visualization of medically relevant patterns in long-term data using limited prior knowledge. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2007:67938:1–16.
- Tass, P., Rosenblum, M. G., Weule, J., Kurths, J., Pikovsky, A., Volkmann, J., Schnitzler, A., e Freund, H.-J. (1998). Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. *Physical Review Letters*, 81(15):3291–3294.
- Tawhai, M. H. e Ben-Tal, A. (2004). Multiscale modeling for the lung physiome. *Cardiovascular Engineering: An International Journal*, 4(1):19–26.
- Teixeira, B. O. S., Chandrasekar, J., Palanthandalam-Madapusi, H. J., Tôrres, L. A. B., Aguirre, L. A., e Bernstein, D. S. (2008). Gain-constrained Kalman filtering for linear and nonlinear systems. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 56(9):4113–4123.
- Teixeira, B. O. S., Tôrres, L. A. B., e Aguirre, L. A. (2010). Filtragem de Kalman com restrições para sistemas não-lineares: Revisão e novos resultados. *Revista Controle & Automação*, 21(2):127–146.
- Teschler, H., Stampa, J., Ragette, R., Konietzko, N., e Berthon-Jones, M. (1999). Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *European Respiratory Journal*, 14:1251–1257.
- BTS Standards of Care Committee (2002). Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*, 57:192–211. British Thoracic Society Guideline.
- Theiler, J., Eubank, S., Longtin, A., Galdrikian, B., e Farmer, J. D. (1992). Testing for nonlinearity in time series: The method of surrogate data. *Physica D*, 58:77–94.
- Theiler, J., Linsay, P., e Rubin, D. (1993). *Time Series Prediction: Forecasting the Future and Understanding the Past*, volume XV of *Santa Fe Institute Studies in the Science of Complexity*, capítulo Detecting nonlinearity in data with long coherence times, páginas 429–454. Addison-Wesley.
- Thille, A.-W. e Brochard, L. (2007). Interactions patient-ventilateur. *Réanimation*, 16:13–19.

- Thille, A. W., Rodriguez, P., Cabello, B., Lellouche, F., e Brochard, L. (2006). Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, 32:1515–1522.
- Timmer, J. (1998). Power of surrogate data testing with respect to nonstationarity. *Physical Review E*, 58(4):5153–5156.
- Tobin, M. J. (2001). Advances in mechanical ventilation. *The New England Journal of Medicine*, 344(26):1986–1996.
- Tobin, M. J., Jubran, A., e Laghi, F. (2001). Patient-ventilator interaction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163:1059–1063.
- Tomlinson, S. P., Tilley, D. G., e Burrows, C. R. (1994). Computer simulation of human breathing process. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, February/March:115–124.
- Trulla, L. L., Giuliani, A., Zbilut, J. P., e Webber Jr., C. L. (1996). Recurrence quantification analysis of the logistic equation with transients. *Physics Letters A*, 223:255–260.
- Tzavaras, A. T., Weller, P. R., e Spyropoulos, B. (2007). A neuro-fuzzy controller for the estimation of tidal volume and respiration frequency ventilator settings for COPD patients ventilated in control mode. In *Proceedings of the 29th IEEE EMBS Annual International Conference, Lyon, França*.
- van den Aardweg, J. e Karemaker, J. M. (2002). Influence of chemoreflexes on respiratory variability in healthy subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165:1041–1047.
- van der Heyden, M. J., Diks, C. G. C., Hoekstra, B. P. T., e DeGoede, J. (1998). Testing the order of discrete Markov chains using surrogate data. *Physica D*, 117:299–313.
- Vandenhouten, R., Lambertz, M., Langhorst, P., e Grebe, R. (2000). Nonstationary time-series analysis applied to investigation of brainstem system dynamics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47(6):729–739.
- Veiga, J., Faria, R. C. P., Esteves, G. P., Lopes, A. J., Jansen, J. M., e Melo, P. L. (2010). Approximate entropy as a measure of the airflow pattern complexity in asthma. In *32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS*.
- Vignaux, L., Tassaux, D., e Jolliet, P. (2008). Quel ventilateur choisir pour la ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë? *Réanimation*, 17:4–11.
- Vitacca, M., Bianchi, L., Ercole Zanotti, E., Vianello, A., Barbano, L., e Porta, R. and Clini, E. (2004). Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest*, 126(3):851–859.

- Voss, H., Timmer, J., e Kurths, J. (2004). Nonlinear dynamical system identification from uncertain and indirect measurements. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 14(6):1905–1933.
- Voss, R. F. (1992). Evolution of long-range fractal correlations and $1/f$ noise in DNA base sequences. *Physical Review Letters*, 68(25):3805–3809.
- Wan, E. A. e Nelson, A. T. (2001). *Kalman Filtering and Neural Networks*, capítulo Dual Extended Kalman Filter Methods, páginas 123–173. John Wiley & Sons.
- Webber Jr., C. L. e Zbilut, J. P. (1994). Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *Journal of Applied Physiology*, 76:965–973.
- Webber Jr., C. L. e Zbilut, J. P. (2007). Recurrence quantifications: Feature extraction from recurrence plots. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 17(10):3467–3475.
- Wessel, N., Malberg, H., Bauernschmitt, R., e Kurths, J. (2007). Nonlinear methods of cardiovascular physics and their clinical applicability. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 17(10):3325–3371.
- West, J. (2002). *Fisiologia Respiratória*. Editora Manole, São Paulo.
- Witczak, M., Pretki, P., Korbicz, J., e Puig, V. (2006). Design of an extended unknown input observer. In *Proceedings 4th Workshop on Advanced Control and Diagnosis ACD06, Nancy, France*.
- Witt, A. and Kurths, J. e Pikovsky, A. (1998). Testing stationarity in time series. *Physical Review E*, 58(2):1800–1810.
- Wu, G.-Q., Arzeno, N. M., Shen, L.-L., Tang, D.-K., Zheng, D.-A., Zhao, N.-Q., Eckberg, D. L., e Poon, C.-S. (2009). Chaotic signatures of heart rate variability and its power spectrum in health, aging and heart failure. *PLoS One*, 4(2):e4323:1–9.
- Wysocki, M. e Brunner, J. X. (2007). Closed-loop ventilation: An emerging standard of care? *Critical Care Clinics*, 23:223–240.
- Wysocki, M., Cracco, C., Teixeira, A., Mercat, A., Diehl, J.-L., Lefort, Y., Derenne, J.-P., e Similowski, T. (2006a). Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Critical Care Medicine*, 34(8):2076–2083.
- Wysocki, M., Cracco, C., Teixeira, A., Straus, C., Fiamm, M. N., e Similowski, T. (2006b). La variabilité du comportement ventilatoire: perspectives pour le malade de réanimation. *Réanimation*, 15:7–13.

- Wysocki, M., Fiamma, M., Straus, C., Poon, C.-S., e Similowski, T. (2006c). Chaotic dynamics of resting ventilatory flow in humans assessed through noise titration. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 153:54–65.
- Yamada, Y. e Du, H.-L. (2000). Analysis of the mechanisms of expiratory asynchrony in pressure support ventilation: a mathematical approach. *Journal of Applied Physiology*, 88:2143–2150.
- Younes, M. (1992). Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. *American Review of Respiratory Diseases*, 145(1):114–120.
- Younes, M., Brochard, L., Grasso, S., Kun, J., Mancebo, J., Ranieri, M., Richard, J.-C., e Younes, H. (2007a). A method for monitoring and improving patient-ventilator interaction. *Intensive Care Medicine*, 33:1337–1346.
- Younes, M., Brochard, L., Grasso, S., Kun, J., Mancebo, J., Ranieri, M., Richard, J.-C., e Younes, H. (2007b). A non-invasive method for monitoring and improving patient-ventilator interaction. Material suplementar de [Younes et al. \(2007a\)](#).
- Yu, D., Lu, W., e Harrison, R. G. (1999). Detecting dynamical nonstationarity in time series data. *Chaos*, 9(4):865–870.
- Zbilut, J. P., Thomasson, N., e Webber, C. L. (2002). Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationarity cardiac signals. *Medical Engineering & Physics*, 24:53–60.
- Zhang, J., Sun, J., Luo, X., Zhang, K., Nakamura, T., e Small, M. (2008). Characterizing pseudoperiodic time series through the complex network approach. *Physica D*, 237:2856–2865.
- Zhao, Z., Möller, K., e Guttman, J. (2009). Non-invasive assessment of pressure generated by respiratory muscles using the Kalman filter. In Dössel, O. e Schlegel, W., editors, *IFMBE (International Federation for Medical and Biological Engineering) Proceedings*, volume 25.

Pacientes Monitorados em Ventilação Não Invasiva Noturna

Os sinais experimentais utilizados para avaliar a estratégia de estimação do volume paciente e do vazamento proposta no Capítulo 4 foram disponibilizados por [Rabarimanantsoa-Jamous \(2008\)](#). A Tabela [A.1](#), aqui reproduzida, sintetiza as características demográficas e clínicas dos pacientes cujos registros foram manipulados neste trabalho. A Tabela [A.2](#), por sua vez, agrupa informações referentes ao procedimento de ventilação.

Tabela A.1: Características demográficas e clínicas individuais dos pacientes monitorados no estudo conduzido por [Rabarimanantsoa-Jamous \(2008\)](#).

Paciente	Idade (Anos)	Sexo	IMC (kg.m ²)	Doença	CVF %	VEMS %	CPT %	p_{a,CO_2} kPa	p_{a,CO_2} kPa
1	74	F	66,5	SHO+SAS	70,0	68,0	86,0	47,3	9,7
2	49	M	45,5	SHO+SAS	81,7	66,7	90,1	35,3	8,7
3	45	M	35,4	SHO+SAS	63,0	58,0	90,0	46,5	8,5
5	78	F	40,2	SHO+SAS	65,5	60,2	69,3	55,5	9,5
6	63	F	59,1	SHO+SAS	99,4	97,1	96,3	38,3	10,8
7	59	M	45,8	SHO+SAS	71,2	65,8	95,3	27,8	9,2
8	62	F	54,0	SHO+SAS	71,1	69,4	75,1	39,8	10,3
9	76	M	40,0	SHO	64,1	57,3	78,6	53,3	10,7
11	78	M	32,0	SHO+SAS	38,6	39,5	48,8	45,0	7,9
12	52	F	64,5	SHO+SAS	109,3	111,4	98,5	51,8	11,9
13	71	M	49,0	SHO+SAS	83,9	70,1	99,6	44,3	8,7
14	62	F	47,6	SHO+SAS	61,6	52,4	95,2	40,5	9,2
15	76	M	50,0	SHO+SAS	76,7	83,7	103,4	6,1	10,8
16	57	F	55,0	SHO	77,7	78,5	88,7	5,8	9,8
17	32	F	44,0	SHO+SAS	115,7	108,7	102,8	4,9	12,3
18	67	M	56,0	SHO+SAS	53,9	51,4	79,4	5,9	8,7
19	72	F	41,0	SHO+SAS	69,7	58,4	86,1	6,8	9,5
20	56	M	44,0	SHO+SAS	92,1	94,9	84,9	5,5	10,2
21	54	M	36,2	SHO+SAS	96,6	97,4	4,5	9,3	
22	83	M	36,3	SHO	71,4	70,3	75,1	5,2	10,1
23	59	M	35,7	DPOC+SAS	67,8	57,5	103,7	5,1	11,5
24	62	M	50,2	DPOC+SAS	50,6	30,9	106,7	7,0	7,9
25	76	M	42,5	DPOC+SAS	63,6	57,8	80,2	4,8	10,8
26	66	M	34,0	DPOC+SAS	78,8	38,9	116,9	6,0	7,2
27	72	M	24,0	DPOC	90,3	74,4	97,4	5,4	9,8
29	59	M	38,0	DPOC+SAS	59,6	36,0	110,8	4,4	9,1
30	55	M	36,0	DPOC+SAS	61,7	50,5	98,7	6,9	8,9
31	60	M	42,2	DPOC+SAS	84,4	77,2	94,7	5,8	9,4
32	69	M	24,9	DPOC+SAS	59,9	34,2	102,9	6,3	9,1
33	70	M	29,7	DPOC+SAS	89,0	55,1	118,8	5,1	9,8
34	82	M	44,1	DPOC+SAS	57,6	38,3	97,3	8,0	8,1
35	45	M	35,3	DPOC+SAS	90,0	53,8	116,1	5,2	9,5
36	77	M	36,0	DPOC+SAS					
37	79	F	27,8	DPOC+SAS	71,3	58,2	117,5	6,0	8,8
38	62	F	26,0	DPOC+SAS	52,9	22,1	168,2	7,2	8,8

M=masculino, F=feminino, IMC=índice de massa corporal, CVF=capacidade vital forçada, VEMS=volume expiratório máximo em 1s, CPT=capacidade pulmonar total, SHO=síndrome de hipoventilação por obesidade, DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica, SAS=síndrome de apneia do sono, p_{a,CO_2} , p_{a,CO_2} =pressão parcial dos gases no sangue arterial.

Tabela A.2: Dados relativos aos ajustes do ventilador, tipo de máscara, complemento de oxigênio e disponibilidade de medição da pressão esofágica para os pacientes (Rabarimanantsoa-Jamous, 2008).

Paciente	IPAP (cm H ₂ O)	PEEP (cm H ₂ O)	T_{pr} (s)	$T_{i,max}$ (s)	Máscara	Oxigênio (l/min)	p_{es}
1	23	9	250	1,8	nasal	0	não
2	23,8	9	150	2,4	nasal	2	não
3	26	6	350	1,8	facial	0	não
5	25	9,6	200	1,8	nasal	0	não
6	19	6,4	100	1,7	nasal	0	não
7	26,4	6,2	100	2	nasal	0	não
8	20	8	250	2,1	facial	2	sim
9	16	4,6	150	2	nasal	0	sim
11	22	8,4	150	2	facial	2	sim
12	21,4	8	150	2	nasal	0	sim
13	29,6	9,6	500	1,6	nasal	3	sim
14	22	9	250	1,8	nasal	0	sim
15	24,6	8,4	250	2,3	facial	3	sim
16	20,2	6,8	250	2,3	nasal	0	sim
17	23,4	9,6	200	2,5	facial	0	sim
18	26,4	9,6	250	2,9	facial	3	não
19	24,4	11,8	250	2,9	facial	2	não
20	24,8	10,6	250	2,9	nasal	0	não
21	25,8	8,6	150	2,9	facial	1	não
22	23,4	9,8	150	2,9	facial	0	não
23	18	6	100	1,6	nasal	0	não
24	29,6	6	100	2,3	nasal	3	não
25	27,2	9	100	2,3	nasal	0	não
26	26	8,8	500	2,1	nasal	0	sim
27	20,2	13,2	150	1,6	nasal	0	sim
29	29,6	9,6	250	2,8	nasal	6	sim
30	28,8	6,8	250	2,9	nasal	3	sim
31	23	7,6	150	2,9	nasal	2	não
32	25,4	11,8	150	2,9	nasal	1	não
33	20,6	9,6	150	2,9	nasal	0	não
34	19	9,2	150	2,9	nasal	2	não
35	24	12	150	2,9	facial	2	não
36	28	10,8	150	2,9	facial	2	não
37	23	7,6	300	3	nasal	2	não
38	24,4	6	150	3	nasal	1	não

IPAP=*Inspiratory positive airway pressure*, PEEP=*Positive end expiratory pressure*, T_{pr} =tempo de pressurização, $T_{i,max}$ =máximo tempo inspiratório, p_{es} =pressão esofágica.