

Universidade Federal de Minas Gerais  
Centro de Pesquisa e Desenvolvimento em Engenharia Elétrica  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

**Técnicas de Sistemas Dinâmicos Não-Lineares  
na Análise da Modulação Autonômica  
da Variabilidade da Freqüência Cardíaca**

Murilo Eugênio Duarte Gomes

Tese submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

Orientador: Luis Antônio Aguirre  
Co-Orientador: Homero Nogueira Guimarães

Agosto de 2001

# Resumo

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma variável cardiovascular que já se estabeleceu como provedora de relevantes informações sobre os mecanismos de controle autonômico da atividade cardíaca. A complexidade do sinal de VFC sugere que fenômenos não-lineares podem ter um importante papel na modulação autonômica do marcapasso cardíaco. De fato, a literatura tem mostrado resultados promissores no estudo de processos patofisiológicos associados à VFC quando índices derivados de sistemas dinâmicos não-lineares e caos determinístico são usados na análise deste sinal. Entretanto, a interpretação destes resultados é mais difícil do que daqueles obtidos por métodos clássicos derivados de sistemas lineares.

Com o objetivo de melhor caracterizar a dinâmica do sinal de VFC, o primeiro objetivo deste trabalho foi avaliar a presença de determinismo, sem assumir a presença de dinâmica caótica no sistema. Confirmada a presença de determinismo, fica clara a possibilidade de se usar ferramentas originadas na área de sistemas dinâmicos não-lineares no estudo dos mecanismos de controle do sistema cardiovascular. Este estudo foi conduzido com séries de VFC anteriormente obtidas de ratos *Wistar* submetidos a bloqueio autonômico farmacológico e de voluntários adultos sem evidência clínica de doença cardiovascular. A investigação do determinismo foi realizada por meio de um novo método proposto neste trabalho, o qual baseia-se em modelagem NARMA e predição livre. A partir das séries de VFC, seções estacionárias de curta duração (64s para ratos e 5min para humanos) foram selecionadas e uma coleção de *surrogates* foi gerada. Assume-se que as *surrogates* são séries temporais aleatórias por construção, e a sua predição não deve ser superior ao preditor trivial, isto é, à média. Os sinais de VFC e as respectivas *surrogates* foram submetidas à modelagem NARMA e predição. Os resultados mostraram que a predição das *surrogates* não foi superior à predição trivial da média, enquanto que a maioria das séries de VFC apresentaram um desempenho de predição superior (86% para ratos e 63% para humanos), sugerindo que as séries de VFC apresentam algum grau de determinismo em sua dinâmica. Foi também observado que, dentre as séries de VFC obtidas de ratos submetidos a bloqueio autonômico farmacológico, um número menor apresentou determinismo (25% para séries com bloqueio predominante do parassimpático e 40% com bloqueio predominante do simpático). Embora a interpretação fisioló-

gica destes resultados não seja óbvia, poderia ser especulado que o tônus vagal exerce um papel preponderante sobre a componente determinística inerente aos mecanismos de controle da atividade cardíaca.

Este trabalho procurou também responder a uma questão pouco investigada na literatura: se as técnicas de pré-processamento, utilizadas para se gerar séries de VFC com intervalos de amostragem uniforme, alteram significativamente o determinismo e os principais índices de VFC derivados de sistemas dinâmicos lineares e não-lineares (teste  $t$  pareado,  $p < 0,05$ ). Dois métodos de pré-processamento largamente empregados na literatura foram utilizados neste trabalho: o método baseado na convolução da série de VFC com uma janela retangular e o método de interpolação polinomial cúbica. Estes dois métodos foram desenvolvidos para que os índices de VFC do domínio da frequência pudessem ser calculados a partir de séries com amostragem uniforme. Desta forma, era de se esperar que estes índices não apresentassem diferenças significativas quando calculados a partir das séries pré-processadas ou a partir da série original. No entanto, o resultado mais interessante, e que trouxe uma nova contribuição, foi mostrar que o método de interpolação polinomial não alterou significativamente a componente determinística presente na VFC, os índices de VFC não-lineares, e os índices clássicos do domínio do tempo, enquanto que a técnica de pré-processamento baseada na convolução com janela retangular afetou boa parte destes índices. Estes resultados sugerem que, se necessário, séries pré-processadas pelo método de interpolação polinomial cúbica poderiam ser usadas em estudos mais recentes da VFC envolvendo técnicas não-lineares de análise.

Após a investigação das características do sinal de VFC acima descritas, o terceiro objetivo deste trabalho foi decompor as séries de VFC em componentes possivelmente mais simples, que estivessem associadas a alguma propriedade fisiológica. Assim, o nível de determinismo e alguns índices de VFC poderiam ser calculados a partir destas componentes, para verificar se os resultados seriam mais sensíveis (índice de significância  $p$  menor) a alterações das atividades autonômicas a nível cardíaco. A transformada *wavelet*, baseada nas *wavelets* ortogonais de Daubechies, foi usada na decomposição dos sinais de VFC em escalas que foram associadas a faixas de frequências comumente referenciadas aos mecanismos de regulação autonômica do marcapasso cardíaco. Os resultados mostraram que alguns índices de VFC calculados a partir de determinadas componentes *wavelet* foram mais sensíveis a mudanças do tônus autonômico, sugerindo que estas componentes podem ser úteis na caracterização da modulação autonômica. O grau de determinismo presente nas componentes foi consistente com os resultados obtidos da série inteira.

Nenhum padrão relevante de distribuição de componentes determinísticas foi observado de forma que pudesse relacionar o determinismo com os eventuais mecanismos fisiológicos de regulação da frequência cardíaca presentes nas diferentes componentes *wavelet*.

Um avaliação preliminar da aplicabilidade clínica do teste de determinismo proposto neste trabalho foi realizada através da análise de uma série de VFC obtida de um paciente que teve morte cardíaca súbita durante realização de exame Holter. Esta série foi dividida em segmentos supostamente estacionários de 5min, que foram submetidos ao teste de determinismo. Foi mostrado que o grau de determinismo diminuiu à medida que o tempo evoluiu para o evento fatal, enquanto o grau de determinismo em séries de controle obtidas de voluntários normais permaneceu constante em média. Este resultado sugere que o método de investigação de determinismo tem potencialidade na clínica médica.



# Abstract

Heart rate variability (HRV) is a variable with a great deal of information regarding the autonomic control of the cardiovascular system. The complexity of the related signals suggests that nonlinear dynamic phenomena may have an important role in the cardiac activity. Actually, the literature has recently shown optimistic results when analysis methods from nonlinear dynamics and chaos theory were applied to HRV signals. The interpretation of such results, however, is much more difficult compared to those obtained with classical methods from the linear systems theory.

In order to contribute for a better characterization of the dynamics of the HRV signals, the first goal of this work was to investigate the possible presence of determinism. If the time series has a deterministic signature, greater insight can be gained, indicating that techniques from nonlinear dynamics and deterministic chaos may be applied to elicit more information about the autonomic modulation at a cardiac level. This study was conducted with HRV time series previously obtained from *Wistar* rats submitted to different autonomic blockade protocols and from healthy adults with no sign of cardiovascular disease. The investigation of determinism was carried out by a new approach proposed in this work. It was based on NARMA modeling and free-run prediction. From HRV time series, a collection of short stationary time series (64s for rats and 5min for humans) was carefully chosen and a collection of surrogate data sets were generated. These surrogate sequences are assumed to be non-deterministic and therefore they may not be predictable. The original HRV time series and related surrogates were submitted to NARMA modeling and prediction. The results consistently have shown that the surrogate data sets could not be predicted better than the trivial predictor — the mean — while most of the HRV time series were predictable to a certain degree (86% for rats and 63% for humans), suggesting that normal HRV signals have a deterministic signature. It was also observed that HRV time series derived from the autonomic blockade segments of the experimental protocols did not show the same predictability performance (25% predictable for parasympathetic blockade and 40% for sympathetic blockade), albeit the physiological interpretation is not obvious.

This work also addressed the question if interpolation of the HRV time series, normally used to produce a uniformly sampled time series, significantly

changes the deterministic signature and other linear and nonlinear measures of HRV ( $t$  test,  $p < 0.05$ ). Two well-known methods of interpolation were used in this work, named: the method based on the convolution of inverse interval function values with a rectangular window and the method based on a cubic polynomial interpolation of inverse interval function values. Since these methods of interpolation were proposed in the literature to overcome the problem of computing HRV indices from non-uniform sampled signals in the frequency domain, it was expected that they would not significantly change these indices. Most interesting was to show that the preprocessing method based on polynomial interpolation did not significantly change the deterministic signature of HRV, the nonlinear measures of HRV, and the classical measures from time domain, while the preprocessing technique based on convolution with rectangular window affected most of the results. These results suggest that, if it is necessary, preprocessed time series from polynomial interpolation might be used to study heart rate variability with analysis methods from nonlinear dynamics.

After investigating the above characteristics, the third goal of this work was to decompose the HRV signals into possibly simpler components associated to some physiological properties. Then, the deterministic signature and other HRV measures were evaluated with a *magnifying lens* to seek more sensitive measurements to assess autonomic function at a cardiac level. The wavelet transform, based on the orthogonal Daubechies' wavelets, was used to decompose the HRV signals into scales that were associated to well-known frequency bands underlying the control mechanisms of the heart rate. The results have shown that some measures of HRV computed from some wavelet components were more sensitive (smaller significance level  $p$ ) to autonomic changes. No special pattern of a deterministic signature was observed in order to associate the physiological mechanisms of heart control and the wavelet components.

In order to investigate potential applications of the new method of testing determinism in clinical-related problems, preliminary studies have been performed and reported using a very special HRV time series obtained from a patient who had died from a sudden cardiac arrest. In this case study, the time series was divided into supposed stationary segments of 5min which were submitted to the test of determinism. It was shown that the degree of determinism decreased as the time evolved to the fatal event, while the mean degree of determinism of normal subjects remained constant. This result suggest that the method of testing determinism may be of clinical interest.

# Agradecimentos

A Deus, por tudo.

Ao meu orientador de tese, Prof. Luis Antônio Aguirre, pela sua orientação, dedicação, confiança, incentivo e amizade presentes ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu co-orientador de tese, Prof. Homero Nogueira Guimarães, pela sua orientação, apoio, e por incentivar em mim o gosto pela engenharia biomédica.

A meus pais pela presença constante.

Meu amor e gratidão à minha esposa Marúcia por caminhar sempre ao meu lado.

Meu amor e reconhecimento às minhas filhas Ana Cristina e Paula pelas alegrias que me dão.

Ao Prof. José Carlos Rodrigues de Oliveira, pela presença amiga, encorajamento, e suporte ao longo de todo este caminho.

Ao Prof. Antônio Luiz Pinho Pinheiro, pelas ricas discussões, sugestões e incentivo.

Ao colega Eng. Álvaro Vitor Pollati de Souza, pelo apoio e proveitosas discussões.

Ao bolsista de iniciação científica Bruno Otávio S. Teixeira, pela valiosa contribuição.

Ao Prof. Hani Camille Yehia, pelo incentivo e entusiasmo.

Aos colegas do Departamento de Engenharia Eletrônica e do Departamento de Engenharia Elétrica pelo apoio durante os anos de convivência.

Pelas proveitosas discussões, auxílio e amizade, os meus agradecimentos aos colegas do grupo MACSIN (Modelagem, Análise e Controle de Sistemas Não Lineares) e do CPDEE (Centro de Pesquisa e Desenvolvimento em Engenharia Elétrica da UFMG).

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.





# Conteúdo

<b>Resumo</b>	<b>i</b>
<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>vii</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>xv</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>xx</b>
<b>Nomenclatura</b>	<b>xxi</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivos . . . . .	3
1.2 Motivação . . . . .	5
1.2.1 A VFC e a Função Autonômica na Fisiologia Cardiovascular . . . . .	6
1.2.2 A VFC e a Função e Disfunção Autonômica na Patologia Cardiovascular . . . . .	8
1.2.3 A VFC e as Aplicações Clínicas . . . . .	10
1.3 Organização do Trabalho . . . . .	11
<b>2 Fisiologia da Variabilidade da Frequência Cardíaca</b>	<b>13</b>
2.1 Cardiodinâmica . . . . .	14
2.1.1 Frequência Cardíaca . . . . .	16
2.1.2 Volume Diastólico Final . . . . .	17
2.1.3 Mecanismo de Frank-Starling . . . . .	18
2.1.4 Volume Sistólico Final e Contratilidade Miocárdica . . . . .	20
2.1.5 Tônus Vasomotor . . . . .	21
2.2 Regulação da Frequência Cardíaca . . . . .	21

2.2.1	Controle Intrínseco da Bomba Cardíaca . . . . .	22
2.2.2	Controle do Sistema Nervoso Autônomo . . . . .	23
2.2.3	Controle por Centros Nervosos Superiores . . . . .	28
2.2.4	Sistema Pressorreceptor . . . . .	28
2.2.5	Reflexo de Bainbridge . . . . .	30
2.2.6	Arritmia Sinusal Respiratória . . . . .	31
2.2.7	Reflexo Quimiorreceptor . . . . .	32
2.2.8	Reflexos dos Receptores Ventriculares . . . . .	32
2.2.9	Regulação Hormonal . . . . .	32
<b>3</b>	<b>Técnicas de Análise da Variabilidade da Freqüência Cardíaca</b>	<b>35</b>
3.1	O Sinal de VFC . . . . .	36
3.2	Métodos do Domínio do Tempo . . . . .	39
3.2.1	Desvio Padrão e Indicadores Correlatos . . . . .	39
3.2.2	Métodos Geométricos . . . . .	41
3.3	Métodos do Domínio da Freqüência . . . . .	45
3.4	Métodos de Análise de	
	Sistemas Dinâmicos Não-Lineares . . . . .	50
3.4.1	Órbitas em Sistemas Dinâmicos . . . . .	52
3.4.2	Caos Determinístico . . . . .	56
3.4.3	Bifurcações . . . . .	57
3.4.4	Imersão . . . . .	58
3.4.5	Expoentes de Lyapunov . . . . .	61
3.4.6	Dimensão de Correlação . . . . .	63
3.4.7	Entropia Aproximada . . . . .	66
3.4.8	Modelagem NARMA . . . . .	67
3.4.9	Análise de <i>Surrogates</i> . . . . .	71
3.4.10	<i>Detrended Fluctuation Analysis</i> - DFA . . . . .	72
3.5	Transformada <i>Wavelet</i> . . . . .	76
3.5.1	A Transformada <i>Wavelet</i> Contínua . . . . .	78
3.5.2	A Transformada <i>Wavelet</i> Discreta . . . . .	81
3.5.3	Decomposição de Sinais em Multirresolução . . . . .	82
3.5.4	<i>Wavelets</i> de Daubechies . . . . .	86
3.5.5	Algoritmo de Decomposição em Multirresolução . . . . .	87
3.5.6	Algoritmo de Reconstrução . . . . .	94
3.6	Síntese das Técnicas de Análise da VFC . . . . .	97

<b>4</b>	<b> Materiais e Métodos</b>	<b>103</b>
4.1	Protocolo Experimental . . . . .	103
4.1.1	Animais e o Protocolo Experimental . . . . .	104
4.1.2	Humanos e o Protocolo Experimental . . . . .	106
4.1.3	Série de Morte Súbita . . . . .	113
4.2	Pré-Processamento de Sinais . . . . .	115
4.2.1	Banco de Dados de Longa Duração para Ratos . . . . .	117
4.2.2	Banco de Dados de Longa Duração para Humanos . . . . .	118
4.3	Testes de Estacionariedade . . . . .	121
4.3.1	Banco de Dados de Curta Duração para Ratos . . . . .	124
4.3.2	Banco de Dados de Curta Duração para Humanos . . . . .	126
4.4	Análise de <i>Surrogates</i> . . . . .	126
4.5	Um Novo Método para Teste de Determinismo . . . . .	130
4.5.1	Requisitos para a Investigação de Determinismo . . . . .	132
4.5.2	Predição dos Dados . . . . .	132
4.5.3	Descrição do Algoritmo . . . . .	134
4.5.4	Validação do Algoritmo . . . . .	135
4.5.5	Aplicação do Teste de Determinismo nos Sinais de VFC . . . . .	137
4.6	Influência do Pré-Processamento sobre a VFC . . . . .	137
4.6.1	Índices de VFC Calculados . . . . .	139
4.6.2	Teste de Determinismo . . . . .	140
4.6.3	Análise Estatística . . . . .	141
4.7	Decomposição por meio da Transformada <i>Wavelet</i> . . . . .	141
4.7.1	Decomposição em Multirresolução . . . . .	142
4.7.2	Análise das Componentes . . . . .	145
4.8	Estudo de Caso – Avaliação de Determinismo em Série de Morte Súbita . . . . .	146
<b>5</b>	<b> Resultados</b>	<b>151</b>
5.1	Teste de Determinismo . . . . .	151
5.1.1	Teste de Determinismo do Banco de Dados de Curta Duração para Ratos . . . . .	151
5.1.2	Teste de Determinismo do Banco de Dados de Curta Duração para Humanos . . . . .	157
5.2	Influência do Pré-Processamento sobre a VFC . . . . .	157
5.2.1	Comparação dos Índices de VFC . . . . .	159
5.2.2	Comparação do Determinismo . . . . .	164
5.3	Decomposição por meio da Transformada <i>Wavelet</i> . . . . .	169

5.3.1	Decomposição em Multirresolução e Densidade de Potência Espectral . . . . .	171
5.3.2	Significância dos Índices de VFC . . . . .	173
5.3.3	Teste de Determinismo . . . . .	181
5.4	Evolução do Determinismo na Série de Morte Súbita . . . . .	181
<b>6</b>	<b>Discussão</b>	<b>193</b>
6.1	Método para Investigação de Determinismo . . . . .	193
6.2	Teste de Determinismo em Sinais de VFC . . . . .	201
6.3	Pré-processamento da VFC . . . . .	202
6.4	Decomposição pela Transformada <i>Wavelet</i> . . . . .	204
6.5	Série de Morte Súbita . . . . .	206
6.6	Estacionariedade dos Dados . . . . .	207
<b>7</b>	<b>Conclusão</b>	<b>209</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>211</b>
	<b>Índice Alfabético</b>	<b>240</b>

# Lista de Figuras

2.1	Dinâmica do sistema cardiovascular . . . . .	15
2.2	Mecanismo de Frank-Starling . . . . .	19
2.3	Potencial de ação cardíaco de resposta rápida . . . . .	24
2.4	Potencial de marcapasso cardíaco de resposta lenta . . . . .	25
2.5	Relações neurais do reflexo pressorreceptor . . . . .	30
3.1	Série de intervalos RR típica de um adulto normal . . . . .	37
3.2	Pulsos ectópicos e correção do tacograma . . . . .	38
3.3	Histograma de intervalos RR . . . . .	43
3.4	Diagramas de dispersão da VFC . . . . .	44
3.5	Densidade de potência espectral da VFC . . . . .	49
3.6	Ilustração do método DFA . . . . .	74
3.7	Gráfico de $\log_{10} F(n) \times \log_{10} n$ para uma série de intervalos RR de 24h . . . . .	75
3.8	Plano tempo-freqüência para a STFT . . . . .	77
3.9	Representação de funções de base usadas na STFT e por Morlet . . . . .	78
3.10	Plano tempo-freqüência para a transformada <i>wavelet</i> . . . . .	79
3.11	Decomposição em multirresolução com a <i>wavelet</i> de Haar . . . . .	83
3.12	Funções de Escalonamento e <i>Wavelet</i> de Daubechies (DAUB4) . . . . .	88
3.13	Filtro em sub-bandas com 2 canais . . . . .	93
3.14	Exemplo . . . . .	95
3.15	Filtro em sub-bandas com 2 canais . . . . .	97
3.16	Exemplo . . . . .	98
4.1	Exemplo de séries de intervalos RR de rato obtidas segundo o protocolo experimental . . . . .	108
4.2	Exemplo de uma série de intervalos RR de seres humanos . . . . .	114
4.3	Série de intervalos RR de paciente que teve morte cardíaca súbita . . . . .	116
4.4	Série de intervalos RR de rato e respectivas séries pré-processadas . . . . .	120

4.5	Série de intervalos RR de humano e respectivas séries pré-processadas . . . . .	122
4.6	Teste de estacionariedade . . . . .	125
4.7	Série de intervalos RR de curta duração de rato e respectivas séries pré-processadas . . . . .	128
4.8	Série de intervalos RR de curta duração de um voluntário e respectivas séries pré-processadas . . . . .	129
4.9	VFC e <i>surrogates</i> . . . . .	131
4.10	Teste de determinismo de séries temporais conhecidas . . . . .	138
4.11	Resposta em frequência ideal de um filtro em sub-bandas com 5 níveis de resolução . . . . .	143
4.12	Coeficientes <i>wavelet</i> da decomposição de uma série de rato . . . . .	144
4.13	Componentes <i>wavelet</i> de uma série de intervalos RR de rato . . . . .	145
4.14	Série de intervalos RR sem ectopias de paciente que teve morte cardíaca súbita . . . . .	147
4.15	Exemplo de classificação de janelas de 5min de uma série de intervalos RR . . . . .	149
5.1	Evidência de determinismo em séries de intervalos RR de ratos	153
5.2	Sem evidência de determinismo em séries de intervalos RR de ratos . . . . .	154
5.3	Suposta não-estacionariedade em séries de intervalos RR de ratos	155
5.4	Evidência de determinismo em séries de intervalos RR de humanos . . . . .	158
5.5	Sem evidência de determinismo em séries de intervalos RR de humanos . . . . .	158
5.6	Densidade de potência espectral de séries de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas do rato 4 . . . . .	160
5.7	Densidade de potência espectral de séries de intervalos RR de 5min e respectivas séries pré-processadas de humano . . . . .	161
5.8	Média e SEM dos índices de VFC para a população de ratos . . . . .	162
5.9	Média e SEM dos índices de VFC para a população de seres humanos . . . . .	163
5.10	Média e SEM da entropia aproximada de séries de intervalos RR de 64s e 15min de ratos . . . . .	164
5.11	Média e SEM dos índices DFA de séries de intervalos RR de 15min de ratos . . . . .	165
5.12	Média e SEM dos índices DFA de séries de intervalos RR de 24h de seres humanos . . . . .	166

5.13	Análise de determinismo em séries de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas de ratos . . . . .	168
5.14	Análise de determinismo em séries de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas de humanos . . . . .	170
5.15	Média e SEM da medida de determinismo em séries de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas . . . . .	171
5.16	Séries de intervalos RR, componentes <i>wavelet</i> e PSD dos grupos <i>controle</i> , <i>atropina</i> e <i>atropina + atenolol</i> de rato . . . . .	173
5.17	Séries de intervalos RR, componentes <i>wavelet</i> e PSD dos grupos <i>controle</i> , <i>atenolol</i> e <i>atenolol + atropina</i> de rato . . . . .	176
5.18	Evidência de determinismo em série de intervalos RR e respectivas componentes <i>wavelet</i> . . . . .	183
5.19	Sem evidência de determinismo em série de intervalos RR e respectivas componentes <i>wavelet</i> . . . . .	184
5.20	Classificação do determinismo nas séries de morte súbita e controle . . . . .	187
5.21	Classificação do determinismo nas séries de morte súbita e controle com filtro de média móvel . . . . .	188
5.22	Classificação do determinismo nas seções A e B da série de morte súbita com reta de tendência . . . . .	189
5.23	Classificação do determinismo nas séries de controle de seres humanos com reta de tendência - Parte 1 . . . . .	190
5.24	Média e SEM dos índices de tendência de evolução do determinismo . . . . .	192





# Lista de Tabelas

3.1	Esta tabela resume as principais aplicações na fisiologia, patologia e clínica médica dos principais índices de VFC que foram estudados neste capítulo. O leitor interessado em algum índice ou aplicação encontrará as referências bibliográficas ao longo do texto. . . . .	99
4.1	Grupos de séries de intervalos RR de ratos, classificados de acordo com o protocolo experimental. O grupo <i>atropina + atenolol</i> é constituído pelos dados coletados após administração de atropina e atenolol, nesta ordem. De forma equivalente, o grupo <i>atenolol + atropina</i> engloba os dados coletados após administração de atenolol e atropina. As séries têm duração aproximada de 15min, já que o registro do ECG foi realizado durante este período para cada fase do protocolo. Os valores médios dos intervalos RR e os respectivos desvios padrões (DP) variam para cada grupo, indicando alteração da atividade cardíaca devido ao bloqueio autonômico farmacológico. O número que aparece no nome de cada série identifica o rato. . . . .	107
4.2	Características básicas das séries de intervalos RR obtidas a partir de eletrocardiografia dinâmica de 17 voluntários e processadas pelo programa <i>occ2txt</i> para retirada de ectopias. . . .	113
4.3	Banco de dados de <i>séries de longa duração</i> para ratos, constituído das séries de intervalos RR apresentadas na Tabela 4.1 e as respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. As séries de intervalos RR originais foram denominadas <i>RR</i> ; as séries pré-processadas pela convolução foram denominadas <i>convRR</i> ; e as séries pré-processadas pela interpolação polinomial receberam denominação <i>cubicRR</i> . . . . .	119

- 4.4 Banco de dados de *séries de longa duração* para humanos, constituído das séries de intervalos RR apresentadas na Tabela 4.2 e as respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. As séries de intervalos RR originais foram denominadas *RR*; as séries pré-processadas pela convolução foram denominadas *convRR*; e as séries pré-processadas pela interpolação polinomial receberam denominação *cubicRR*. . . . . 121
- 4.5 Banco de dados de *séries de curta duração* para ratos, após seleção de segmento estacionário de 64s das séries de intervalos RR apresentadas na Tabela 4.1 e das respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. As séries de intervalos RR originais foram denominadas *RR*; as séries pré-processadas pela convolução foram denominadas *convRR*; e as séries pré-processadas pela interpolação polinomial receberam denominação *cubicRR*. A diferenciação entre estas séries e aquelas de longa duração se faz dentro do contexto de análise dos sinais, isto é, análise de curta ou longa duração. . . . . 127
- 4.6 Banco de dados de *séries de curta duração* para humanos, criado após seleção de segmento estacionário de 5min das séries de intervalos RR apresentadas na Tabela 4.2 e das respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. As séries de intervalos RR originais foram denominadas *RR*; as séries pré-processadas pela convolução foram denominadas *convRR*; e as séries pré-processadas pela interpolação polinomial receberam denominação *cubicRR* (fazendo referência à interpolação cúbica). A diferenciação entre estas séries e aquelas de longo duração se faz dentro do contexto de análise dos sinais, isto é, análise de curta ou longa duração. . . . . 130
- 4.7 Identificação dos índices de VFC que foram calculados para as séries de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas de *curta duração* e *longa duração* para ratos e seres humanos. . . 140

- 5.1 Resultados do teste de determinismo sobre as séries de intervalos RR dos grupos do protocolo experimental do banco de dados de curta duração (64s) para ratos. As seguintes informações são apresentadas nesta tabela: *Padrão 1 (P1)* – Número de casos em valores percentuais que sugerem a presença de determinismo nos dados (o índice RMSE dos dados reais é menor que o índice RMSE médio das respectivas *surrogates*); *Padrão 2 (P2)* – Número de casos em valores percentuais que não demonstram a presença de determinismo, ou seja, o desempenho de predição das séries reais é similar ao desempenho médio de predição das *surrogates*; *Padrão 3 (P3)* – Mostra o percentual de séries que foram excluídas da análise de determinismo por apresentarem suposta não-estacionariedade. A coluna *Sugere Determinismo* mostra o percentual corrigido de séries que apresentam determinismo (**P3** excluída). Pelos resultados apresentados, existe evidência da presença de uma componente determinística na dinâmica das séries de intervalos RR de ratos, e o grau de determinismo parece ser reduzido com a aplicação de bloqueadores autonômicos. . . . . 156
- 5.2 Índice de significância  $p$  da comparação dos índices de VFC entre o grupo *controle* e o grupo *atropina* da população de ratos. Um índice  $p$  menor (marcado) indica que a diferença é mais significativa. Nesta tabela, o código  $s$  representa as séries de intervalos RR, enquanto os demais códigos representam as componentes *wavelet*, a saber:  $a5$  – componente de aproximação (*esboço* do sinal);  $d5$  – componente de menor *detalhe*;  $d4$ ,  $d3$ ,  $d2$ ,  $d1$  – demais componentes de *detalhe*, onde  $d1$  apresenta maior nível de *detalhe*. . . . . 180
- 5.3 Índice de significância  $p$  da comparação dos índices de VFC entre o grupo *controle* e o grupo *atenolol* da população de ratos. Um índice  $p$  menor (marcado) indica que a diferença é mais significativa. Nesta tabela, o código  $s$  representa as séries de intervalos RR, enquanto os demais códigos representam as componentes *wavelet*, a saber:  $a5$  - componente de aproximação (*esboço* do sinal);  $d5$  - componente de menor *detalhe*;  $d4$ ,  $d3$ ,  $d2$ ,  $d1$  - demais componentes de *detalhe*, onde  $d1$  apresenta maior nível de *detalhe*. . . . . 180

- 5.4 Percentual de séries determinísticas (**D**), não-determinísticas (**ND**) e não-estacionárias (**NE**) do banco de dados de curta duração para ratos (*s*) e respectivas componentes *wavelet a5*, *d5*, *d4*, *d3*, *d2* e *d1*. As séries foram classificadas de acordo com os padrões do teste de determinismo: *Padrão 1* – sugere a presença de determinismo nos dados (o índice RMSE dos dados é menor que o índice RMSE médio das respectivas *surrogates*); *Padrão 2* – sugere aleatoriedade nos dados (o desempenho de predição das séries reais é similar ao desempenho médio de predição das *surrogates*); *Padrão 3* – sugere não-estacionariedade. A coluna *Sugere Determinismo* não inclui as séries que se enquadraram no *padrão 3*. . . . . 182
- 5.5 As três primeiras colunas desta tabela apresentam o percentual de janelas determinísticas (**D**), não-determinísticas (**ND**) e supostamente não-estacionárias (**NE**) das seções A e B da série de morte súbita e das séries de controle. As duas últimas colunas apresentam o percentual de janelas determinísticas e não-determinísticas quando as janelas não-estacionárias não participam da análise. . . . . 185
- 5.6 Esta tabela mostra os índices de evolução do determinismo das seções A e B da série de morte súbita e das séries de controle para os gráficos de classificação da dinâmica mostrados nas Figuras 5.22 e 5.23 (tomam-se apenas janelas estacionárias). Estes índices também foram determinados para os gráficos da Figura 5.21 (utiliza-se filtragem de média móvel). Os índices são calculados como a inclinação da reta que interpola os gráficos de barras mostrados nestas figuras. . . . . 191

# Nomenclatura

## Siglas

AIC	Critério de informação de Akaike ( <i>Akaike's Information Criterion</i> )
AR	Auto-regressivo ( <i>Autoregressive</i> )
ARMA	Auto-regressivo de média móvel ( <i>Autoregressive Moving Average</i> )
bpm	batimentos por minuto
convRR	Série de intervalos RR pré-processada pela técnica de convolução com janela retangular
cubicRR	Série de intervalos RR pré-processada pela técnica de interpolação polinomial cúbica
D	Determinístico
DFA	<i>Detrended Fluctuation Analysis</i>
ECG	Eletrocardiograma
EPMQ	Erro de Predição Médio Quadrático
ERR	Razão de redução do erro de predição médio quadrático ( <i>Error Reduction Ratio</i> )
HF	Faixa de frequências altas ( <i>High Frequency Band</i> ) da densidade de potência espectral do sinal de VFC: 0,15 a 1,2Hz para ratos e 0,15 a 0,4Hz para humanos
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
LF	Faixa de frequências baixas ( <i>Low Frequency Band</i> ) da densidade de potência espectral do sinal de VFC: 0,04 a 0,15Hz para ratos e humanos
NARMA	Auto-regressivo de média móvel não-linear ( <i>Nonlinear Autoregressive Moving Average</i> )
NAV	Nódulo atrioventricular
ND	Não-determinístico

NE	Não-estacionário
NN	Intervalos RR normais ( <i>Normal-to-Normal RR intervals</i> ): são aqueles gerados pelo nódulo sinoatrial
NSA	Nódulo sinoatrial (marcapasso natural do coração)
PSD	Densidade de potência espectral ( <i>Power Spectral Density</i> )
QRS	Complexo das ondas Q, R e S do eletrocardiograma; caracteriza a contração do ventrículo cardíaco
RMSE	Raiz quadrada do erro quadrático médio ( <i>Root Mean Square Error</i> )
RR	Intervalo de tempo entre duas ondas R sucessivas do ECG; é um estimador da duração do batimento cardíaco; em itálico, faz referência a uma série de intervalos RR
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
STFT	Transformada de Fourier de curta duração ( <i>Short Time Fourier Transform</i> )
VLF	Faixa de frequências muito baixas ( <i>Very Low Frequency Band</i> ) da densidade de potência espectral do sinal de VFC: 0,003 a 0,04Hz para ratos e humanos
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
ULF	Faixa de frequências ultra baixas ( <i>Ultra Low Frequency Band</i> ) da densidade de potência espectral do sinal de VFC: menor que 0,003Hz para ratos e humanos

## Variáveis

$\alpha$	Índice de correlação do método DFA
$\alpha_1$	Índice de correlação do método DFA
$\alpha_2$	Índice de correlação do método DFA
$\psi(t)$	Função <i>wavelet</i>
$\phi(t)$	Função de escalonamento da transformada <i>wavelet</i>
$\lambda$	Expoente de Lyapunov
$c^j$	Componente de <i>aproximação</i> na escala $j$ da decomposição pela transformada <i>wavelet</i>
$CV$	Coefficiente de variação dos intervalos RR
$d$	Dimensão de um espaço de fase
$d_e$	Dimensão de um espaço de fase reconstruído
$D_0$	Dimensão de Hausdorff
$D_2$	Dimensão de correlação

$d^j$	Componente de <i>detalhe</i> na escala $j$ da decomposição pela transformada <i>wavelet</i>
$e(k)$	Ruído presente no sistema
$EnAp$	Entropia aproximada
$f^j$	<i>Aproximação</i> de uma função decomposta pela transformada <i>wavelet</i> no nível de resolução $j$
$f(\cdot)$	Função não linear
$F(n)$	Flutuações em diferentes escalas calculadas pelo método DFA
$g^j$	<i>Detalhe</i> de uma função decomposta pela transformada <i>wavelet</i> no nível de resolução $j$
$K$	Entropia de Kolmogorov-Sinai
$l$	Grau de não-linearidade de um modelo polinomial NARMA
$M$	Número de termos candidatos de um modelo polinomial NARMA
$N$	Número de dados experimentais
$n_e$	Atraso máximo nos termos de ruído
$n_n$	Número de termos de ruído
$n_p$	Número de termos de processo
$n_y$	Atraso máximo nos termos referentes à saída do sistema
$n_\theta$	Número de parâmetros de um modelo polinomial NARMA
$p$	Índice de significância do teste $t$
$pNN50$	Proporção ou número de intervalos RR normais que são maiores que 50ms
$RMSSD$	Raiz quadrada do valor quadrático médio das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais
$SDANN$	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais de segmentos de 5min
$SDNN$	Desvio padrão dos intervalos RR normais
$SEM$	Erro padrão da média ( <i>Standard Error Mean</i> )
$T_s$	Intervalo de amostragem
$\tau$	Passo de reconstrução
$\mathbf{y}(k)$	Vetor composto pelos valores das variáveis de saída no instante $k$
$\mathbf{y}$	Vetor composto pelos valores medidos da variável de saída
$\hat{y}(k)$	Predição de um passo à frente no instante $k$



$\lambda$	Expoente de Lyapunov
$\Theta$	Vetor de parâmetros a estimar
$\hat{\theta}$	Parâmetro estimado
$\xi(k)$	Resíduo no instante $k$
$\phi$	Valor crítico utilizado para determinar o número de graus de liberdade para o critério AIC

# Capítulo 1

## Introdução

Doenças cardiovasculares sempre tiveram posição de destaque perante a mídia no Brasil e no mundo. Na realidade, trata-se de um problema antigo que aflige um grande número de pessoas. A situação torna-se mais crônica quando as pessoas morrem de doenças cardiovasculares cada vez mais jovens. Quase metade das pessoas que sofrem um infarto agudo do miocárdio tem menos de 65 anos, e destes casos, dez por cento tem menos de 45 anos. De longe, essa é a doença que mais mata no mundo. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), quase 17 milhões de pessoas morreram de distúrbios cardíacos, o que significa que eles já são a principal causa de morte no mundo (30,3%)<sup>1</sup>. “No Brasil, estima-se que os problemas cardíacos tirem 300.000 vidas por ano, uma a cada dois minutos. Considerando-se as causas de morte em todas as idades, a parada cardíaca é mais mortal ainda do que o câncer, a malária ou a tuberculose.”<sup>2</sup>

Felizmente, de acordo com os especialistas, existe uma tendência de melhora, mesmo nos países em desenvolvimento. A consciência da necessidade de uma vida saudável tem contribuído para melhorar o quadro atual. Com o avanço dos métodos de prevenção e dos recursos médicos e farmacológicos, o risco de um infarto tende a diminuir. Entretanto, muito ainda precisa ser feito para retirar os problemas cardiovasculares da primeira posição no *ranking* de responsáveis por óbitos no Brasil e no mundo.

Além dos desenvolvimentos que se observam na área de ciências médicas e biológicas, outras áreas do conhecimento têm trazido contribuições significativas para a melhoria da saúde e da qualidade de vida das pessoas. A Engenharia Biomédica se destaca como um campo relativamente novo que

---

<sup>1</sup>World Health Report, 2000 - <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>

<sup>2</sup>Revista VEJA, ano 32, no. 40, 6/10/99

tem oferecido potencial contribuição ao estudo da fisiologia e patologia de sistemas biológicos e ao desenvolvimento de tecnologia biomédica. Esta área é muito vasta em sua gama de conhecimentos pela sua multidisciplinariedade, apresentando pontos de tangência entre os diversos ramos das Ciências Médicas e Biológicas e Ciências Exatas e Engenharias.

A análise e o processamento de sinais biomédicos é um ramo da Engenharia Biomédica que tem propiciado um grande avanço na pesquisa de procedimentos não-invasivos para o estudo da fisiologia e patologia do sistema cardiovascular. No presente trabalho, um dos sinais a ser amplamente estudado é aquele que representa a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O sinal de VFC é uma série temporal de intervalos sucessivos entre batimentos cardíacos, normalmente caracterizada pela sucessão dos intervalos de tempo entre as ondas R (intervalos RR) do eletrocardiograma (ECG). Este sinal reflete as interrelações entre os diversos sistemas biológicos envolvidos no controle da função cardiovascular, e a sua análise tem se mostrado promissora no estudo da modulação autonômica da atividade cardíaca (Lombardi, 2000; Huikuri et al., 1999; Malik, 1998; Berntson et al., 1997; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Malik e Camm, 1995).

Os intervalos entre batimentos cardíacos apresentam variações que refletem o complexo mecanismo de operação da bomba cardíaca e o relacionamento do sistema cardiovascular com o sistema nervoso autônomo. Na ausência de inervação autonômica, o coração contrai-se numa frequência quase regular, com variações mínimas nos intervalos entre batimentos sucessivos. No organismo intacto, o sistema nervoso autônomo influencia tônica e reflexamente a automaticidade do nódulo sinoatrial, determinando variações na frequência cardíaca. Outras importantes variáveis cardiovasculares também são moduladas pelas atividades simpática e vagal, determinando assim um balanço adequado para a manutenção da homeostase. Considere, por exemplo, a regulação da pressão sangüínea. Quando ocorre queda da pressão arterial, o sistema nervoso simpático atua no sentido de aumentar a atividade cardíaca cronotrópica e inotrópica, dilatar as coronárias, promover a constrição dos vasos sangüíneos periféricos, entre outras reações. Por outro lado, no caso de uma elevação da pressão, o sistema nervoso parassimpático predomina sobre o simpático com o objetivo de reduzir o ritmo cardíaco e promover a vasodilatação.

Durante diferentes situações fisiológicas e patológicas, o sistema nervoso autônomo promove ações compensatórias que adaptam o sistema cardiovascular, mantendo as variáveis circulatórias dentro de seus limites normais

(Hainsworth, 1995; Levy, 1990). Distúrbios no controle autonômico do sistema cardiovascular podem contribuir para a ocorrência de sérios problemas, como o infarto agudo do miocárdio e morte súbita (Franchini, 1998; Persson, 1996; Rothschild et al., 1988).

Uma melhor caracterização da atividade autonômica a nível cardíaco e o estudo de ferramentas adequadas de análise são de grande importância para a fisiologia e clínica médica. A apreciação destes fatos vem propiciando um avanço significativo no desenvolvimento de novas técnicas não-invasivas para o estudo da modulação autonômica sobre a dinâmica cardíaca, por meio de diferentes índices que caracterizam a VFC.

## 1.1 Objetivos

As técnicas clássicas utilizadas no estudo dos processos patofisiológicos associados à VFC derivam, em grande parte, dos sistemas lineares. Entretanto, mais recentemente, métodos derivados da análise de sistemas dinâmicos não-lineares, em especial aqueles originados do caos determinístico, têm tido papel de relevância. Acredita-se que diferentes partes dos sistemas associados à atividade cardíaca contribuem com a presença da dinâmica não-linear. Os principais invariantes do caos determinístico têm sido utilizados como indicadores de condições patológicas do sistema cardiovascular ou na análise da modulação autonômica da atividade cardíaca. Estes indicadores mostram-se promissores, mas ainda não se pode dizer que eles sozinhos possam ser utilizados em aplicações clínicas.

Como em outras áreas e em outros tempos, o surgimento de novas técnicas provoca o aparecimento de uma avalanche de trabalhos e resultados na literatura. É preciso cuidado na utilização dos métodos. Não se pode assumir a presença de caos de baixa dimensão na maioria dos sistemas da natureza. A aplicação da teoria de dinâmica não-linear e caos prevê a existência de determinismo, a presença de não-linearidade e a estacionariedade dos dados, cuja verificação não é tarefa trivial, principalmente quando se trabalha com séries temporais reais. Outro aspecto que deve ser considerado é a interpretação dos resultados, que é mais complexa quando comparada com procedimentos clássicos de processamento de sinais. É, pois, importante verificar se a teoria do caos pode contribuir efetivamente com a análise de séries temporais cardiovasculares.

No presente trabalho, defende-se a hipótese de que os sinais cardiovasculares são oriundos de um sistema dinâmico não-linear e, até certo ponto, determinístico. O primeiro passo é tentar verificar tais hipóteses. Se elas fo-

rem confirmadas, então será possível usar ferramentas originadas na área de sistemas dinâmicos não-lineares e tentar encontrar bases fisiológicas que sustentem a sua aplicação no estudo dos fenômenos cardiovasculares. Seguindo esta mesma linha, espera-se, no futuro, fazer diagnóstico ou pré-diagnóstico auxiliado por índices que quantifiquem características dinâmicas dos sinais usados na monitorização de pacientes. Naturalmente, este é um alvo a médio e longo prazo, mas para alcançar isto de maneira científica, consistente e coerente é necessário investigar, em primeiro lugar, algumas características básicas dos sinais envolvidos.

Um dos principais objetivos do presente trabalho foi pesquisar e desenvolver ferramentas e procedimentos metodológicos adequados para o processamento e análise de sinais em geral, com forte ênfase em sinais de VFC. Tais ferramentas e metodologias foram desenvolvidas a partir de conceitos e técnicas oriundas de duas áreas distintas: identificação de sistemas e sistemas dinâmicos não-lineares.

Os objetivos do presente trabalho podem ser agrupados da seguinte forma:

- Avaliar a presença de determinismo no sinal de variabilidade da frequência cardíaca, sem assumir a presença de dinâmica caótica no sistema. O sinal de VFC apresenta-se como um sinal muito complexo, com forte componente estocástica e espectro amplo sobre uma larga faixa de frequência. Em princípio, não se pode partir da premissa de que a série temporal seja determinística. De fato, divergências na literatura persistem (Kaplan e Glass, 1993; Barahona e Poon, 1996). Portanto, é importante desenvolver metodologias para tentar estabelecer se os dados disponíveis têm características determinísticas ou não.
- Aplicar os procedimentos acima em sinais de VFC e em sinais pré-processados com amostragem uniforme (Guimarães e Santos, 1998). Avaliar os efeitos do pré-processamento sobre as características dinâmicas e sobre os principais índices de VFC. Comparar a dinâmica destes dois sinais sob diferentes manipulações farmacológicas e buscar estabelecer recomendações.
- Verificar como a eventual componente determinística presente na VFC se comporta sob diferentes condições de bloqueio autonômico farmacológico. Conhecendo-se a resposta fisiológica a determinados fármacos e verificando-se as alterações nos índices usados para quantificar as características dinâmicas dos sinais, espera-se encontrar relações entre fenômenos fisiológicos e os sinais em questão.

- Decompor o sinal de VFC em sub-bandas por meio da transformada *wavelet* e avaliar as características dinâmicas discutidas acima. Verificar se os resultados verificados anteriormente com a série inteira são mais significativos quando obtidos com as componentes *wavelet*.

Com o atendimento dos objetivos acima, espera-se que as informações obtidas possam esclarecer questões controversas e fornecer mais subsídios para que as novas técnicas de análise de sinais não-lineares possam ser efetivamente aplicadas na soluções de problemas fisiopatológicos do sistema cardiovascular. Além disso, pretende-se, a médio prazo, criar condições para o estabelecimento de recomendações para o uso de sinais e suas diversas decomposições na avaliação de condições e situações de origem fisiológica, principalmente quando se usam técnicas derivadas dos sistemas dinâmicos não-lineares. Acredita-se, portanto, que a definição de um conjunto de ferramentas adequadas e de procedimentos e metodologias consistentes e devidamente validadas, será uma contribuição importante na direção de se fazer um pré-diagnóstico baseado em sinais.

## 1.2 Motivação

As complexas variações da frequência cardíaca e de outras variáveis cardiovasculares têm atraído a atenção de inúmeros pesquisadores, já que tais sinais capturam importantes informações sobre os mecanismos de controle fisiológico da atividade cardíaca. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) já se estabeleceu como provedora de indicadores de diferentes condições fisiopatológicas que podem afligir o sistema cardiovascular e sistemas associados, apesar das tímidas aplicações na clínica médica. É um campo vasto para pesquisa, já que poucos índices de VFC se firmaram na clínica médica. Muito ainda precisa ser elucidado sobre as informações que o sinal de VFC registra sobre as interações entre o sistema cardiovascular e o sistema nervoso autônomo.

As pesquisas sobre as interações entre as funções autonômicas e cardiovasculares, por meio da análise da VFC e de outras variáveis circulatórias, podem ser agrupadas da seguinte forma:

- A VFC e a função autonômica na fisiologia cardiovascular;
- A VFC e a função e disfunção autonômica na patologia cardiovascular;
- A VFC e as aplicações clínicas.

Estes três grupos caracterizam os esforços que têm sido envidados nestas duas últimas décadas na busca de contribuições para a área.

### 1.2.1 A VFC e a Função Autonômica na Fisiologia Cardiovascular

O sistema nervoso autônomo exerce crítico papel no controle da função cardiovascular, influenciando as propriedades eletrofisiológicas e contráteis do coração e diversas variáveis hemodinâmicas. Assim, estreita relação fisiológica existe entre o estado das atividades simpática e vagal e a atividade cardíaca, refletindo-se, de alguma forma, na presença de variabilidade do marcapasso cardíaco.

A VFC surge já na vida intra-uterina e é considerada como indicativo de um desenvolvimento fetal adequado. A literatura apresenta ampla discussão sobre o desenvolvimento fetal e a VFC, com resultados que são obtidos com a aplicação de métodos clássicos de análise baseados em índices estatísticos e espectrais. Uma boa revisão pode ser encontrada em (Hirsch et al., 1995). Estudos mais recentes sugerem que o marcapasso cardíaco do feto normal torna-se mais complexo com a evolução da gestação, apresentando aumento crescente de dinâmica não-linear (Van Leeuwen et al., 1999; Groome et al., 1999; Papadimitriou e Bezerianos, 1999; Mooney et al., 1998; di Renzo et al., 1996; Chaffin et al., 1991). Parece consenso que o marcapasso cardíaco apresenta não-linearidades, e que estas se manifestam antes mesmo do nascimento. A evolução desta dinâmica pode estar associada à maturação do sistema nervoso autônomo, entre outros fatores determinantes da VFC. A aplicação de técnicas de análise de sinais não-lineares neste campo é recente. Juntamente com as técnicas de análise clássicas derivadas de sistemas lineares e de sistemas estocásticos, elas parecem promissoras no estudo do desenvolvimento dos mecanismos de controle fisiológicos e na identificação de condições patológicas.

Os recém-nascidos apresentam elevado grau de desenvolvimento e maturação dos sistemas de controle fisiológicos. É de se esperar que recém-nascidos normais apresentem índices de variabilidade marcantes. Desvios deste padrão podem indicar patologias ou dificuldades associadas ao nascimento prematuro (Griffin e Moorman, 2001; Sugihara et al., 1996; Van Ravenswaaij-Arts et al., 1994; Cabal et al., 1980). Sugihara et al. (1996) encontraram fortes indícios de não-linearidades presentes no marcapasso cardíaco em recém-nascidos com idade gestacional normal (maior que 35 semanas), contrastando com o grau de complexidade mais baixo nos sinais de frequência cardíaca de pré-maturos (gestação menor que 27 semanas). Os últimos anos têm sido palco de mui-

tos trabalhos envolvendo a utilização de invariantes de sistemas dinâmicos não-lineares no estudo do controle autonômico do marcapasso cardíaco em recém-nascidos, e os resultados demonstram mais uma vez o otimismo em relação a aplicação de tais técnicas (Patzak, 1999; Nelson et al., 1998; Mrowka et al., 1996; Allen et al., 1995).

Com o avanço da idade, a VFC vai se alterando. De uma maneira geral e para indivíduos normais, as crianças e os jovens apresentam índices muito próximos. Por outro lado, o adulto e o idoso começam a mostrar um aumento da regularidade do marcapasso cardíaco, sendo este mais acentuado no idoso (Pikkujamsa et al., 1999; Sakata et al., 1999; Otsuka et al., 1997; Odemuyiwa, 1995a). É interessante notar que a variabilidade da frequência cardíaca já chegou a ser cogitada como um parâmetro para a estimação da idade cardíaca (Giuliani et al., 1998). O processo de envelhecimento ainda é desconhecido, como também são desconhecidos os fatores que determinam a redução da complexidade da atividade cardíaca. Eles certamente estão associados às alterações dos diversos parâmetros de controle da complexa rede neuro-humoral associada ao sistema cardiovascular. O estudo do sinal de VFC pode eventualmente ajudar no esclarecimento destas questões.

Além das variações temporais associadas com a idade, o sinal de VFC apresenta variações circadianas e ultradianas (Mathias e Alam, 1995). Estudos recentes buscam investigar a hipótese de que o ritmo circadiano esteja associado a uma componente com dinâmica caótica determinística com período aproximado de 24 horas (Yeragani et al., 1998; Curione et al., 1998). Os ritmos ultradianos parecem contribuir com componentes de frequências muito baixas no espectro de potências do sinal de VFC. Entretanto, essa faixa de frequência ainda não está bem explicada (Persson, 1997).

Os exemplos apresentados acima buscam demonstrar o rol de fenômenos biológicos associados à modulação autonômica da atividade cardíaca que pode ser estudado. O sistema cardiovascular e a sua interrelação com o sistema autonômico produzem uma dinâmica rica em componentes periódicos e aperiódicos muito complexos. A VFC contém, sem dúvida nenhuma, informações importantes sobre esta dinâmica (Malik, 1998; Wagner e Persson, 1998; Persson, 1997; Malik e Camm, 1995). Não obstante este fato, mais investigação é necessária para se conhecer melhor as interrelações entre as diversas dinâmicas encontradas neste sinal e a fisiologia dos sistemas biológicos associados. Pouco se conhece sobre as fontes que determinam as mudanças na dinâmica do sinal de VFC (Malik, 1998; Kanters et al., 1997; Swynghedauw, 1996).

Os estudos sobre a modulação autonômica da atividade cardíaca por inter-



médio da análise da VFC geralmente envolvem manipulações farmacológicas (Silke et al., 1999; Silke e Riddell, 1998; Tulppo et al., 1998; Swynghedauw et al., 1997) ou manobras fisiológicas (Kagiyama et al., 1999; Suder et al., 1998; Kanters et al., 1997; Andresen et al., 1995; Goldberger et al., 1994). Os reflexos esperados são pesquisados no sinal de variabilidade e as possíveis associações são registradas. Desta forma, buscam-se as informações fisiológicas embutidas no sinal sob análise. Diferentes dinâmicas também são pesquisadas em indivíduos saudáveis e em condições fisiológicas normais (Storella et al., 1998; Braun et al., 1998; Chon et al., 1997; Wagner e Persson, 1996; Voss et al., 1995). A maioria dos trabalhos trata o sinal de VFC como um todo, sem a preocupação com o processamento de componentes oriundos de algum processo de decomposição de sinais. Recentemente, Celka et al. (1996) e Vetter et al. (1998b) decompueram o sinal de VFC por meio da transformada wavelet para auxiliá-los na modelagem multivariável da atividade cardíaca. Os resultados demonstraram que os componentes obtidos tinham relações mais simples com os ramos de controle do sistema cardiovascular. Outras técnicas de decomposição poderiam ser utilizadas no sentido de facilitar a interpretação dos resultados gerados por diferentes métodos de análise e no sentido de permitir uma compreensão melhor da fisiologia envolvendo os sistemas cardiovascular e autonômico (Vetter et al., 1998a,c).

### 1.2.2 A VFC e a Função e Disfunção Autonômica na Patologia Cardiovascular

A maior dificuldade para se avaliar a participação do sistema nervoso autônomo na fisiopatogênese das doenças cardiovasculares é a ausência de métodos de fácil aplicação para detectar e quantificar a atividade do simpático e do parassimpático. Além disso, as técnicas disponíveis são todas sujeitas a erros ou restrições que limitam seu uso. Em várias situações, contudo, mais de uma técnica pode ser utilizada simultaneamente, o que permite conclusões mais seguras sobre a atividade autonômica (Franchini, 1998).

A análise da VFC tem sido recentemente indicada como uma poderosa ferramenta na identificação dos pacientes de alto risco com história de infarto do miocárdio (Malik, 1998; Wagner e Persson, 1998; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). A maioria dos pacientes que sobrevivem a um infarto agudo do miocárdio recuperam-se bem, mas alguns desenvolvem angina recorrente, um novo infarto, ou arritmias ventriculares que geralmente levam a morte súbita. Um dos primeiros estudos a relacionar a VFC com a ocorrência de morte súbita foi realizado por Wolf et al. (1978). Por meio da

análise de séries temporais de 30 intervalos RR consecutivos do ECG, eles observaram uma variância relativamente pequena para os pacientes de alto risco. No final da década de 80, alguns estudos confirmaram o valor preditivo dos índices do domínio do tempo para a mortalidade após o infarto do miocárdio (Kleiger et al., 1987; Malik et al., 1989b). Outros trabalhos mostraram uma redução dos índices do domínio da frequência (Bigger et al., 1989; Pipilis et al., 1991; Bigger et al., 1992). Vários outros trabalhos da literatura, envolvendo inclusive índices mais modernos derivados de sistemas dinâmicos não-lineares, demonstraram que a probabilidade de ocorrência de eventos arrítmicos e morte súbita é exacerbada para pacientes com maior regularidade dos ritmos cardiovasculares (Mäkikallio et al., 1999; Voss et al., 1998; Lombardi et al., 1996; Copie et al., 1996; Voss et al., 1995; Lombardi e Sandrone, 1995; Bosner e Kleiger, 1995; Fei e Malik, 1995; Vanoli et al., 1995; Odemuyiwa, 1995b; Camm e Fei, 1995; Malik e Camm, 1995). Desta forma, é de grande importância determinar índices que quantifiquem o risco de distúrbios cardíacos numa população de pacientes infartados. Sob este aspecto, o estudo da VFC promete ser útil.

A VFC tem sido também estudada na insuficiência cardíaca. É sabido que o simpático contribui decisivamente para a adaptação circulatória nos diversos estágios da insuficiência cardíaca (Packer, 1992). A hiperatividade simpática na insuficiência cardíaca congestiva foi demonstrada pela alteração de diferentes índices do sinal de VFC e pressão arterial (Ho et al., 1997; Poon e Merrill, 1997; Casolo, 1995; Woo et al., 1992; Casolo et al., 1991).

O estudo da VFC tem sido também usado na investigação de outros estados patológicos do sistema cardiovascular, como na hipertensão (Kagiyama et al., 1999; Huikuri et al., 1996b; Parati et al., 1995a), na avaliação da reinnervação em pacientes transplantados (Frey et al., 1998; Khadra et al., 1997; Meyer et al., 1996; Yambe et al., 1996; Saul e Bernardi, 1995), entre outros (Toweill e Goldstein, 1998; Goldstein e Buchman, 1998; Hogue et al., 1998; Kautzner, 1995).

É importante notar que a VFC tem se mostrado promissora no estudo de doenças do sistema cardiovascular com origem em outros sistemas. Um exemplo importante é o *diabetes mellitus*. Esta doença provoca neuropatias autonômicas graves que podem se refletir num controle neural inadequado da atividade cardíaca. Como a VFC tem um forte componente derivado do sistema nervoso autônomo, algumas seqüelas associadas ao *diabetes* podem ser avaliadas por intermédio da análise dos sinais do marcapasso cardíaco (Mestivier et al., 1997; Bellavere, 1995; Freeman et al., 1991; Pagani et al., 1988a).

A doença de Chagas é outro exemplo importante, principalmente para o Brasil e demais países da América Latina (Ribeiro e Rocha, 1998). O miocárdio do paciente é afetado por infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, podendo apresentar anormalidades cardiovasculares significativas, como arritmias, insuficiência cardíaca e até a morte súbita. A análise da VFC parece ser um método promissor para permitir o reconhecimento de pacientes de risco, passíveis de intervenções terapêuticas (Ribeiro et al., 2001; Ribeiro, 1996; Ribeiro et al., 1996; Guzzetti et al., 1990, 1991). Outras doenças são reportadas por Kautzner (1995).

Os distúrbios do sono e o estudo de suas fases também têm sido abordados sob a óptica da VFC. Disfunções autonômicas tem sido avaliadas por meio da análise do balanço simpático-vagal durante o sono (Otzenberger et al., 1998; Pivik et al., 1996; Patzak, 1995).

### 1.2.3 A VFC e as Aplicações Clínicas

Mesmo considerando o grande o interesse pela VFC e os inúmeros estudos que investigam diferentes condições clínicas associadas a doenças cardiovasculares, as aplicações clínicas ainda são bastante limitadas. Atualmente, a VFC pode ser usada como preditor de risco de morte súbita após infarto agudo do miocárdio e na sinalização prematura de neuropatia diabética. Trabalhos mais recentes também demonstram possíveis aplicações no estudo da reinervação autonômica em pacientes transplantados (Malik, 1998; Wagner e Persson, 1998).

Nestas aplicações clínicas, as recomendações e padrões atuais apontam para o uso de técnicas do domínio do tempo e do domínio da frequência para a caracterização da VFC. Existem equipamentos médicos que já fazem uso destes índices, tais como sistemas Holter<sup>3</sup> e outros dispositivos (Malik e Camm, 1995).

Uma revisão sobre este assunto e, principalmente, sobre as recomendações aplicáveis pode ser encontrada em (Berntson et al., 1997; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). É de se notar que muito ainda precisa ser feito para que a comunidade médica use regularmente a VFC como instrumento de auxílio na clínica médica (Lombardi, 2000; Malik, 1998).

---

<sup>3</sup><http://www.sercomtel.com.br/nechar/bol2.htm>

### 1.3 Organização do Trabalho

O capítulo 2 deste trabalho apresenta os conceitos fundamentais associados à modulação autonômica da atividade cardíaca, enfatizando a fisiogênese da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O capítulo 3 discute as técnicas clássicas e as técnicas modernas derivadas de sistemas dinâmicos não-lineares usados na caracterização da VFC. Exemplos de aplicação destas técnicas no estudo da variabilidade do marcapasso cardíaco são abordados à medida que os principais índices de VFC são apresentados. O Capítulo 4, Materiais e Métodos, apresenta os procedimentos para a criação dos bancos de dados de séries de intervalos RR que foram utilizados neste trabalho e a metodologia usada para o seu processamento. Os resultados são apresentados no Capítulo 5, e estes são discutidos no Capítulo 6 dentro do contexto deste trabalho e perante resultados da literatura. Finalmente, o Capítulo 7 apresenta as conclusões.



## Capítulo 2

# Fisiologia da Variabilidade da Frequência Cardíaca

O sistema cardiovascular faz parte de um fascinante conjunto de sistemas que mantém o corpo humano em funcionamento. O homem nasce, cresce, envelhece e morre devido a complexos processos bioquímicos que ocorrem em microscópicas estruturas do ser vivo: as células. As inúmeras e diferentes células que constituem os tecidos do organismo necessitam de um ambiente favorável para exercerem as suas funções biológicas. Neste sentido, o sistema cardiovascular tem um papel fundamental na manutenção da vida. Cabe ao coração impulsionar quantidade suficiente de sangue para a aorta, a fim de manter neste local uma pressão sangüínea em nível suficiente para garantir fluxo adequado de sangue a todos os tecidos. De forma semelhante, o coração propulsiona o sangue para os pulmões para que ocorram as trocas gasosas. O sangue circulante transporta o oxigênio e os nutrientes essenciais para a manutenção da vida das células, e, ao mesmo tempo, leva os catabólitos aos órgãos responsáveis por sua eliminação. Todo esse processo é regulado por mecanismos muito complexos que se encarregam de manter a homeostase (Aires, 1999).

Desde os tempos de Hipócrates, os estudiosos têm apreciado a natureza dos batimentos cardíacos, possivelmente por serem facilmente mensuráveis por técnicas não-invasivas. Variações na frequência cardíaca e na pressão arterial foram descritas há alguns séculos atrás. Hales (1933) notou que flutuações do ritmo cardíaco acompanhavam a frequência respiratória (confirmadas por Ludwig, em 1847, e por Hering, posteriormente em 1869). Em 1876, Mayer observou a presença de ondas de frequência inferior à respiratória (0,05Hz) no sinal de pressão arterial. Hoje essas ondas são conhecidas respectivamente

como *ondas de Hering* e *ondas de Mayer*.

Diversos fatores determinam a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e a sua análise mostra-se promissora no desenvolvimento de novas técnicas não-invasivas para o estudo dos processos regulatórios envolvidos na função do sistema cardiovascular (Lombardi, 2000; Malik, 1998; Hainsworth, 1995; Malik e Camm, 1995, 1993; Lindqvist, 1990). Este capítulo tem por objetivo abordar a fisiologia cardiovascular e os mecanismos que determinam a VFC.

## 2.1 Cardiodinâmica

A dinâmica do sistema cardiovascular envolve inúmeras variáveis, e, dentre elas, destacam-se aquelas que expressam a essência da atividade cardiovascular. As relações entre estas variáveis são apresentadas na Figura 2.1 e podem ser resumidas como:

1. O fluxo sanguíneo ( $F$ ) pelos capilares, que supre as necessidades das células, depende da diferença entre a pressão arterial sistêmica e a pressão venosa ( $\Delta P$ ) e da resistência ao fluxo ( $R$ ). Essa resistência vascular ao fluxo depende do diâmetro interno das arteríolas e dos esfíncteres pré-capilares (tônus vasomotor tecidual).
2. A pressão arterial sistêmica (admitindo-se que a pressão venosa central seja nula) é o produto do débito cardíaco pela soma dos efeitos de todos os vasos periféricos de resistência, isto é, a resistência periférica total. Essas relações são análogas à lei de Ohm para circuitos elétricos.
3. O débito cardíaco é o volume de sangue bombeado pelo coração a cada minuto, sendo igual ao produto do volume de cada batimento (volume sistólico) pela frequência cardíaca.
4. O volume sistólico é a diferença entre o volume de sangue presente no coração no início da sístole (volume diastólico final) e a quantidade de sangue que resta nos ventrículos quando as válvulas se fecham ao término da sístole (volume sistólico final).

A perfusão tecidual apropriada é garantida pela manutenção da pressão arterial sistêmica em níveis adequados. Esta, por sua vez, é gerada pela atividade cardíaca e vascular, que dependem, primariamente, de quatro fatores: (1) resistência periférica ao fluxo sanguíneo, determinada pelo tônus vasomotor tecidual; (2) frequência cardíaca; (3) volume diastólico final; e (4) volume sistólico final. Esses fatores estão intimamente relacionados. Alguns

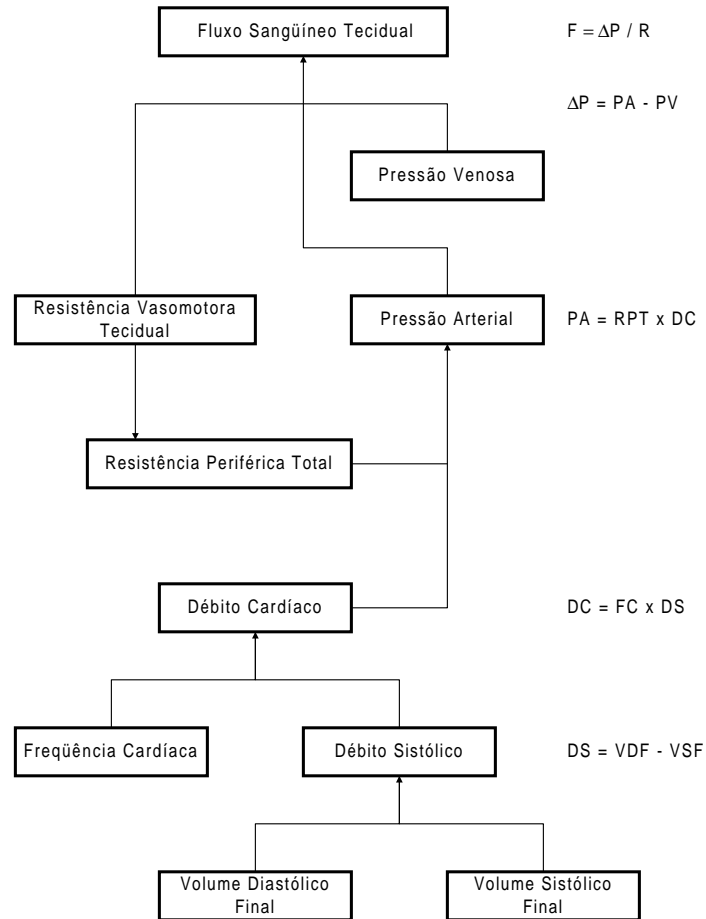


Figura 2.1: Dinâmica do sistema cardiovascular, mostrando as relações que determinam o fluxo sangüíneo tecidual, a pressão sangüínea, o débito cardíaco e o volume sistólico (Selkurt, 1986).



são intrínsecos, dependendo das características físicas do músculo cardíaco e da vascularização, como, por exemplo, a lei de Frank-Starling a ser abordada adiante. Outras interrelações são influenciadas por fatores extrínsecos ao tecido, como, por exemplo, influências neurais e hormonais, tais como as do reflexo pressorreceptor, atuando sobre todas as quatro variáveis, por meio do sistema nervoso autônomo. No indivíduo normal, os ajustes finos da função cardiovascular são proporcionados por meio da atividade neural.

Os quatro fatores que determinam o débito cardíaco e a pressão arterial serão sumariamente estudados nesta seção. Os mecanismos de regulação neural e humoral serão discutidos na próxima seção. Maiores detalhes podem ser obtidos em (Aires, 1999; Berne e Levy, 1998; Ganong, 1997).

### 2.1.1 Freqüência Cardíaca

Em adultos normais, a freqüência cardíaca média em repouso é de cerca de 70 batimentos por minuto (bpm), sendo mais alta em crianças. Durante o sono, a freqüência cardíaca diminui de 10 a 20bpm, mas durante o exercício ou o estresse, ela pode se acelerar até freqüências superiores a 100bpm, podendo atingir 200bpm em um adulto jovem. O coração do atleta treinado, em repouso, bate cerca de 50 vezes por minuto. A freqüência cardíaca intrínseca obtida com o bloqueio total das influências do sistema nervoso autônomo sobre o coração é de cerca de 110bpm. A freqüência cardíaca é muito variável, visto que se trata de fator que se altera rapidamente para a manutenção da homeostase cardiovascular (Appel et al., 1989). A freqüência cardíaca é, primariamente, modificada pelo sistema nervoso autônomo, como será visto ainda neste capítulo.

A freqüência cardíaca tem um papel importante no controle do débito cardíaco. Está claro que se o volume sistólico for mantido constante, o aumento da freqüência cardíaca provoca um aumento diretamente proporcional do débito cardíaco. Entretanto, com o aumento da freqüência cardíaca, o intervalo entre os batimentos diminui e, portanto, o tempo de enchimento e o volume diastólico final diminuem. A menos que o volume sistólico final diminua proporcionalmente à redução do volume diastólico final, haverá uma redução conseqüente do volume sistólico. Na realidade, em presença de freqüências cardíacas elevadas ou de coração desnervado ou isolado, o volume sistólico final não diminui proporcionalmente à queda do volume diastólico final, resultando em volume sistólico menor. Sem o controle do sistema nervoso autônomo (SNA), o desempenho cardíaco atinge seu nível máximo em freqüências cardíacas moderadas. Qualquer elevação adicional da freqüência cardíaca limita seriamente o tempo de enchimento e provoca redução acentu-

ada do débito cardíaco. Durante exercício intenso, os mecanismos mediados primariamente pela divisão simpática do SNA atuam no sentido de manter o volume sistólico em nível constante ou, inclusive, de aumentá-lo por intermédio do aumento da contratilidade miocárdica e mediante a elevação da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Por conseguinte, no indivíduo normal, o débito cardíaco tende a aumentar proporcionalmente à elevação da frequência cardíaca. Todavia, o aumento da frequência cardíaca não significa necessariamente que o débito cardíaco esteja elevado, pois o volume sistólico pode estar reduzido.

À medida que a frequência cardíaca aumenta, pela ação do simpático, a duração da diástole diminui, proporcionalmente, mais do que a da sístole. Em repouso, o tempo de enchimento diastólico é responsável por cerca de 50% do ciclo; entretanto, com a duplicação da frequência cardíaca para 150bpm, o tempo diastólico é responsável por apenas cerca de 30% do ciclo. Um aspecto mais importante é que o tempo real disponível é reduzido de cerca de 0,4s para aproximadamente 0,1s, representando uma diminuição para 25% do valor de repouso. Com frequências cardíacas mais elevadas, o tempo de enchimento é ainda mais afetado, indicando a necessidade de mecanismos poderosos para manter o volume sistólico.

As alterações da frequência cardíaca ocorrem devido a diversos fatores. Por exemplo, o aumento do metabolismo do organismo (como nos estados febris) atua no sentido de estimular a frequência cardíaca. A elevação de 1°C na temperatura corporal causa aumento na frequência cardíaca de cerca de 12 a 20bpm. Em geral, a frequência cardíaca está intimamente associada à intensidade metabólica total. Qualquer resposta do organismo que necessite de suprimento aumentado de oxigênio requer, via de regra, aumento da frequência cardíaca. Como exemplos, pode-se citar o exercício e a digestão. O ato de permanecer em pé também provoca aumento da frequência cardíaca, como parte do mecanismo homeostático para manutenção da pressão sanguínea adequada.

### **2.1.2 Volume Diastólico Final**

O enchimento adequado do coração é determinado pelo tempo de enchimento, pela pressão efetiva de enchimento, pela distensibilidade do ventrículo e pela contração atrial. O tempo de enchimento depende da frequência cardíaca, como foi discutido acima.

A pressão efetiva de enchimento refere-se ao gradiente de pressão entre o interior dos ventrículos e a pressão externa. Esse gradiente de pressão depende do volume sanguíneo, do tônus dos vasos de capacitância e do gradiente

do retorno venoso, visto que tais fatores influenciam a pressão atrial direita (venosa central) e a pressão no interior do ventrículo direito durante a diástole. A pressão intratorácica por fora do coração também constitui fator que influencia a pressão transmural de enchimento. Um aumento da pressão venosa central ou pressão torácica mais negativa causam elevação da pressão transmural e facilitam o enchimento.

A contração atrial também contribui para o enchimento ventricular. Ela torna-se especialmente importante com frequências cardíacas elevadas, quando o tempo de diástole é limitado. Além disso, a contração atrial ocasiona diminuição da regurgitação, ao auxiliar o fechamento das válvulas atrioventriculares. A falta de contração atrial efetiva, como a que ocorre na fibrilação atrial, não compromete a vida, mas limita o esforço.

Hemorragia ou perda do tônus venomotor (com conseqüente dilatação das veias) provocam redução grave do débito cardíaco devido à queda na pressão de enchimento. Normalmente, os mecanismos homeostáticos compensam as perdas moderadas do volume sangüíneo, que tendem a diminuir o volume diastólico final. Esses mecanismos incluem o aumento da contratilidade cardíaca e a elevação do tônus venomotor. Entretanto, na ausência dos mecanismos compensadores, os efeitos da redução da pressão de enchimento tornam-se muito importantes.

A distensibilidade miocárdica apresenta características não-lineares ao se analisar sua curva de estiramento-tensão. À medida que o ventrículo se enche, suas fibras elásticas tornam-se menos distensíveis. A distensibilidade miocárdica não parece ser significativamente modificada pela atividade neural. Todavia, apresenta-se diminuída em corações hipertrofiados ou isquêmicos, que são mais rígidos.

### **2.1.3 Mecanismo de Frank-Starling**

Se o músculo cardíaco for distendido, desenvolve maior tensão de contração quando excitado. Starling afirmou em 1914: “A lei do coração é, portanto, a mesma dos músculos esqueléticos, ou seja, a energia mecânica liberada durante a passagem da fase de repouso para o estado de contração depende do comprimento das fibras musculares.” O vigor da contração constitui uma função do comprimento da fibra muscular. Em outras palavras, o volume sistólico tende a ser diretamente proporcional ao enchimento diastólico, isto é, o ventrículo tende a ejetar qualquer volume existente em seu interior. Isto indica que o desempenho do coração é também regulado por mecanismo eficaz intrínseco ao coração (auto-regulação), que não são de origem neural ou hormonal.

A Figura 2.2 ilustra a operação do mecanismo de Frank-Starling em termos de volume diastólico final e pressão ventricular máxima durante a contração subsequente. O efeito produzido pela elevação da pressão de enchimento é aumentar o volume diastólico final e, presumivelmente, o comprimento das fibras ventriculares. O volume diastólico final pode ser aumentado em aproximadamente 30ml, e quanto maior este for, maior será a pressão sistólica desenvolvida quando o ventrículo se contrai. Se o volume diastólico final supera esse valor, esta relação deixa de valer e as pressões sistólicas caem, à medida que o volume diastólico segue crescendo. Essas curvas demonstram uma relação direta entre comprimento de fibras ao fim da diástole e força de contração, até um certo limite, além do qual o ventrículo torna-se super-distendido.

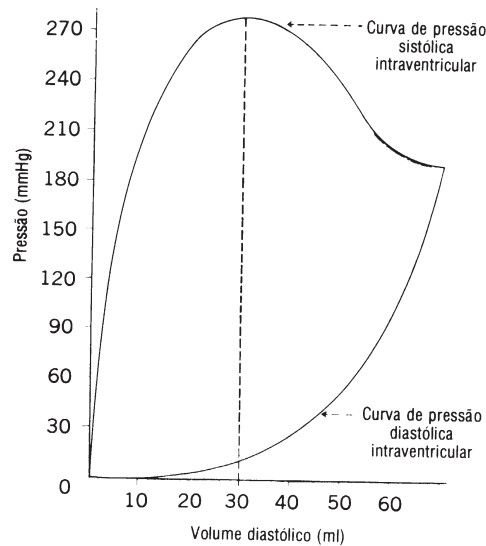


Figura 2.2: Diagrama da relação entre volume diastólico final e pressões intraventriculares estimados para um coração isolado de cão (Mountcastle, 1978).

O mecanismo de Frank-Starling constitui-se num mecanismo importante no indivíduo normal, para equilibrar os volumes sistólicos dos ventrículos direito e esquerdo. Por exemplo, se o ventrículo direito bombeia mais sangue do que o esquerdo, a diferença acumula-se nos pulmões, atuando para aumentar as pressões venosa pulmonar e diastólica ventricular esquerda, e, por conseguinte, eleva o enchimento do ventrículo esquerdo. Pela lei de Starling, o volume sistólico esquerdo aumenta, restaurando assim o equilíbrio. A re-

lação de Frank-Starling é de grande valia como mecanismo de defesa contra a insuficiência cardíaca, visto que o aumento da pressão de enchimento atua, dentro de certos limites, para manter o débito cardíaco.

#### 2.1.4 Volume Sistólico Final e Contratilidade Miocárdica

O volume sistólico final é o volume de sangue que fica no coração ao término da sístole, quando as válvulas semilunares se fecham. Os fatores primários que determinam o valor do volume sistólico final são a pressão contra a qual o ventrículo está bombeando e a intensidade da contração das fibras miocárdicas.

Para que o coração possa bombear contra pressão mais alta que a pressão sangüínea externa nas válvulas semilunares, a tensão das fibras miocárdicas deve ser maior. Com o aumento da tensão, a velocidade de contração diminui. Em conseqüência, ocorrerá menor encurtamento durante o tempo de ativação, e a sístole terminará com volume superior ao anterior. O volume sistólico diminui, a não ser que a contratilidade do miocárdio seja aumentada, a fim de manter a velocidade da contração nas condições de tensão e pressões mais altas. Portanto, o aumento da pressão arterial (pós-carga) tende a reduzir o débito cardíaco. Inversamente, a redução da pressão sistêmica resulta em diminuição do volume sistólico final e, por conseguinte, em aumento do volume sistólico.

A contratilidade miocárdica é uma medida do desempenho do coração para valores determinados da pré-carga (comprimento pré-sistólico da fibras) e pós-carga. A contratilidade miocárdica aumenta acentuadamente durante o exercício, como resultado das influências neurais sobre o coração e da liberação de catecolaminas circulantes (hormônios).

Variações da contratilidade cardíaca podem ser induzidas pela frequência cardíaca. O aumento progressivo da contratilidade miocárdica, provocado por alteração da frequência cardíaca, é conhecido como *fenômeno da escada*, ou *Trepppe*. A potenciação pós-extra-sistólica constitui um outro mecanismo de alteração da contratilidade cardíaca em função da alteração da frequência cardíaca. Quando os ventrículos se contraem prematuramente, a extra-sístole é por si só fraca. Por outro lado, o batimento seguinte, que, geralmente, ocorre com um certo retardo, é muito forte. No sistema circulatório intacto, esse comportamento pode ser atribuído, em parte, ao mecanismo de Frank-Starling. Para muitos batimentos prematuros, o tempo disponível para o enchimento ventricular não é adequado, e isso pode ser o principal responsável pela contração fraca. Assim também, o enchimento aumentado associado à pausa subsequente pode explicar, em grande parte, a vigorosa contração pós-

extra-sistólica.

Embora o coração possua mecanismos intrínsecos eficazes de regulação, há vários mecanismos extrínsecos importantes para a regulação da contratilidade miocárdica. Em muitas condições naturais, os mecanismos extrínsecos dominam os mecanismos intrínsecos. Os fatores regulatórios extrínsecos podem ser subdivididos em componentes nervoso e humoral, e serão discutidos na próxima seção.

### 2.1.5 Tônus Vasomotor

Como no coração, o tônus vascular está também sob controle do sistema nervoso autônomo, além do controle local (Berne e Levy, 1998; Gonzalez-Fernandez e Ermentrout, 1994; Bernardi et al., 1996). A importância relativa desses dois mecanismos de controle não é a mesma em todos os tecidos. Em algumas áreas do corpo, como na pele e nas regiões esplânicas, predomina a regulação neural do tônus vascular e conseqüente regulação do fluxo sanguíneo, enquanto que em outras partes, como no coração e no cérebro, que são estruturas vitais com tolerância muito limitada à redução do suprimento sanguíneo, os mecanismos intrínsecos de regulação do tônus são dominantes. Por exemplo, durante hemorragia aguda, a ação vasoconstritora tem efeitos desprezíveis sobre os vasos de resistência cardíacos e cerebrais, mas contrai muito os vasos sanguíneos cutâneos, renais e esplânicos. O duplo controle dos vasos periféricos por mecanismos intrínsecos e extrínsecos constitui um complexo sistema de regulação vascular. Esse sistema possibilita ao organismo dirigir o fluxo sanguíneo às áreas em que ele é mais necessário e desviá-lo de áreas nas quais ele é menos necessário. Em alguns tecidos, a potência relativa dos mecanismos extrínsecos e intrínsecos é constante. Em outros tecidos, porém, a proporção é variável, dependendo do estado de atividade daquele tecido.

## 2.2 Regulação da Frequência Cardíaca

O fluxo de sangue através do tecido deve ser adequado para que este receba o oxigênio e os nutrientes indispensáveis ao metabolismo e tenha também os seus produtos de degradação removidos. Esse fluxo através de cada órgão é regulado, em parte, por mecanismos locais e, em parte, por mecanismos centrais que alteram a resistência vascular ao fluxo sanguíneo, de acordo com as necessidades teciduais. Para que o sistema seja eficaz, a pressão arterial sistêmica deve ser mantida razoavelmente constante por mecanismos homeostáticos. Com a pressão sanguínea constante, o fluxo de sangue através de um

órgão ou tecido é inversamente relacionado à sua resistência vascular. A fim de manter a pressão sangüínea sistêmica constante, à medida que aumenta o fluxo de sangue através de um tecido, o débito cardíaco deve aumentar, ou o fluxo sangüíneo, por alguma outra região do organismo, deve ser reduzido.

Embora o sistema cardiovascular possa funcionar sem a interferência do sistema nervoso autônomo, sua atuação ótima (por exemplo, durante o estresse) só é possível pela modulação e estimulação neurogênica do coração e da musculatura lisa vascular, por meio do sistema nervoso autônomo, como parte de um sistema de controle. Os efetores do controle do sistema cardiovascular dependem, em grande parte, do vigor da contração do músculo cardíaco e do nível de atividade dos músculos lisos das artérias e veias.

O complexo mecanismo de operação do sistema cardiovascular e sua interação com outros sistemas do organismo para a manutenção da homeostase vão determinar as variações da frequência cardíaca. Estas variações dependem de reflexos intrínsecos ao funcionamento da bomba cardíaca, do controle exercido pelo sistema nervoso autônomo, do sistema endócrino e outros reflexos.

### **2.2.1 Controle Intrínseco da Bomba Cardíaca**

A capacidade de dar início a um batimento cardíaco é inerente ao miocárdio. Em condições adequadas, o coração continua a bater por algum tempo, mesmo após ser totalmente removido do corpo (Aires, 1999; Berne e Levy, 1998).

A excitação natural do coração, denominada automatismo cardíaco, tem origem em células cardíacas especiais que formam o sistema de condução, não obstante outras células automáticas do miocárdio poderem assumir a atividade de marcapasso em situações anormais. As estruturas que compõem o sistema de condução do coração são o nódulo sinoatrial (NSA), o nódulo atrioventricular (NAV), o feixe atrioventricular, o feixe de His com seus ramos e o sistema de Purkinje. As várias partes do sistema de condução são capazes de iniciar a contração cardíaca, mas o NSA despolariza-se, ordinariamente, com frequência mais elevada, inibindo a despolarização espontânea das demais partes. O NSA é, por esta causa, denominado marcapasso natural do coração. As outras regiões do coração que podem dar início a batimentos, em circunstâncias especiais, são denominadas focos ectópicos. Os focos ectópicos podem tornar-se marcapasso quando (1) sua própria ritmicidade é aumentada, (2) os marcapassos mais rítmicos estão deprimidos, ou (3) todas as vias de condução entre o foco ectópico e os focos mais rítmicos estão bloqueadas.

Quando o NSA é destruído, células automáticas no NAV têm o nível seguinte mais elevado de ritmicidade, tornando-se marcapasso para todo o

coração. Após algum tempo, que pode variar entre minutos ou dias, células automáticas nos átrios geralmente passam a ser dominantes.

As fibras do sistema de Purkinje também são automáticas. Esses marcapassos despolarizam-se com frequência muito baixa. Normalmente, os impulsos originados no NSA despolarizam as fibras de Purkinje com frequência muito maior do que sua frequência intrínseca. Quando o NAV deixa de conduzir o impulso cardíaco, as fibras de Purkinje produzem contrações ventriculares com frequência aproximada de 35bpm. Sob essa condição, o débito cardíaco não é suficiente para sustentar as necessidades do corpo, e um marcapasso artificial pode ser necessário para corrigir esta cardiopatia.

A principal característica distintiva das células automáticas do coração encontra-se na fase 4 do potencial de ação conduzido pelas fibras cardíacas (Figura 2.3). Em células não-automáticas, o potencial permanece constante durante a fase 4, independentemente de ser a célula uma fibra de resposta rápida ou lenta. Entretanto, a fibra automática apresenta uma despolarização lenta durante a fase 4, denominada potencial de marcapasso, conforme pode ser observado na Figura 2.4. A despolarização ocorre com ritmo constante, até ser disparado um novo potencial de ação.

A frequência de disparo de potenciais de ação da célula automática geralmente é variada alterando-se a inclinação da fase ascendente do potencial de marcapasso ou a negatividade máxima durante a fase 4. Quando a inclinação da fase ascendente do potencial de marcapasso é reduzida, mais tempo é necessário para que o potencial de marcapasso atinja o limiar de disparo do potencial de ação. Portanto, a frequência de disparo do potencial de ação diminui. Da mesma forma, quando a membrana da célula cardíaca é hiperpolarizada, novamente, vai ser necessário mais tempo para que o potencial de ação da fibra cardíaca seja disparado. A combinação destes dois mecanismos também vai determinar a ritmicidade cardíaca.

### 2.2.2 Controle do Sistema Nervoso Autônomo

Em 1934, Rosenblueth e Simeone apresentaram os resultados dos primeiros estudos sobre a modulação autonômica da atividade cardíaca. Foi relatado que um determinado nível de estimulação parassimpática promovia uma redução muito maior da frequência cardíaca do que simplesmente a ausência de tônus simpático. Posteriormente, outros pesquisadores confirmaram estes resultados (Levy e Zieske, 1969; Levy et al., 1970; Levy, 1971, 1990).

Os neurotransmissores liberados pelas terminações autonômicas afetam o automatismo cardíaco, alterando as correntes iônicas através da membrana das células do sistema de condução. O aumento da atividade simpática au-



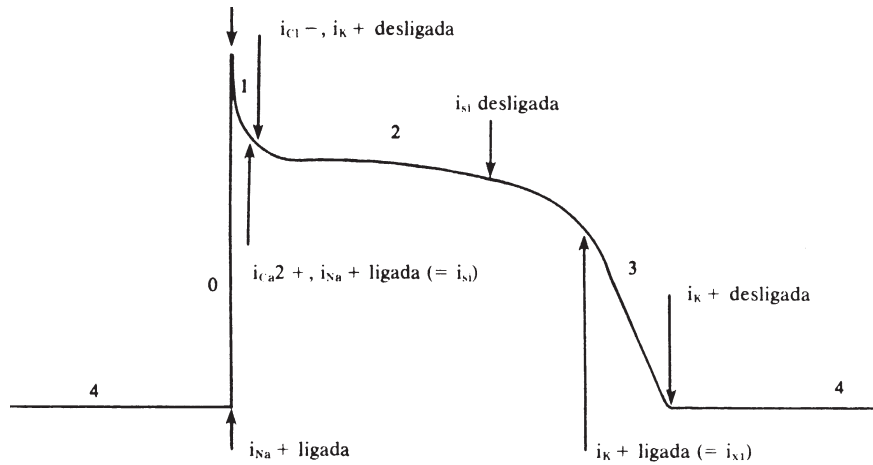


Figura 2.3: Potencial de ação cardíaco de resposta rápida que ocorre nas fibras miocárdicas normais, nos átrios e nos ventrículos, e nas fibras de Purkinje. Esta figura mostra a contribuição das principais correntes iônicas transmembrana na gênese das diversas fases do potencial de ação. A fase de despolarização rápida (fase 0) está relacionada, de forma quase exclusiva, com o influxo rápido de  $\text{Na}^+$ . Todavia, à medida que o potencial de repouso da membrana varia em direção positiva, as condições são tais que permitem o fluxo de uma certa corrente de  $\text{Ca}^{++}$ . Quando o potencial de ação atinge seu valor máximo, a corrente rápida de sódio ( $i_{\text{Na}^+}$ ) tende à inativação. Uma corrente de influxo de cloro ( $i_{\text{Cl}^-}$ ) e uma corrente de efluxo de potássio ( $i_{\text{K}^+}$ ) provocam a repolarização inicial (fase 1). O platô (fase 2) é mantido, em grande parte, pela corrente lenta de influxo ( $i_{\text{Ca}^{++}}$ ), que é, primariamente, uma corrente de  $\text{Ca}^{++}$ . O processo de repolarização final (fase 3) começa no fim da fase 2, quando o efluxo de  $\text{K}^+$  da célula cardíaca começa a exceder o influxo de  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Na}^+$ . A fase 4 caracteriza o potencial de repouso da membrana da célula miocárdica (Berne e Levy, 1998).

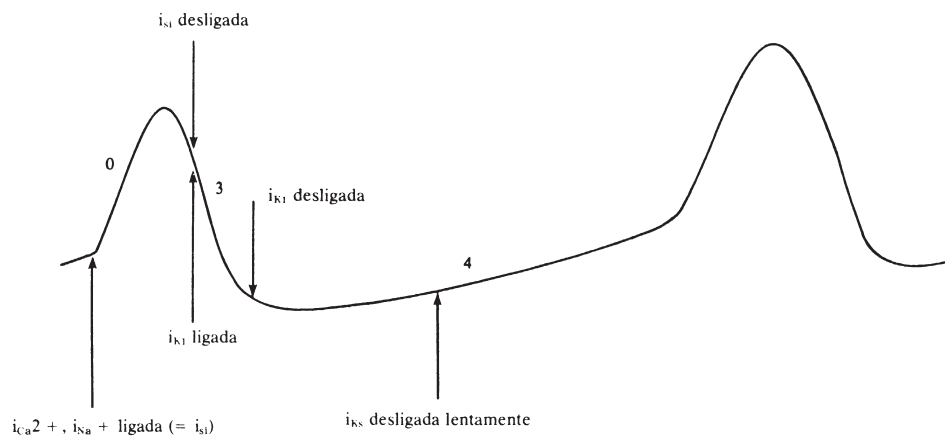


Figura 2.4: Potencial transmembrana típico (resposta lenta) de célula no nó SA. Comparado com o potencial registrado em célula miocárdica ventricular (resposta rápida), o potencial de repouso é, em geral, menor, a deflexão inicial (fase 0) é menos inclinada devido ao papel predominante da corrente de  $Ca^{++}$  de ativação lenta (nesta célula, a densidade de corrente de  $Na^+$  é baixa na fase 0), não existe platô sustentado e a repolarização (fase 3) é mais gradual. Mas a principal característica distintiva de uma fibra marcapasso reside em sua fase 4, quando ocorre uma lenta despolarização da membrana. A participação de diversas correntes iônicas contribuem para a lenta despolarização: correntes de influxo de  $Na^+$  e  $Ca^{++}$  e uma corrente de efluxo de  $K^+$  (Berne e Levy, 1998).

menta a frequência cardíaca, devido, principalmente, ao aumento da inclinação da fase ascendente do potencial de marcapasso. O aumento da atividade parassimpática diminui a frequência cardíaca por aumentar a negatividade máxima do potencial transmembrana da célula marcapasso e por reduzir a inclinação do potencial de marcapasso.

### **Divisão Simpática**

As fibras simpáticas cardíacas se originam nas colunas laterais dos cinco segmentos torácicos superiores e dos dois segmentos cervicais mais inferiores da medula espinhal. As fibras pré-ganglionares emergem da medula espinhal pelos ramos comunicantes brancos e cursam até as cadeias de gânglios paravertebrais. Muitas das fibras pré-ganglionares sobem pelas colunas paravertebrais e fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares, principalmente nos gânglios estelares e cervicais médios. As fibras simpáticas pós-ganglionares se unem às fibras parassimpáticas pré-ganglionares, formando uma rede complexa de nervos eferentes até o coração.

As fibras pós-ganglionares simpáticas cardíacas liberam noradrenalina, sendo geralmente denominadas fibras adrenérgicas. A noradrenalina é o transmissor primário, mas diversas outras substâncias transmissoras, denominadas co-transmissores, são liberadas na região sináptica.

A ativação dos receptores adrenérgicos do coração leva a um aumento na atividade do marcapasso do ritmo cardíaco (efeito cronotrópico positivo), a um aumento na velocidade de condução no NAV e a uma redução do período refratário. A contratilidade do miocárdio aumenta (efeito inotrópico positivo) e o relaxamento é acelerado. Em consequência disto, a resposta contrátil do músculo cardíaco isolado tem sua tensão aumentada mas sua duração reduzida. No coração intacto a pressão intraventricular se eleva e se reduz mais rapidamente e o tempo de ejeção diminui. Na presença de uma atividade reflexa normal, as alterações da frequência cardíaca são determinadas predominantemente por resposta reflexa a alterações da pressão arterial.

Os efeitos da estimulação simpática declinam muito gradualmente após cessação da estimulação. O término da transmissão noradrenérgica é decorrente de vários processos, incluindo a difusão simples para fora do receptor, com metabolização final plasmática ou hepática, e a recaptação para a terminação nervosa. Relativamente pouca noradrenalina liberada é degradada nos tecidos. Os co-transmissores podem proporcionar uma ação lenta e de longa duração para suplementar ou modular os efeitos mais transitórios da noradrenalina. Eles podem também participar da inibição das mesmas terminações nervosas ou de terminações vizinhas. É importante salientar que as termi-

nações simpáticas podem modular a atuação de terminações parassimpáticas em sua vizinhança. Este efeito tem um papel que deve ser considerado na malha de controle do sistema cardiovascular.

Existe evidência que o espectro do sinal de VFC reflete a predominância de componentes de frequência mais baixas associadas com a divisão simpática do sistema nervoso autônomo (Guimarães, 1996). Isto pode ser explicado pela atuação mais lenta dos neurotransmissores simpáticos.

Os receptores adrenérgicos cardíacos são predominantemente do tipo  $\beta_1$ , embora estejam também envolvidos os receptores  $\beta_2$ , e em escala menor os receptores  $\alpha$ . Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, como o isoproterenol, têm ações cronotrópicas e inotrópicas positivas, enquanto que agentes bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, como o atenolol, têm efeitos contrários.

### Divisão Parassimpática

As fibras pré-ganglionares parassimpáticas para o coração originam-se no bulbo, em células situadas no núcleo motor dorsal do vago e no núcleo ambíguo. A localização exata varia de uma espécie para outra. As fibras vagais eferentes passam inferiormente pelo pescoço, próximo às artérias carótidas primitivas, e seguem pelo mediastino para fazer sinapse com células pós-ganglionares localizadas na superfície epicárdica ou nas paredes do próprio coração. Muitas das células ganglionares cardíacas ficam localizadas nas proximidades dos nódulos SA e AV.

As terminações nervosas parassimpáticas que inervam o coração liberam, como transmissor primário, a acetilcolina. Elas são denominadas terminações colinérgicas. Outros neurotransmissores secundários também são liberados nas terminações sinápticas, com o papel de modular os efeitos da acetilcolina.

As terminações colinérgicas se distribuem diferentemente para as diversas estruturas cardíacas. O nervo vago direito atua predominantemente sobre o NSA; sua estimulação diminui a frequência da atividade dessa estrutura. O nervo vago esquerdo age, principalmente, retardando a condução AV, podendo até bloquear a condução de impulsos dos átrios para o ventrículos. A inervação parassimpática dos ventrículos tem extensão muito menor do que aquela dos átrios, mas durante estimulação vagal, a contratilidade ventricular diminui. Isto pode ser explicado, parcialmente, como o resultado de um volume diastólico ventricular menor, devido ao efeito inotrópico negativo sobre o átrio (Levy et al., 1970; Furnival et al., 1973; Parker et al., 1984).

Os efeitos cronotrópico e inotrópico negativos da atuação vagal são frequentemente contrapostos por uma descarga simpática reflexa, provocada pela redução da pressão arterial. A conseqüente interação entre os efeitos simpático

e parassimpático é complexa devido à modulação das influências simpáticas pelas terminações vagais no coração.

Após serem liberadas nas terminações parassimpáticas, as moléculas de acetilcolina são hidrolisadas pela acetilcolinesterase, fazendo assim terminar sua ação. As sinapses colinérgicas cardíacas são ricamente supridas de acetilcolinesterase, de modo que a meia-vida da acetilcolina nestas sinapses é muito curta. Assim, os efeitos dos impulsos vagais são mais rápidos do que os simpáticos. Isto pode explicar a presença de componentes de frequência mais elevada no espectro do sinal de VFC (Guimarães, 1996).

Os receptores colinérgicos do coração são muscarínicos. Agonistas colinérgicos podem ser divididos em drogas colinomiméticas de ação direta, como a própria acetilcolina ou o carbacol, e colinomiméticos de ação indireta, por meio da inibição da colinesterase. Os bloqueadores dos receptores muscarínicos, como a atropina, reduzem os efeitos da atividade autonômica parassimpática.

### **2.2.3 Controle por Centros Nervosos Superiores**

Vários outros centros cerebrais superiores ajudam a regular a frequência e a contratilidade do coração. No tálamo, pode ser produzida taquicardia por estimulação dos grupos de núcleos da linha média, ventrais e mediais. Variações da frequência cardíaca também podem ser provocadas por estimulação das regiões posterior e posterolateral do hipotálamo. Os centros hipotalâmicos também estão envolvidos nas respostas circulatórias a alterações da temperatura ambiente. As alterações da temperatura, experimentalmente produzidas no hipotálamo anterior, alteram a frequência cardíaca e a resistência periférica.

No córtex cerebral, os centros que influenciam a função cardíaca estão localizados principalmente na metade anterior do cérebro, notadamente no lobo frontal, no córtex orbital, no córtex motor, no córtex pré-motor, na parte anterior do lobo temporal, na ínsula e no giro do cíngulo. Os centros corticais e diencefálicos são, indubitavelmente, responsáveis pelo início das reações cardíacas que ocorrem durante a excitação, a ansiedade e outros estados emocionais (Berne e Levy, 1998).

### **2.2.4 Sistema Pressorreceptor**

Os pressorreceptores arteriais e os seus reflexos na função cardiovascular têm sido estudados extensivamente, tanto em humanos como em animais (Hainsworth et al., 1970; Persson e Kirchheim, 1991; Zucker e Gilmore,

1991; Eckberg e Sleight, 1992; Culman e Unger, 1992). Os pressorreceptores constituem-se em terminações nervosas aferentes sensíveis à pressão. Eles estão localizados, principalmente, nos seios carotídeos e no arco aórtico. Alterações da pressão arterial alteram os níveis de distensão da artéria carótida e do arco aórtico, determinando variações da frequência de despolarização dos pressorreceptores. O barorreflexo é o mecanismo responsável por ajustes rápidos e momentâneos na pressão arterial, como, por exemplo, na transição de uma postura supina para a posição ortostática.

Normalmente, os pressorreceptores do seio carotídeo não são estimulados por pressões entre zero e 60 mmHg, mas acima de 60 mmHg respondem progressivamente mais e mais rapidamente e atingem uma resposta máxima para valores pressóricos de 180 mmHg, aproximadamente (Figura 2.5). As respostas dos pressorreceptores aórticos são semelhantes às dos receptores carotídeos, exceto que operam, em geral, com níveis de pressão cerca de 30 mmHg mais altos. Os pressorreceptores respondem de modo extremamente rápido a alterações da pressão arterial; de fato, a frequência dos impulsos disparados até aumenta durante a sístole e diminui novamente durante a diástole.

Quando a pressão arterial está na faixa normal, alterações moderadas na estimulação dos pressorreceptores provocam alterações recíprocas nas divisões simpáticas e parassimpáticas do sistema nervoso autônomo, produzindo uma mudança na frequência cardíaca. Por exemplo, o aumento da pressão arterial provoca o aumento da atividade vagal eferente e a diminuição concomitante da atividade simpática eferente, produzindo (1) a diminuição da frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo), (2) a redução da força de contração do coração (efeito inotrópico negativo), e (3) vasodilatação das veias e arteríolas por todo o sistema circulatório periférico. Como consequência da menor resistência periférica e do menor débito cardíaco, a pressão arterial diminui.

Quando ocorrem elevações acentuadas da pressão arterial, superiores a 25 mmHg, o tônus simpático cardíaco fica totalmente suprimido. Depois disso, a redução adicional da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, produzida por qualquer elevação subsequente da pressão arterial, é inteiramente produzida pelo aumento da atividade vagal. O contrário se aplica durante o desenvolvimento de hipotensão grave. O tônus vagal praticamente desaparece após queda moderada da pressão arterial. À medida que a pressão continua a cair, a aceleração subsequente do coração pode ser atribuída unicamente ao aumento progressivo da atividade simpática.

O sistema pressorreceptor é provavelmente de pouco ou nenhuma importância na regulação a longo prazo da pressão arterial por uma razão muito

simples: os próprios pressorreceptores se reajustam em um a dois dias a qualquer nível de pressão a que sejam expostos. Na verdade, a regulação prolongada da pressão arterial requer outros sistemas de controle, principalmente o sistema de controle renina-angiotensina (Ferrario, 1990).

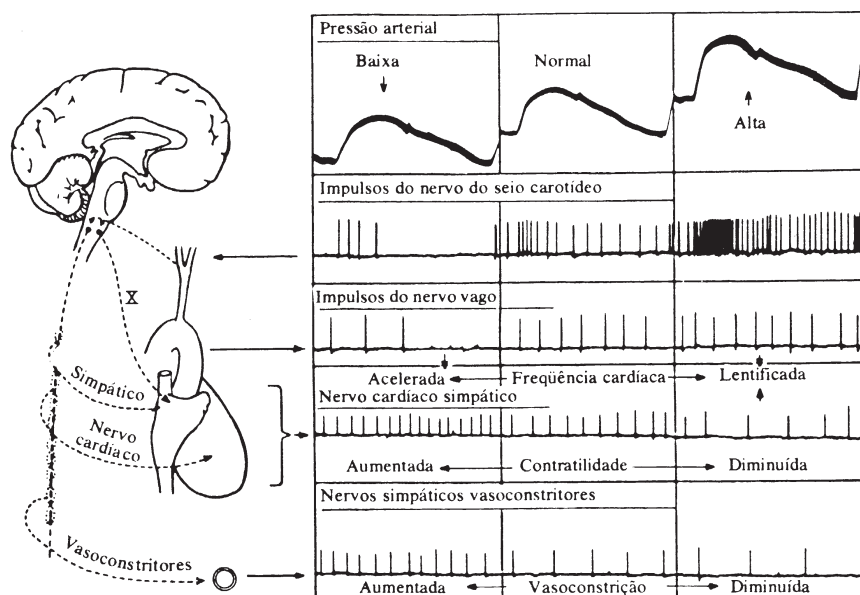


Figura 2.5: Relações neurais do reflexo pressorreceptor arterial. Variações da pressão arterial produzem alterações na frequência de disparo das terminações sensitivas do seio carotídeo e dos nervos simpático e vagal associados ao sistema cardiovascular. Os efeitos cronotrópicos e inotrópicos cardíacos são mostrados (Rushmer, 1976).

### 2.2.5 Reflexo de Bainbridge

Em 1915, Bainbridge relatou que perfusões de sangue ou de solução salina aumentavam a frequência cardíaca. O coração se acelerava, independentemente das perfusões aumentarem ou não a pressão arterial. A aceleração era observada sempre que a pressão venosa central se elevava o suficiente para distender o lado direito do coração, sendo o efeito abolido pela transecção bilateral dos vagos. Bainbridge postulou que o maior enchimento ventricular provocaria taquicardia reflexa e que os impulsos eferentes seriam conduzidos pelos vagos (Hakumäki, 1987).

Muitos investigadores confirmaram que o coração pode acelerar-se em resposta à administração venosa de líquido. Entretanto, a amplitude e a direção da resposta dependem de vários fatores, em especial da frequência cardíaca prevalente. Quando a frequência cardíaca está relativamente baixa, as perfusões venosas geralmente aceleram o coração. Porém, quando a frequência cardíaca é mais rápida, as perfusões comumente lentificam o coração. Aumentos agudos do volume sanguíneo não só produzem o reflexo de Bainbridge, como também ativam outros reflexos (notadamente o reflexo pressorreceptor) que tendem a alterar a frequência cardíaca na direção oposta. A alteração real da frequência cardíaca provocada por perfusão venosa é, portanto, conseqüente a esses efeitos reflexos antagonistas.

### **2.2.6 Arritmia Sinusal Respiratória**

Variações rítmicas dos intervalos entre batimentos cardíacos ocorrem também com a respiração, principalmente nas crianças (Anrep et al., 1936; Hainsworth, 1974; Piepoli et al., 1997). Tipicamente, a frequência cardíaca aumenta durante a inspiração e diminui durante a expiração. A amplitude das oscilações é variável, mas ela é usualmente exagerada durante ciclos respiratórios lentos e profundos.

Vários mecanismos participam da gênese da arritmia sinusal respiratória. No aumento da frequência cardíaca, (1) os neurônios do centro respiratório podem atuar sobre os neurônios cardioexcitatórios; (2) a atividade dos nervos aferentes dos receptores pulmonares de estiramento tende a reduzir o efeito vagal sobre a frequência cardíaca, bem como a inibir o tônus vasoconstritor simpático; (3) a inspiração reduz a pressão intratorácica para aumentar o enchimento atrial direito, provocando assim o reflexo de Bainbridge; e (4) com a redução da pressão intratorácica, o coração esquerdo bombeia a partir de pressão menor, e, portanto, a pressão arterial sistêmica transmitida aos pressorreceptores carotídeos apresenta-se diminuída. Isto ativa o reflexo pressorreceptor arterial, elevando a frequência cardíaca.

Na diminuição subseqüente da frequência cardíaca, (1) o enchimento aumentado do coração direito resulta, eventualmente, em aumento do débito cardíaco e, assim, em elevação da pressão arterial e na estimulação da atividade dos pressorreceptores arteriais, ocasionando bradicardia; (2) a atividade nervosa que atua no sentido de inibir o esforço de inspiração também pode estimular a atividade vagal a reduzir a frequência cardíaca.



### 2.2.7 Reflexo Quimiorreceptor

A resposta cardíaca à estimulação dos quimiorreceptores periféricos ilustra a complexidade que pode ser introduzida quando um estímulo excita, simultaneamente, dois sistemas orgânicos. Em animais intactos, a estimulação dos quimiorreceptores carotídeos aumenta consistentemente a frequência e a amplitude ventilatórias, mas tem, nas condições normais, pouco efeito sobre a frequência cardíaca. As pequenas alterações bidirecionais da frequência cardíaca estão relacionadas ao grau de aumento da ventilação pulmonar. Quando a estimulação respiratória é relativamente pouco intensa, a frequência cardíaca geralmente cai; quando o aumento da ventilação pulmonar é mais pronunciado, a frequência cardíaca em geral aumenta (Sampson e Hainsworth, 1972; Karim et al., 1980).

A hiperventilação pulmonar, produzida pela estimulação dos quimiorreceptores carotídeos, influencia secundariamente a frequência cardíaca, tanto por desencadear reflexos de insuflação pulmonar mais acentuados como por produzir hipocapnia. Cada uma dessas influências acelera o coração e deprime a resposta cardíaca primária à estimulação dos quimiorreceptores. Assim, quando a hiperventilação pulmonar não é impedida, a estimulação dos quimiorreceptores carotídeos afeta em geral de forma mínima a frequência cardíaca.

### 2.2.8 Reflexos dos Receptores Ventriculares

Receptores sensoriais localizados próximo às superfícies endocárdicas das paredes ventriculares provocam efeitos reflexos semelhantes aos produzidos pelos pressorreceptores arteriais. A excitação desses receptores endocárdicos diminui reflexamente a frequência cardíaca e a resistência periférica. Os receptores disparam em padrão paralelo às alterações da pressão ventricular. Os impulsos que se originam desses receptores são transmitidos ao bulbo por fibras vagais.

Foram identificados outros receptores sensoriais nas regiões epicárdicas dos ventrículos. Porém, esses receptores disparam em padrões não relacionados às alterações na pressão ventricular. Esses receptores ventriculares são excitados por vários estímulos mecânicos e químicos, mas as suas funções fisiológicas ainda não foram esclarecidas (Aires, 1999).

### 2.2.9 Regulação Hormonal

Os hormônios da tireóide exercem um potente efeito sobre a função cardíaca (Klein e Levey, 1984). A atividade cardíaca é lenta em pacientes com hipoti-

reoidismo, ou seja, a frequência cardíaca é lenta e o débito cardíaco está diminuído. O inverso é verdadeiro em pacientes com hipertireoidismo. Caracteristicamente, esses pacientes apresentam taquicardia, débito cardíaco elevado, palpitações e arritmias.

A insulina tem efeito inotrópico positivo proeminente e direto sobre o coração de diversas espécies de mamíferos. O efeito da insulina é evidente até mesmo quando a hipoglicemia é evitada por perfusões de glicose e quando os receptores  $\beta$ -adrenérgicos estão bloqueados. O glucagon também tem um efeito inotrópico positivo e cronotrópico sobre o coração. O hormônio endógeno provavelmente não participa da regulação normal do sistema cardiovascular, mas tem sido usado farmacologicamente no tratamento de diversas condições patológicas.



## Capítulo 3

# Técnicas de Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

O início dos anos 80 marcou um aumento significativo do número de estudos e trabalhos publicados sobre as aplicações fisiológicas e clínicas do estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A facilidade de medição não-invasiva do sinal de VFC e a importância do controle da frequência cardíaca no sistema cardiovascular são fatores que determinaram, e ainda determinam, o crescente interesse pela área. O campo é vasto e multidisciplinar, incluindo disciplinas como matemática, engenharia biomédica, fisiologia e clínica médica.

O capítulo 2 procurou mostrar que a frequência dos batimentos cardíacos varia continuamente, sendo influenciada por fatores intrínsecos ao coração e por fatores neurais e humorais (Appel et al., 1989). A análise da VFC e a sua utilização prática no estudo da modulação autonômica do marcapasso cardíaco e de outras variáveis cardiovasculares normalmente resultam em índices e medidas que relacionam os componentes dos diversos subsistemas cardíacos em estudo. Diversos padrões de medida e técnicas de análise da VFC ainda estão sendo desenvolvidos, e algumas publicações importantes propõem especificações para o seu uso em aplicações fisiológicas e patológicas (Berntson et al., 1997; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Malik e Camm, 1995, 1993).

Este capítulo tem por objetivo apresentar as técnicas que foram utilizadas neste trabalho para o estudo da VFC. Estes métodos são bastante utilizados

na literatura (Lombardi, 2000; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Algumas observações importantes quanto à morfologia do sinal de VFC e quanto à sua coleta são apresentados em primeiro lugar.

### 3.1 O Sinal de VFC

O sinal de VFC consiste de uma série dos intervalos de tempo normais entre as ondas R do eletrocardiograma (ECG) — série de intervalos RR. Pode-se também considerar a série de frequências cardíacas instantâneas (tacograma), que nada mais é do que uma série de intervalos RR inversos. Ao longo deste trabalho, o sinal de VFC foi referenciado como a série de intervalos RR. Esta terminologia é mais freqüente na literatura e ela é auto-explicativa, não deixando dúvidas sobre o tipo de sinal envolvido.

A obtenção da série de intervalos RR pode ser feita por métodos que vão desde a análise manual do ECG em fita de papel até a análise computadorizada de sinais digitais de ECG (Sahambi et al., 1997a; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Cuiwei et al., 1995; Ewing, 1991; Malik e Camm, 1990; Hamilton e Tompkins, 1986; Eckberg, 1980). A série de intervalos RR não é uma função do tempo, e sim do batimento cardíaco (Figura 3.1). Alguns métodos de análise da VFC exigem que o sinal tenha uma amostragem uniforme no tempo (p.ex., a transformada rápida de Fourier). Para tal, como será visto no Capítulo 4, técnicas de interpolação e reamostragem uniforme podem ser usadas no pré-processamento da série de intervalos RR.

A detecção automática dos intervalos RR do ECG reduz drasticamente o esforço de obtenção do sinal de VFC. Entretanto, conforme pode ser observado na Figura 3.2, é muito comum encontrar-se artefatos ou pulsos anormais que aparecem devido a:

1. Batimentos cardíacos ectópicos, devidos à geração de impulsos anormais ou ao bloqueio no sistema de condução do coração, que não refletem a atuação dos mecanismos de controle do sistema cardiovascular, principalmente o do sistema nervoso autônomo.
2. Dificuldades do algoritmo de detecção em identificar todos os complexos QRS do ECG.

A maior parte das técnicas de análise da VFC (e todas as técnicas estudadas neste trabalho) são sensíveis a estes distúrbios, já que eles podem

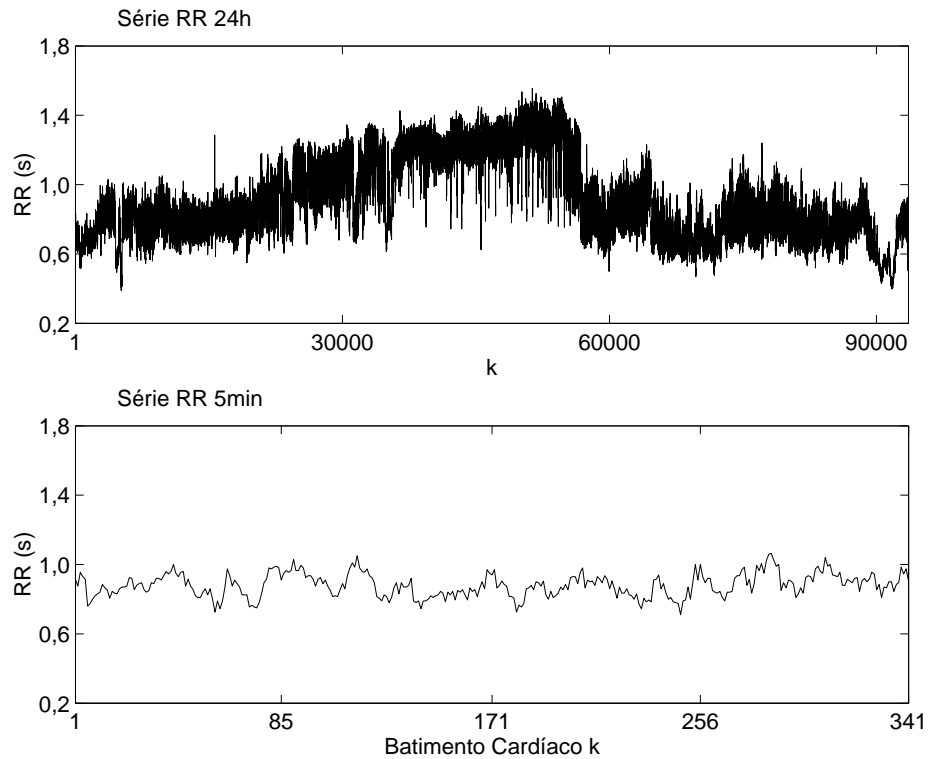


Figura 3.1: Exemplo de uma das séries de intervalos RR de adulto normal analisadas neste trabalho. A duração dos intervalos RR (ordenada) é função do batimento cardíaco (abscissa), e não do tempo. (a) Os intervalos RR foram anotados durante um período de 24h. Notar que a frequência cardíaca cai (intervalos RR maiores) durante o sono, período aproximadamente compreendido entre os batimentos 30.000 e 55.000. (b) Segmento de 5min supostamente estacionário.

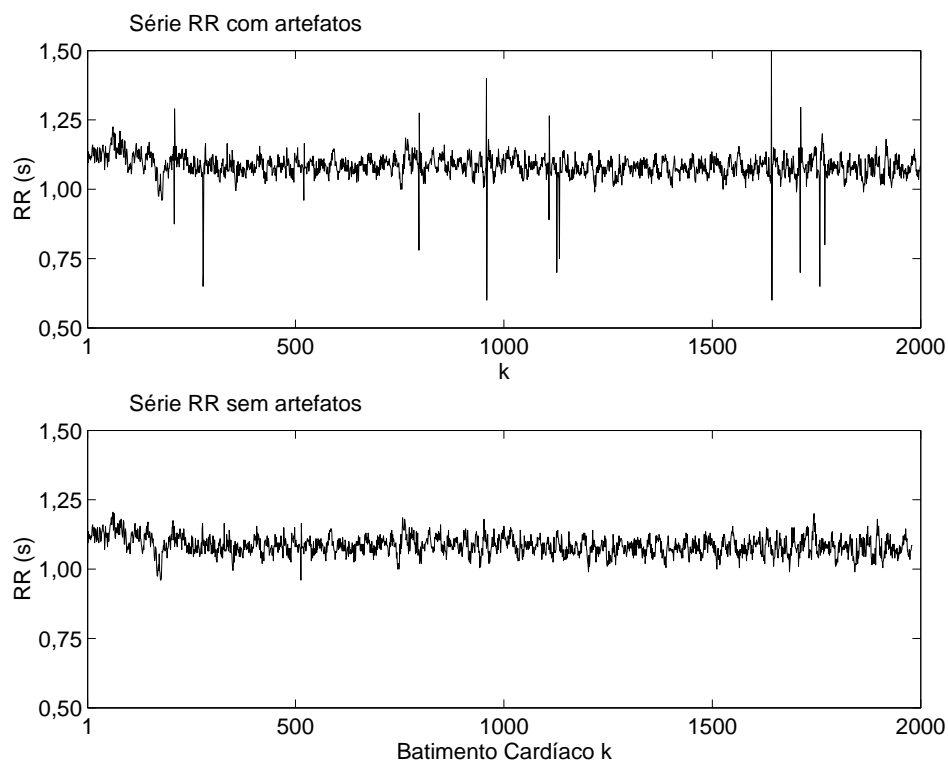


Figura 3.2: O gráfico superior mostra a presença de artefatos e pulsos ectópicos em uma das séries de intervalos RR analisadas neste trabalho. No gráfico inferior, estes elementos foram eliminados manualmente.

mascarar os resultados e levar a conclusões errôneas sobre o grau de modulação neural e humoral a nível cardíaco. Entretanto, começam a surgir métodos de análise que se preocupam com a resposta dos mecanismos de regulação cardiovascular na presença de pulsos ectópicos e extra-sístoles (Schneider et al., 1999; Malik et al., 1999).

Alguns algoritmos têm sido propostos na literatura para se fazer a eliminação automática dos artefatos e pulsos ectópicos da série de intervalos RR (Malik, 1995a; Kamath e Fallen, 1995; Bernston et al., 1990), mais ainda é muito comum realizar-se o pós-processamento manual. As principais recomendações e limitações quanto à aquisição das séries de intervalos RR podem ser encontradas em (Fortrat et al., 1999; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

## 3.2 Métodos do Domínio do Tempo

Os métodos utilizados na caracterização da VFC no domínio do tempo são, em sua maior parte, baseados em formulações estatísticas. Variáveis como média e desvio padrão são facilmente calculados para séries temporais de curta ou longa duração, sendo bons indicadores da disfunção da atividade autonômica, com utilidade demonstrada no estudo de diversos estados patológicos (Malik e Camm, 1995).

### 3.2.1 Desvio Padrão e Indicadores Correlatos

Os métodos de estudo da VFC no domínio do tempo podem ser divididos em três classes. A *primeira classe* inclui variáveis que são medidas diretamente dos intervalos entre batimentos cardíacos (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Kleiger et al., 1992):

- SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR normais (*Standard Deviation of the Normal-to-Normal (NN) RR intervals*), normalmente observados durante um ECG de 5min ou 24h. Também denominado SDRR ou CLV;
- CV: Coeficiente de variação dos intervalos RR, definido como SDNN/média;
- SDANN: Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais de segmentos de 5min (*Standard Deviation of the Average NN intervals calcu-*



*lated over 5min intervals*), normalmente observados durante um ECG de 24h;

- SDNNIDX: Média dos desvios padrões de todos os segmentos de 5min de intervalos RR normais (*mean of the Standard Deviation of the NN 5min Intervals*), normalmente observados durante um ECG de 24h;

A variável SDNNIDX estima a variabilidade de curta duração, ou seja, para intervalos menores que 5min. Por outro lado, a variável SDANN estima a tendência de longa duração, isto é, a variabilidade para intervalos maiores que 5min.

As variações circadianas poder ser observadas calculando-se a diferença entre a média dos intervalos entre batimentos cardíacos verificados durante o dia e aqueles verificados durante o período noturno. Além da média, o índice SDNN também pode ser utilizado.

A *segunda classe* de variáveis para a análise da VFC no domínio do tempo é baseada nas diferenças entre ciclos cardíacos adjacentes (Kleiger et al., 1991; McEwen e Sima, 1987; Ewing et al., 1984). Dentre estas variáveis, as mais utilizadas são:

- RMSSD: Raiz quadrada do valor quadrático médio das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais (*mean squared differences of successive NN intervals*), normalmente observados durante um ECG de 24h;
- pNN50<sup>1</sup>: Proporção ou número de intervalos RR normais que são maiores que 50ms (*percentage of number of pairs of NN intervals differing by more than 50ms*), normalmente observados durante um ECG de 24h;
- pNN6,25: Número de intervalos RR normais cuja duração excede o limite de 6,25% da média de todos intervalos RR (*proportion of NN intervals whose duration is >6,25% of the mean heart period*), normalmente observados durante um ECG de 24h.

As variáveis desta classe refletem uma dinâmica de curta duração da VFC. Os ciclos circadianos e outros determinantes de dinâmica de longa duração não são explicados por estas variáveis. Desta forma, o tônus vagal está melhor representado nestas variáveis do que naquelas da primeira classe, com exceção

---

<sup>1</sup>Diferentemente das demais variáveis, esta não se aplica ao estudo da VFC de ratos, já que a frequência cardíaca média destes animais (360bpm) é muito maior que a dos seres humanos.

do SDNNIDX. Esta última variável pode ser considerada como uma medida intermediária, refletindo parcialmente a dinâmica de curta e longa duração.

Para que as variáveis destas duas classes possam refletir tendências futuras ou influências circadianas de interesse clínico, elas são geralmente calculadas a partir de dados obtidos de coleta de 24h (Malik et al., 1991, 1990). Não obstante, estas variáveis podem ser calculadas sobre períodos de curta duração, sendo utilizadas na análise de efeitos decorrentes da administração de bloqueadores autonômicos (Silke et al., 1999; Guimarães, 1996; Stein et al., 1993; Hayano et al., 1991; Vybiral et al., 1990; Gautschy et al., 1986), em manobras fisiológicas diversas (Kanters et al., 1997; Guimarães, 1996; Billman e Dujardin, 1990; Grossman et al., 1990; Bellavere et al., 1987; Jennett et al., 1982), e para estudos de fenômenos fisiológicos e anormalidades como neuropatias decorrentes de *diabetes mellitus* (Mestivier et al., 1997; Malpas e Maling, 1990; Ewing et al., 1985), alcoolismo (Malpas et al., 1991; Johnson e Robinson, 1988), infarto do miocárdio (Lombardi et al., 1996; Bigger et al., 1989), entre outros (Molgaard et al., 1991; Guzzetti et al., 1991; Furlan et al., 1990; Casolo et al., 1989).

Outras variáveis correlatas podem ser encontradas na literatura (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Kleiger et al., 1995), mas as mencionadas acima são as mais comuns. As variáveis do domínio do tempo são usadas na maioria das publicações, servindo inclusive como referência nas comparações que se fazem com índices mais modernos da VFC (Lombardi, 2000; Storella et al., 1999; Pikkujamsa et al., 1999; Storella et al., 1998; Otzenberger et al., 1998).

### 3.2.2 Métodos Geométricos

As variáveis estudadas nas duas classes anteriores baseiam-se em diferentes formulações estatísticas que são fortemente dependentes da qualidade dos dados. Como foi visto no início deste capítulo, a obtenção automática do sinal de VFC é bastante suscetível a artefatos. A eliminação quase que completa destas distorções ainda depende da intervenção humana, o que é normalmente dispendioso e demorado. Para minimizar estes problemas, uma terceira classe de variáveis para estimar a VFC foi proposta por Malik et al. (1989a). Esta classe de variáveis forma um conjunto de métodos denominados *métodos geométricos* (Malik e Camm, 1995; Cripps et al., 1991).

Como o nome sugere, os métodos geométricos usam a série temporal de intervalos RR ou a diferença sucessiva entre os intervalos na construção de certos gráficos, como, por exemplo, o histograma, que buscam mostrar o grau

de variabilidade do marcapasso cardíaco.

A Fig 3.3 apresenta um histograma da duração dos intervalos RR de uma série temporal obtida de um ECG de 24h. O pico principal do histograma representa a VFC de forma qualitativa. Um índice de VFC pode ser determinado tomando-se a área do pico principal, calculada como o número de intervalos RR contidos no pico dividido pela largura do pico. Outra possibilidade consiste em interpolar um triângulo no pico principal do histograma e calcular a sua área (Farrell et al., 1991).

Observando a Figura 3.3 mais uma vez, nota-se a presença de picos adjacentes ao pico principal. Eles são desprezados na estimação da VFC por serem associados a artefatos ou pulsos ectópicos. Desta forma, os métodos geométricos são mais adequados para a análise de sinais RR processados automaticamente, sem a intervenção humana. Isto não significa que os métodos geométricos possam substituir os outros métodos estudados até então. Os seus resultados são apenas aproximações e não têm a exatidão dos anteriores. Outra limitação reside na necessidade de um volume de dados muito grande para se ter uma representação gráfica adequada. Assim, os métodos geométricos se aplicam melhor nos casos de séries temporais de 24h.

A classe dos métodos geométricos também inclui os *diagramas de dispersão* do sinal de VFC. Estes gráficos, mostrados na Figura 3.4, são construídos por intermédio do mapeamento de pares sucessivos de intervalos RR no plano cartesiano  $(R_{i+1}-R_i, R_{i+2}-R_{i+1})$ . Estes gráficos permitem uma avaliação visual subjetiva do grau de VFC e a identificação de intervalos RR que podem ter sido medidos de forma incorreta (artefatos). O grau de dispersão da *nuvem* de pontos neste gráfico é um indicador do grau de variabilidade dos batimentos cardíacos, enquanto que pontos que aparecem afastados desta nuvem podem estar associados a pulsos ectópicos ou artefatos, e, geralmente, são desprezados.

Os diagramas de dispersão podem ser usados para um julgamento visual inicial da VFC, bem como para uma análise quantitativa dos dados (Ribeiro et al., 2001; Huikuri et al., 1996a).

Do ponto de vista de sistemas dinâmicos não-lineares, a serem abordados numa próxima seção, o diagrama de dispersão é equivalente a um atrator com dimensão de imersão igual a 2 e passo de reconstrução igual ao intervalo de amostragem do sinal de VFC.

Os estimadores da VFC no domínio do tempo são extremamente fáceis de serem calculados e constituem-se em ferramentas simples e práticas para a avaliação da modulação autonômica da atividade cardíaca. Os índices estatísticos são os mais utilizados. Considerando que alguns se correlacionam

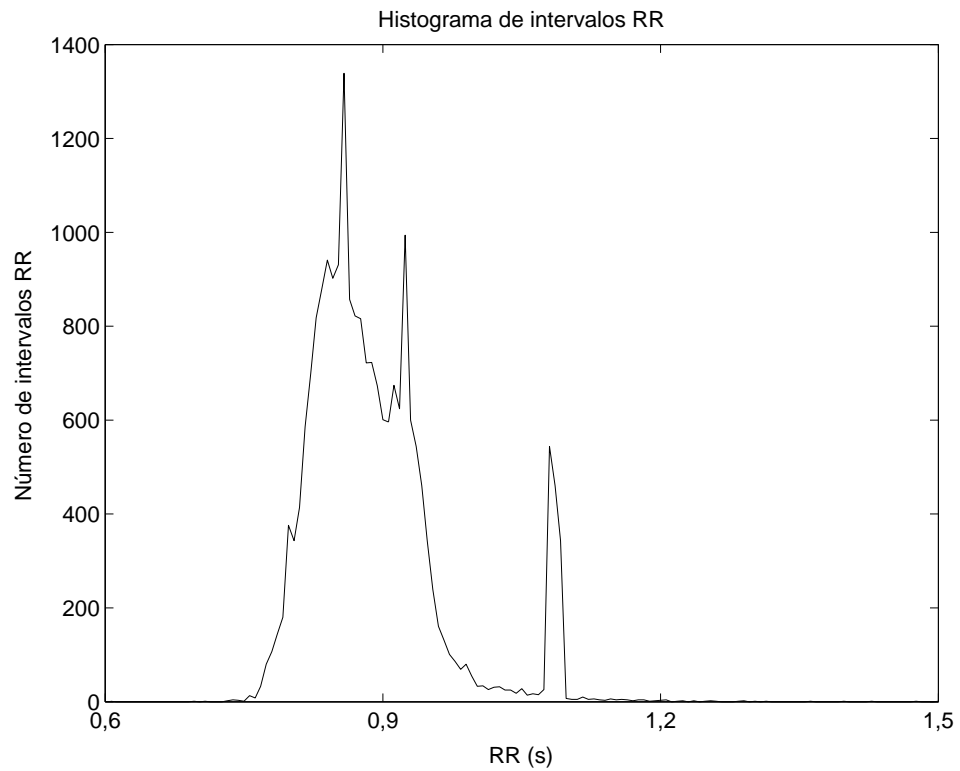


Figura 3.3: Histograma de intervalos RR. A variabilidade da frequência cardíaca é estimada pela relação entre a área do pico principal e a sua altura (Malik, 1995b).

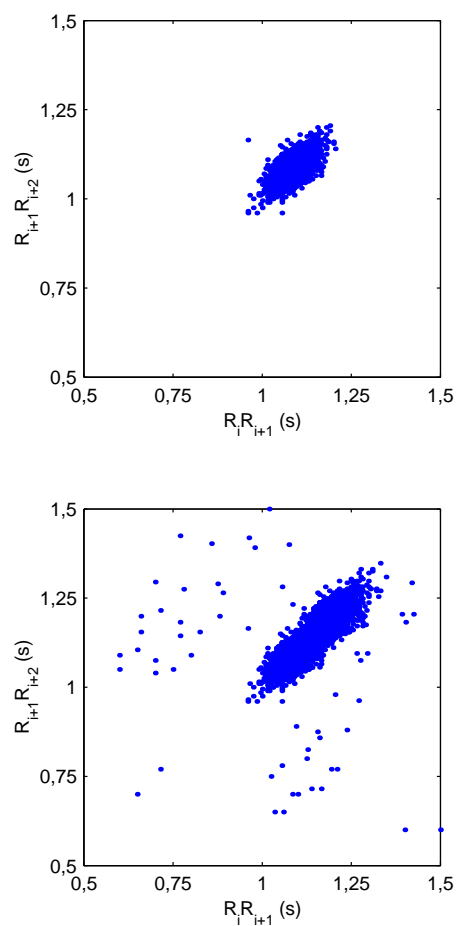


Figura 3.4: (a) Diagrama de dispersão de uma série de intervalos RR. Um julgamento preliminar indica um sinal sem artefatos, já que não existem pontos fora da área da *nuvem*. (b) Este diagrama de dispersão apresenta inúmeros pontos fora da *nuvem* principal, que podem indicar a presença de pulsos ectópicos ou artefatos no sinal de VFC. Comparado com (a), a variabilidade média do marcapasso cardíaco é maior neste caso.

fortemente com outros (Kleiger et al., 1995), os seguintes índices são recomendados para a caracterização no domínio do tempo da VFC (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996):

- SDNN - para caracterização geral da VFC;
- Histograma - caracterização geral da VFC;
- SDANN - caracterização de eventos de longa duração na VFC (recomendável usar séries temporais coletadas de um ECG de 24h em humanos);
- RMSSD - caracterização de eventos de curta duração na VFC (recomendável usar séries temporais coletadas de um ECG de 5min em humanos).

A seleção do método é feita de acordo com o propósito da análise. Os dois primeiros fornecem uma visão geral da variabilidade do marcapasso cardíaco, enquanto que os índices SDANN e RMSSD indicam especificidades associadas aos eventos patofisiológicos em estudo (manobras farmacológicas, disfunções autonômicas, ciclos circadianos, entre outros).

### 3.3 Métodos do Domínio da Frequência

Conforme foi visto no Capítulo 2, os mecanismos de controle da frequência cardíaca, bem como da pressão arterial e de outras variáveis cardiovasculares, são marcados por atuadores diversos que operam em diferentes ritmos. A divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo tem efeitos mais rápidos que a divisão simpática. A resposta do reflexo pressorreceptor é rápida o suficiente para manter a pressão arterial sob controle batimento a batimento. Por outro lado, a resposta humoral do organismo já atua de forma bem mais lenta que os demais sistemas de controle da homeostase.

Respostas mais rápidas no tempo estão associadas a componentes de frequência mais alta; por outro lado, respostas mais lentas são caracterizadas por componentes de frequência mais baixa. A análise de sinais no domínio da frequência consiste no mapeamento da dinâmica temporal de um determinado sinal num espaço de dimensão infinita definido por um base constituída de funções senoidais. Por intermédio desta transformação, um sinal conhecido no domínio do tempo passa a ter uma representação do domínio da frequência — a densidade de potência espectral — e novas informações sobre o sinal podem ser obtidas neste novo domínio (Berntson et al., 1997; Task Force of The

European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

A análise espectral pode ser realizada pelo emprego de técnicas clássicas baseadas na transformada de Fourier ou por meio de técnicas mais modernas fundadas na modelagem paramétrica de séries temporais (Kay, 1987).

As técnicas clássicas baseadas na transformada de Fourier tiveram origem no periodograma proposto por Schuster em 1898, e posteriormente no trabalho pioneiro de Blackman e Tukey (1958). Após o surgimento da transformada rápida de Fourier, algoritmo eficiente para o cálculo computacional da transformada de Fourier (Cooley e Tukey, 1965), o método do periodograma e suas variações (Kay, 1987) ganharam crescente popularidade, e até hoje se constituem em técnicas muito utilizadas na estimação da densidade de potência espectral.

Os métodos paramétricos de estimação espectral baseiam-se no ajuste de um modelo auto-regressivo (AR) à série temporal sob análise (Kay, 1987; Triedman et al., 1995; Perrott e Cohen, 1996). A resposta em frequência do modelo encontrado corresponde ao estimador da densidade de potência espectral. Uma boa resolução em frequência pode ser obtida, mesmo com séries temporais de curta duração. Exemplos de modelagem remontam de 1795, quando Prony utilizou modelos exponenciais para ajustes de dados obtidos no estudo de expansão de gases. Na década de 30, Yule e Walker utilizaram modelos AR para a previsão de tendências futuras na economia. Outros modelos, como o de média móvel (MA), o mais generalizado auto-regressivo e média móvel (ARMA), o de máxima entropia (ME), entre outros, também podem ser utilizados (Kay, 1987; Kay e Marple, 1981; Box e Jenkins, 1976).

A utilização de um ou de outro modelo depende, eventualmente, do conhecimento *a priori* do processo, e do melhor ajuste do modelo pré-estabelecido, levando-se em conta a minimização do número de parâmetros. Estes complicadores fazem, vez por outra, com que os estimadores paramétricos do espectro de potência sejam preteridos aos estimadores baseados na FFT, que não dependem de muito conhecimento do processo e são facilmente calculados (Parati et al., 1995b).

Entre os primeiros trabalhos a demonstrar a presença de componentes harmônicos no sinal de VFC, destacam-se os estudos de Penáz et al. (1968), Sayers (1973) e Akselrod et al. (1981). Eles deixaram claro que o sinal de VFC contém ritmos associados a fenômenos fisiológicos. Três faixas de frequência foram consideradas na variabilidade do marcapasso cardíaco de seres humanos. A faixa de frequências altas (HF – *high frequency band*), compreen-

didada entre 0,15 e 0,4Hz, correspondente à frequência respiratória (média de 0,25Hz). Esta região parece marcar também a influência do tônus vagal. A faixa contida no intervalo entre 0,04 e 0,15Hz, denominada de baixa frequência (LF – *low frequency band*), parece receber contribuições dos principais ramos do sistema nervoso autônomo — simpático e vagal — e de outros processos neurogênicos. Uma outra faixa de frequências muito baixas (VLF – *very low frequency band*), com frequências menores que 0,04Hz, tem sua origem bastante questionada. Especula-se que ritmos de longa duração, provavelmente derivados do sistema renina-angiotensina e de outros fatores humorais, contribuem com os ritmos desta faixa. Esta faixa de frequência não deve ser levada em consideração quando a série temporal de VFC é curta ( $\leq 5$ min). O processamento de sinais de 24h permite a análise desta faixa, e, inclusive, a de uma outra denominada ULF (frequências muito baixas – *ultra low frequency band*), que compreende as frequências menores que 0,003Hz (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Estas faixas de baixa frequência têm despertado o interesse por um parâmetro denominado  $1/f$ , que mede a inclinação do decaimento de potência espectral, e que tem se mostrado promissor na caracterização de determinadas patologias cardíacas (Pilgram e Kaplan, 1999; Bigger et al., 1996).

No caso de ratos, a única diferença está na faixa de frequências altas (HF), que está compreendida entre 0,15 e 1,2Hz. As componentes presentes nesta faixa estão associadas à arritmia sinusal respiratória (média de 1Hz nos ratos contra 0,25Hz nos humanos) e a outros fatores neurogênicos (Guimarães, 1996).

As potências calculadas em cada faixa de frequência são os índices normalmente usados na identificação ou caracterização de algum processo patofisiológico. O grande interesse dos últimos anos foi usar a potência nas faixas de HF e LF como indicadores das atividades do simpático e parassimpático na regulação do marcapasso cardíaco (Akselrod et al., 1981, 1985; Pomeranz et al., 1985; Pagani et al., 1986; Guzzetti et al., 1988; Hayano et al., 1991; Montano et al., 1994; Guimarães, 1996; Persson, 1997). Embora ainda haja dúvidas e questionamentos sobre a geração destes componentes de frequência, existe alguma evidência que a atividade parassimpática reflete-se nas duas faixas de frequência. O simpático, por outro lado, parece refletir-se no intervalo de frequências baixas, já que a sua atuação junto às terminações nervosas é mais lenta que a do parassimpático. Considerando que o tônus vagal participa nas bandas de HF e LF, a medição de potência absoluta nestas duas faixas não permite uma análise adequada da modulação autonômica a nível cardíaco.



Desta forma, a relação entre as potências, denominada razão LF/HF, é mais apropriada para se avaliar o balanço autonômico e sua interação com a fisiopatologia cardiovascular (Pagani et al., 1986; Rimoldi et al., 1990; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Na Figura 3.5, pode-se observar as diferenças de espectro nas posições supina e ortostática. A potência na faixa de HF apresenta-se destacada quando o indivíduo está na posição supina, sugerindo a predominância natural do tônus parassimpático. Em posição ortostática, o indivíduo tem um aumento da atividade simpática a nível cardíaco, que pode estar se refletindo no aumento da potência na banda LF. Mas note que a observação da potência absoluta nas faixas de frequências pode induzir alguém a pensar que o tônus parassimpático reduziu-se drasticamente na posição ortostática, o que não corresponde aos eventos fisiológicos. O que é importante observar é que a razão LF/HF passou de aproximadamente 1 para 2, o que leva à conclusão de uma predominância do simpático sobre o parassimpático (Guimarães, 1996).

Apesar dos inúmeros trabalhos que utilizam do raciocínio acima para estudar o processo de regulação autonômica do sistema cardiovascular, alguns estudos deixam dúvidas sobre a sua eficácia. Comparações entre a potência na faixa LF com a atividade eferente simpática ou com os níveis de catecolaminas circulantes produziram resultados conflitantes (Saul et al., 1990; Sloan et al., 1996).

Os métodos do domínio da frequência tem sido também largamente estudados nas aplicações clínicas. Resultados consistentes aparecem na análise de neuropatias decorrentes de diabetes. Estes pacientes apresentam potência espectral muito baixa em todas as faixas, mesmo em resposta a diferentes manobras fisiológicas (Bellavere et al., 1992; Rollins et al., 1992; Yeragani et al., 1992; Lombardi et al., 1992; Malliani et al., 1991; Bianchi et al., 1990; Guzzetti et al., 1991; Weise et al., 1990). Outra área de grande interesse é a hipertensão arterial. Boa parte dos trabalhos buscam identificar precocemente os sinais da hipertensão, e assim evitar manifestações secundárias da doença. Em geral, a potência na faixa LF é maior em pacientes hipertensos do que em indivíduos normotensos (Siché et al., 1994; Malpas et al., 1991; Guzzetti et al., 1988; Pagani et al., 1988b). Outras patologias incluem neuropatias chagásicas (Guzzetti et al., 1991), infarto agudo do miocárdio (Myers et al., 1986; Lombardi et al., 1987; Pagani et al., 1991), entre outras (Yeragani et al., 1993; Kingwell et al., 1994; Ryan et al., 1992; Hayano et al., 1990; Messenheimer et al., 1990; Latson et al., 1990; Rompelman et al., 1980; Goldman e Raschke, 1979).

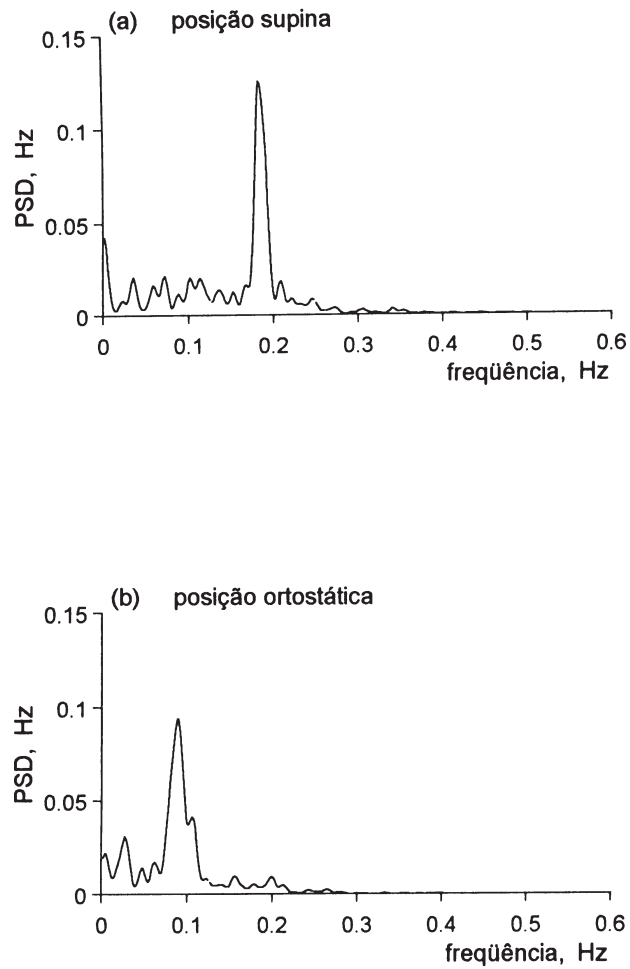


Figura 3.5: Densidade de potência espectral de uma pessoa normal em posição supina (gráfico superior) e, em seguida, na posição ortostática (gráfico inferior). Na posição supina, predomina a atividade parassimpática e componentes de freqüência associadas a arritmia sinusal respiratória na faixa HF. Na posição ortostática, predomina o tônus simpático na faixa LF (Guimarães, 1996).

A análise espectral requer certos cuidados no seu uso. A exigência de estacionariedade é um requisito difícil de ser garantido. Testes precisam ser realizados para assegurar o maior grau de estacionariedade possível. Séries temporais estacionárias de curta duração (5min nos seres humanos, por exemplo) podem ser encontradas para a análise. Por outro lado, é extremamente difícil assumir estacionariedade em séries de longa duração (por exemplo, 24h nos humanos). Neste caso, a interpretação dos resultados obtidos com a análise espectral é difícil e pode levar a conclusões espúrias. Isto limita o estudo de alterações crônicas do sistema de regulação da atividade cardíaca. Por exemplo, alterações crônicas da atividade simpática, como a observada na insuficiência cardíaca congestiva, não se refletem em alterações da potência na faixa de baixas frequências (Holstein-Rathlou et al., 1995; Persson et al., 1992; Akselrod et al., 1987).

O espectro de potência é muito sensível a erros na detecção dos intervalos RR e na interpolação da série. Pulsos ectópicos ou artefatos também afetam consideravelmente os resultados, já que estes produzem componentes de frequências que se espalham por toda a faixa de interesse. Outras recomendações e sugestões de padronização podem ser encontrados em (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

A análise espectral não é ainda um método confiável para se estabelecer parâmetros que realmente quantifiquem variáveis associadas à regulação da atividade cardíaca. Mas, com outros métodos de análise, ela tem contribuído significativamente com o desenvolvimento da área, e tem sido constantemente usada nos estudos de séries de VFC. Uma análise detalhada das técnicas de estimação espectral e suas implicações fisiológicas e clínicas pode ser encontrada em (Guimarães, 1996; Malik e Camm, 1995).

### **3.4 Métodos de Análise de Sistemas Dinâmicos Não-Lineares**

As últimas duas décadas foram palco de um grande desenvolvimento no estudo dos fenômenos não-lineares, com a introdução de novas abordagens e conceitos no tratamento de sistemas dinâmicos conservativos e dissipativos. As técnicas desenvolvidas abriram novos caminhos para o entendimento dos complexos sistemas que rodeiam a humanidade e criaram condições para a solução de um amplo espectro de problemas, até então difíceis de serem completamente abordados pelas técnicas clássicas derivadas de sistemas lineares e sistemas

estocásticos (Schreiber, 1999; Aguirre, 1996a,b; Ott et al., 1994; Abarbanel et al., 1993).

Fenômenos não-lineares estão certamente envolvidos no sistema biológico animal, devido a complexas interações entre variáveis hemodinâmicas, eletrofisiológicas e humorais (Glass, 2001; Yip e Holstein-Rathlou, 1996; Elbert et al., 1994; Glass e Kaplan, 1993; Glenny et al., 1991; Goldberger et al., 1990; Glass e Mackey, 1988; Mackey e Glass, 1977). Em particular, a literatura vem mostrando evidências da presença de não-linearidades no sistema cardiovascular e na variabilidade da frequência cardíaca (Yambe et al., 1998; Braun et al., 1998; Berntson et al., 1997; Hoyer et al., 1996; Wagner e Persson, 1996; Griffith, 1996; Mansier et al., 1996; Kaplan e Goldberger, 1991; Yamashiro et al., 1990; Goldberger, 1990; Goldberger et al., 1990; Kobayashy e Musha, 1982). Alguns destes trabalhos sugerem a presença de caos determinístico na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e em outros sinais cardíacos, mas esta questão ainda apresenta controvérsias (Braun et al., 1998; Le Pape et al., 1997; Guzzetti et al., 1996; Kanters et al., 1994; Kaplan e Glass, 1992). Havendo ou não caos determinístico na VFC, as técnicas de análise de sinais não-lineares parecem promissoras na elucidação de novas informações sobre a interrelação entre o sistema cardiovascular e os sistemas de regulação associados, e na determinação de novos índices que possam ter aplicações em estudos fisiológicos e clínicos (Wagner e Persson, 1998; Braun et al., 1998; Storella et al., 1998; Dabire et al., 1998; Khadra et al., 1997; Sugihara et al., 1996; Voss et al., 1995; Allen et al., 1995; Glenny et al., 1991; Goldberger et al., 1990; Denton et al., 1990).

Vários trabalhos têm surgido na literatura nos últimos 5 anos, buscando novos indicadores que possam caracterizar melhor determinados aspectos fisiológicos e patológicos associados à variabilidade do marcapasso cardíaco. Informações não reveladas pelas técnicas clássicas de análise da VFC são descobertas por intermédio destas novas técnicas; ou elas se complementam para fornecer um retrato mais apropriado da dinâmica e dos mecanismos envolvidos na interrelação entre o sistema cardiovascular e os sistemas de regulação fisiológicos. Existem dificuldades inerentes à cada método que precisam ser bem estudadas para que os resultados possam ser bem interpretados. A fase atual é de uma avalanche de trabalhos que empregam invariantes diversos dos sistemas dinâmicos não-lineares. No entanto, devido aos resultados controversos e à necessidade de uma melhor organização dos métodos aplicados, estes estudos ainda não convergiram para um conjunto mais padronizado que pudesse ter aplicações clínicas. O futuro parece promissor, pois não há dúvida que estes novos métodos de análise poderão contribuir ainda mais para

o desenvolvimento desta técnica não-invasiva de avaliação da atividade cardiovascular.

O objetivo desta seção é apresentar uma revisão bibliográfica sucinta sobre os principais invariantes dos sistemas dinâmicos não-lineares e situar as pesquisas correntes na aplicação destes conceitos na análise da VFC. As principais definições e propriedades da teoria de dinâmica não-linear e caos determinístico serão apresentados. Detalhes sobre a teoria podem ser obtidos em diversos livros, tais como os de Kantz e Schreiber (1997) e Thompson e Stewart (1986). Tutoriais com inúmeras referências podem ser encontrados em (Schreiber, 1999; Aguirre, 1996a,b; Ott et al., 1994; Abarbanel et al., 1993). Uma revisão sobre o uso da teoria do caos no estudo do sistema cardiovascular pode ser encontrada em Wagner e Persson (1998). Uma introdução à identificação de sistemas e inúmeros exemplos de técnicas lineares e não-lineares aplicadas a sistemas reais, incluindo biológicos, podem ser encontrados em (Aguirre, 2000).

### 3.4.1 Órbitas em Sistemas Dinâmicos

Um sistema dinâmico consiste de um conjunto de estados e de uma regra de transição que determina o presente estado em função dos estados passados. A transição do estado  $\mathbf{y}(t_1)$  no instante de tempo  $t_1$  para o estado  $\mathbf{y}(t_2)$  no instante  $t_2$  é governado por uma regra determinística, que no caso de sistemas contínuos no tempo é descrita pelo conjunto de equações diferenciais

$$d\mathbf{y}/dt = \dot{\mathbf{y}} = F(\mathbf{y}(t)), \quad (3.1)$$

e no caso de sistemas discretos no tempo pelo conjunto de equações a diferenças

$$\mathbf{y}(n+1) = f(\mathbf{y}(n)), \quad (3.2)$$

sendo que  $n$  representa o instante de amostragem  $t_n = nT_s$ , e  $T_s$  é o intervalo de amostragem.

Os sistemas representados pelas equações (3.1) e (3.2) são ditos autônomos, uma vez que as funções  $F$  e  $f$  não dependem explicitamente do tempo. Caso fosse o contrário, os sistemas seriam ditos não-autônomos. Um sistema não-autônomo pode ser reduzido a um sistema autônomo pela inclusão de mais uma dimensão no vetor  $\mathbf{y}(t)$  ou  $\mathbf{y}(n)$ .

Um sistema dinâmico é dito determinístico quando a lei que descreve a sua evolução pode ser escrita pela equação (3.1) ou (3.2). Um sistema pode

ter uma componente determinística e uma componente estocástica. A componente determinística pode ser explicada por sua lei de evolução, enquanto a componente estocástica é puramente aleatória ou não pode ser explicada pelas técnicas disponíveis de análise de sinais.

Em geral não é possível obter soluções analíticas para os sistemas de equações (3.1) e (3.2). Desta forma, o estudo qualitativo de equações diferenciais e de diferença preocupa-se em identificar características importantes de suas soluções sem resolvê-las. Tais procedimentos aplicam-se tanto para sistemas lineares como para não-lineares.

Inicialmente, deve-se considerar como o estado do sistema evolui à medida que o tempo passa. Partindo-se de uma condição inicial  $\mathbf{y}_0$ , a órbita, trajetória, ou linha de fluxo é uma curva que representa a possível solução dos sistemas de equações (3.1) e (3.2). As órbitas que se apresentam em sistemas dinâmicos são classificadas em pontos fixos, ciclos limites e atratores estranhos. O conjunto de todas essas órbitas, quando se consideram diferentes condições iniciais, é chamado de espaço de fase do sistema.

### Pontos Fixos

**Definição 3.1:** Um ponto  $\bar{\mathbf{y}}$  do espaço de fase de um sistema contínuo no tempo dado pela equação (3.1) é um ponto fixo se  $F(\bar{\mathbf{y}}) = 0$ . Um ponto  $\bar{\mathbf{y}}$  do espaço de fase de um sistema discreto no tempo dado por (3.2) é um ponto fixo se  $f(\bar{\mathbf{y}}) = \bar{\mathbf{y}}$ .

Apesar de simples, o ponto fixo é uma órbita que traz informações importantes sobre a dinâmica do sistema. Um aspecto que deve ser considerado é a estabilidade.

**Definição 3.2:** Um ponto fixo  $\bar{\mathbf{y}}$  é assintoticamente estável se a resposta do sistema a uma pequena perturbação aproxima-se de  $\bar{\mathbf{y}}$  quando  $t \rightarrow \infty$ . Nesse caso,  $\bar{\mathbf{y}}$  é um atrator. Se a perturbação leva o sistema para uma outra órbita, então  $\bar{\mathbf{y}}$  é instável e é denominado repulsor.

Assim, um ponto fixo é estável quando ele atrai soluções com condições iniciais próximas a ele, mas ele pode não atrair soluções com condições iniciais distantes.

**Definição 3.3:** O conjunto de todas as possíveis condições iniciais que converge para o mesmo atrator é denominado bacia de atração.

Existem outros conceitos de estabilidade que devem ser mencionados. A estabilidade de Lyapunov requer que uma pequena perturbação aplicada ao sistema gere uma resposta limitada quando  $t \rightarrow \infty$ . Note que um ponto fixo assintoticamente estável é estável segundo Lyapunov, mas o inverso pode não ocorrer. O pêndulo simples sem amortecimento é um exemplo que apresenta um ponto fixo estável, mas não assintoticamente estável (Thompson e Stewart, 1986).

Outro conceito importante é o da estabilidade estrutural, que vai testar a robustez do espaço de fase sob uma perturbação do sistema de equações que rege o sistema. Por exemplo, pode-se adicionar um amortecimento a um oscilador linear sem amortecimento e observar a mudança qualitativa no comportamento do sistema (Thompson e Stewart, 1986). Um sistema é estruturalmente estável se para qualquer perturbação suficientemente pequena no sistema de equações (3.1) ou (3.2), o espaço de fase resultante é topologicamente equivalente ao original.

A estabilidade de pontos fixos pode ser avaliada a partir da análise dos autovalores da matriz Jacobiana de  $F$  (ou  $f$ ), denominada  $DF$ , avaliada no ponto fixo, ou seja, analisando-se  $eigDF(\bar{\mathbf{y}})$ .

**Teorema 3.1:** Seja  $\dot{\mathbf{y}}(t) = F(\mathbf{y}(t))$  e  $\bar{\mathbf{y}}$  um ponto fixo desse sistema. Então:

1. Se a parte real de todos os autovalores de  $DF(\bar{\mathbf{y}})$  for negativa,  $\bar{\mathbf{y}}$  é assintoticamente estável.
2. Se a parte real de pelo menos um dos autovalores de  $DF(\bar{\mathbf{y}})$  for positiva,  $\bar{\mathbf{y}}$  é instável.
3. Se a parte real de pelo menos um dos autovalores de  $DF(\bar{\mathbf{y}})$  for igual a zero, então  $\bar{\mathbf{y}}$  é estável, mas não é assintoticamente estável. O equilíbrio é dito não-hiperbólico.

Se o sistema de equações é linear,  $\text{Re}(\lambda) = 0$  significa que a órbita não se afasta nem tende ao ponto de equilíbrio, permanecendo em sua vizinhança. Maiores detalhes a respeito deste Teorema e de condições de estabilidade podem ser encontrados em (Seydel, 1988).

**Teorema 3.2:** Seja  $\mathbf{y}(n+1) = f(\mathbf{y}(n))$  e  $\bar{\mathbf{y}}$  um ponto fixo desse sistema. Então:

1. Se o módulo dos autovalores de  $Df(\bar{\mathbf{y}})$  for menor que um,  $\bar{\mathbf{y}}$  é assintoticamente estável.
2. Se o módulo dos autovalores de  $Df(\bar{\mathbf{y}})$  for maior que um, então  $\bar{\mathbf{y}}$  é instável.

Deve-se enfatizar o caráter local da análise de estabilidade. A determinação da estabilidade em pontos fixos é válida para pequenas distâncias em torno desse ponto (Thompson e Stewart, 1986).

O espaço de fase completo de um sistema dinâmico não-linear é, em geral, constituído por vários pontos de equilíbrio com órbitas conectando vários diagramas locais associados às bacias de atração do sistema. A proximidade das soluções locais vai depender das características dessas bacias. Variando as condições iniciais pode-se mudar de uma bacia de atração para outra. Desta forma, a teoria de estabilidade linear e os correspondentes espaços de fase locais fornecem informações sobre as fronteiras das bacias de atração.

### Ciclos Limites

Os ciclos limites são órbitas periódicas que aparecem em vários sistemas: neurais, vibrações de cordas de violino, osciladores forçados não-lineares, entre outros. O ciclo limite caracteriza-se por uma curva fechada, que pode atrair ou repelir soluções próximas. Para se obter um ciclo limite estável, é necessário que a sua origem seja instável, pois desta forma as soluções próximas da origem tendem a se aproximar da órbita periódica. Por outro lado, trajetórias de grande amplitude devem se mover na direção do ciclo limite. Situações mais complexas podem ocorrer onde múltiplos ciclos limites coexistem (Thompson e Stewart, 1986).

### Atratores Estranhos

Os atratores estão associados a um conjunto invariante para o qual órbitas próximas convergem depois de um tempo suficientemente longo. Os atratores aparecem em sistemas dinâmicos dissipativos, pois ocorre contração do elemento de volume no espaço de fase. Por exemplo, o pêndulo amortecido apresenta um elemento de volume no espaço de fase que se contrai até um ponto. Outros sistemas apresentam ciclos limites, em que o elemento de volume é dilatado numa direção e contraído na outra. Nestes dois exemplos, os atratores são um ponto, que é um conjunto invariante de dimensão zero, e uma curva fechada, que é um conjunto de dimensão 1. Entretanto, para muitos outros casos, o atrator pode ser muito irregular, apresentando, inclusive, dimensão não inteira. Tais conjuntos são denominados fractais, e quando eles são atratores eles são denominados atratores estranhos.

Um atrator estranho é caracterizado por uma extrema sensibilidade às condições iniciais. A dinâmica é, então, dita caótica. Num atrator estranho, pontos inicialmente próximos estarão separados depois de um intervalo



de tempo suficientemente longo, pois eles se afastam exponencialmente. A extrema sensibilidade às condições iniciais tem conseqüências práticas. Uma vez que pequenos desvios nas condições iniciais estão sempre presentes, seja devido às imprecisões inerentes ou pela existência de ruído, a posição de uma trajetória dentro de um atrator estranho não é previsível a longo prazo. Desta forma, sistemas que exibem estes atratores podem apresentar oscilações irregulares ou caóticas. Deve-se enfatizar que o comportamento caótico observado resulta da própria dinâmica do sistema, sendo portanto determinístico, e não é produzido por perturbações de natureza aleatória.

### 3.4.2 Caos Determinístico

O caos determinístico tem como característica marcante a extrema sensibilidade às condições iniciais. Essa dependência, quando existe, resulta de interações complexas presentes no sistema, que amplificam exponencialmente pequenas diferenças nas condições iniciais. Assim sendo, leis de evolução determinísticas podem levar a comportamentos caóticos, inclusive na ausência de ruído ou flutuações externas.

Algumas características qualitativas do comportamento caótico determinístico são:

- *impreeditibilidade*, isto é, o conhecimento do estado do sistema durante um tempo arbitrariamente longo não permite prever sua evolução posterior após um certo tempo. A impreeditibilidade está obviamente associada à sensibilidade às condições iniciais;
- *espectro contínuo de frequências*, caracterizando um comportamento aperiódico;
- *invariância de escala*, significando uma certa estrutura hierárquica com características de auto-similaridade (Thompson e Stewart, 1986);
- *estacionariedade*.

A irregularidade das oscilações associadas a processos caóticos não implica que elas sejam aleatórias. Na realidade, a dinâmica é determinística. Observa-se, por exemplo, que a amplitude de determinadas oscilações caóticas são limitadas e que o pseudo-período de oscilação varia pouco ao longo do tempo, embora as oscilações sejam erráticas (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994).

### 3.4.3 Bifurcações

Um sistema dinâmico que descreve um sistema físico real depende de um ou mais parâmetros. Se a variação de tais parâmetros resultar numa mudança qualitativa na estrutura do espaço de fase do sistema, tais parâmetros são chamados parâmetros de bifurcação. O sistema pode ser representado pela equação

$$\dot{\mathbf{y}}(t) = F(\mathbf{y}(t), \mu), \quad (3.3)$$

sendo que  $\mu$  é o parâmetro de bifurcação. O conjunto de valores de  $\mu$  define uma família de sistemas dinâmicos, cujo comportamento individual pode variar bastante. As soluções dependem agora tanto do tempo quanto de  $\mu$ . Matrizes Jacobianas, autovalores e autovetores também vão depender de  $\mu$ . Ao variar-se o parâmetro de bifurcação, tanto a posição como as características qualitativas dos pontos estacionários podem mudar. Por exemplo, a matriz Jacobiana em torno de um ponto fixo de um sistema de segunda ordem apresenta dois autovalores complexos conjugados

$$\lambda_i = \alpha(\mu) \pm \beta(\mu). \quad (3.4)$$

Trata-se de um foco que será estável ou instável dependendo do sinal de  $\alpha(\mu)$ . Variando-se  $\mu$  pode-se eventualmente passar de um foco instável para um foco estável quando  $\mu$  atinge um valor crítico  $\mu_c$ . Em  $\mu_c$ , o sistema dinâmico perde a estabilidade estrutural e sofre uma *bifurcação*. Em uma bifurcação, o espaço de fase muda qualitativamente: novas órbitas podem aparecer e outras anteriormente estáveis podem se tornar instáveis e vice-versa.

O aparecimento de caos em sistemas dinâmicos está sempre ligado à ocorrência de bifurcações de algum tipo. Assim, o diagrama de bifurcação representa a dinâmica do sistema para diversos valores do parâmetro de bifurcação em uma única figura. Isto resulta numa visão panorâmica de sua dinâmica (Guckenheimer e Holmes, 1983).

Uma das formas de gerar o diagrama de bifurcações é pela força bruta (Parker e Chua, 1989). Plota-se o parâmetro de bifurcação no eixo horizontal e a órbita assintótica no eixo vertical. A órbita assintótica é obtida após algumas iterações do sistema (em geral 100) para eliminar o transiente necessário para o sistema atingir o ponto de equilíbrio. Note que este algoritmo é computacionalmente intenso. Outros algoritmos são sugeridos na literatura (Hsu, 1987; Moiola e Chen, 1993).

### 3.4.4 Imersão

As possíveis soluções de um conjunto de equações diferenciais ou de equações de diferença determinam um espaço de fase que pode ser analisado com as técnicas discutidas até o momento. Entretanto, na maioria das situações práticas, não se conhecem as equações que governam o sistema dinâmico. Nestes casos monitora-se uma única variável do sistema que se sabe de antemão depender de outras. Em geral mede-se uma única série temporal e não se tem acesso às outras variáveis relevantes (muitas vezes não se sabe ao certo sequer quantas são). Caso se soubesse exatamente quais são as variáveis relevantes e se as mesmas pudessem ser medidas simultaneamente, o atrator poderia ser adequadamente representado no espaço de fase. Felizmente, Takens (1981) mostrou que é possível reconstruir atratores topologicamente equivalentes ao original, usando apenas uma variável medida.

Sob determinadas condições, um atrator de dimensão  $d_e$  pode ser reconstruído quando se consideram cópias atrasadas da série temporal medida, isto é,

$$[y(t), y(t - \tau), y(t - 2\tau), \dots, y(t - (m - 1)\tau)] \quad (3.5)$$

para cada instante  $t$  na série temporal. Dependendo da complexidade das órbitas do sistema dinâmico em estudo, pode-se requerer uma dimensão maior para o espaço de fase reconstruído. A dimensão  $d_e$  do novo espaço de fase é denominada dimensão de imersão (Takens, 1981).

Na prática, a reconstrução do espaço de fase não é trivial. Quando se trata de séries temporais finitas embebidas em ruído, não se sabe ainda quanta informação pode ser obtida no espaço de fase reconstruído (Schreiber, 1999). O atrator reconstruído deve ser topologicamente equivalente ao atrator no espaço de estado original. Garantir tal equivalência é básico para se poder usar o atrator reconstruído como ferramenta de análise do sistema dinâmico que deu origem à série temporal observada. Trata-se de um problema delicado, pois os teoremas relacionados com a imersão assumem uma seqüência de dados ilimitada e sem ruído (Takens, 1981). Um teorema matemático não pode ser aplicado em sua plenitude se as condições que o validam não se satisfazem plenamente. Deve-se avaliar as conseqüências de tais restrições ao procedimento da imersão.

Os estudos realizados e discutidos sucintamente a seguir têm mostrado que o ruído parece ser o fator mais restritivo à reconstrução adequada de um atrator. Inicialmente, deve-se verificar se o ruído é devido à medição do sinal ou se o ruído é intrínseco à dinâmica do sistema. No primeiro caso, supõe-se que existe um sistema dinâmico determinístico que gerou o sinal medido,

deixando claro o que se pretende reconstruir por meio do procedimento de imersão. Se o ruído está acoplado ao sistema, é necessário assumir determinadas características para o sistema ou para o ruído antes de proceder com a reconstrução. Esta tarefa não é trivial, já que, infelizmente, a natureza do ruído geralmente não é conhecida.

Casdagli e colegas (1991) mostraram que as técnicas de reconstrução podem amplificar o ruído presente em séries temporais, resultando na impossibilidade de recuperar as propriedades topológicas do atrator original. Os exemplos estudados por Casdagli sugerem que este problema é típico, mesmo nos casos em que a relação sinal-ruído é arbitrariamente baixa.

Supondo que a seqüência de ruído é conhecida, o sistema dinâmico pode ser visto como um dispositivo com entrada e saída. Casdagli (1992) e Stark e colegas (1997) mostraram que o espaço de fase reconstruído a partir do sinal da saída, juntamente com informações do estado da entrada, especificam a dinâmica do sistema de forma adequada. No caso do sistema cardiovascular, o sinal de ECG apresenta um ciclo cardíaco relativamente regular, mas os intervalos RR apresentam certo grau de complexidade que não é determinado pelos graus de liberdade do próprio coração. Mesmo se os intervalos entre batimentos cardíacos fossem aleatórios, seria possível inferir que o disparo de um ciclo cardíaco ocorreu, uma vez que um novo ciclo foi observado.

Existem outros trabalhos teóricos que seguem a idéia de que o ruído dinâmico pode ser isolado em certos casos, onde as observações contêm redundância suficiente. Muldoon e colegas (1998) demonstraram que uma quantidade suficiente de redundância nas medições permite a distinção entre a parte determinística do sinal e o ruído intrínseco do sistema.

Na maioria das aplicações, entretanto, não se sabe muito a respeito da natureza do ruído. Por exemplo, sistemas biológicos nunca estão isolados e as medições realizadas sempre são de precisão finita (Guyton e Hall, 1996). O ruído observado nem sempre é branco ou Gaussiano, conforme é normalmente suposto. Se for feita qualquer consideração a respeito do ruído, é necessário checar cuidadosamente a consistência dos resultados.

Outra preocupação associada à reconstrução de atratores está na escolha do passo de reconstrução  $\tau$ . Ao se fazer a imersão de uma série temporal,  $\tau$  pode ser ou não igual a  $T_s$ . Se o passo  $\tau$  for muito pequeno,  $y(t)$  e  $y(t-\tau)$  terão praticamente o mesmo valor, admitindo-se que a freqüência de amostragem é suficientemente alta para capturar toda a estrutura fina do sinal. Neste caso, o atrator com dimensão  $d > 2$ , reconstruído em uma dimensão de imersão  $d_e = 2$ , fica comprimido em torno de uma reta com inclinação unitária. Por outro lado, como a trajetória real está restrita a um volume finito do espaço de fase,

o passo  $\tau$  não pode ser muito grande, sob pena dos vetores de coordenadas atrasadas não serem correlacionados. Alguns critérios para a determinação de  $\tau$  podem ser encontrados em (Fraser e Swinney, 1986; Buzug e Pfister, 1992; Abarbanel et al., 1993), e um critério para a escolha de  $T_s$  foi proposto por Aguirre (1995).

Na prática, é prudente testar várias estratégias e comparar o resultados. Deve-se ter em mente que a determinação de invariantes não pode ser afetada por pequenas alterações no passo escolhido.

A escolha da dimensão de imersão merece atenção quando se sabe que os sinais de VFC normalmente precisam ser curtos para se garantir estacionariedade, além de apresentarem relação sinal/ruído finita. Existem muitas situações onde a dimensão de imersão teórica  $d_e$  não é ótima. Valores maiores (mas também menores) podem gerar resultados melhores. Como no caso da escolha de  $\tau$ , é aconselhável experimentar várias estratégias e comparar o resultados.

Espaços de fases de duas ou três dimensões são comuns na literatura (Ribeiro et al., 2001; Silke et al., 1999; Silke e Riddell, 1998; Mansier et al., 1996). Normalmente, o passo de reconstrução é igual a 1, fazendo com que o espaço de fase se confunda com o diagrama de dispersão discutido anteriormente.

Os espaços de fase de baixa dimensão são adequados para uma avaliação qualitativa dos mecanismos envolvidos com a regulação da atividade cardíaca. Mansier et al. (1996) mostraram diferenças entre os espaços de fase bidimensional da VFC de ratos normais e ratos submetidos à bloqueio autonômico farmacológico do parassimpático. Os ratos normais apresentaram um volume de imersão maior e o espaço de fase foi mais ordenado. Outros resultados envolvendo manipulações farmacológicas também demonstraram aspectos qualitativos que o espaço de fase pode oferecer na análise da VFC (Silke et al., 1999; Tulppo et al., 1998; Silke e Riddell, 1998; Zwiener et al., 1996).

Hoyer et al. (1997) apresentaram uma comparação interessante entre os espaços de fase tridimensional de um sinal de respiração e de um sinal de VFC, coletados sob diferentes protocolos: (1) normal, (2) sob anestesia, e (3) sob bloqueio colinérgico. Eles demonstraram a existência de alterações na dinâmica da respiração e da VFC para os diferentes protocolos. No primeiro protocolo (normal), o espaço de fase tridimensional apresentou-se muito complexo e não foi adequado para se observar alguma característica dinâmica, como trajetórias similares, entre outras. Nos demais protocolos (anestesia e bloqueio autonômico), o sinal de respiração apresentou notável alteração, demonstrando uma redução da dimensão do sistema. Tais diferenças não pu-

deram ser observadas com o sinal de VFC. O espaço de fase ainda foi complexo nos diferentes protocolos e aparentemente seria necessário um espaço de fase de dimensão maior que 3 para demonstrar a presença de alguma dinâmica.

Copie et al. (1996) mostraram que determinados índices da VFC são fortemente correlacionados com a forma do espaço de fase bidimensional ou diagrama de dispersão. O comprimento do espaço de fase é correlacionado com os componentes de longa duração, enquanto que a largura é correlacionada com os fenômenos de curta duração. Eles estudaram as relações entre estes parâmetros e os processos fisiológicos de regulação do marcapasso cardíaco. As aplicações clínicas incluem o trabalho de Hnatkova et al. (1995), que estudaram as aplicações de espaços de fase na estratificação de risco em pacientes com recente infarto agudo do miocárdio. Eles demonstraram a superioridade destes indicadores aos índices estatísticos clássicos do domínio do tempo. O comprimento dos espaços de fase são muito menores em pacientes infartados com propensão à taquicardia. A ocorrência de taquicardia ventricular é precedida de um alargamento do espaço de fase bidimensional e de um concomitante encurtamento (Mäkikallio et al., 1997; Huikuri et al., 1996a).

Como não é possível representar graficamente o espaço de fase de dimensão superior a três, os espaços multidimensionais são caracterizados pela dimensão de correlação, expoentes de Lyapunov, entre outros invariantes dos sistemas dinâmicos não-lineares.

Trabalhos teóricos sobre imersão de séries temporais reais podem ser encontrados em (Casolo et al., 1991; Ding et al., 1993; Malinetskii et al., 1993). Estudos mais heurísticos são apresentados por Liebert e Schuster (1989), Kennel e Isabelle (1992), Buzug e Pfister (1992) e Kugiumtzis (1996).

### 3.4.5 Expoentes de Lyapunov

Os *expoentes de Lyapunov* possibilitam quantificar a taxa de divergência de trajetórias num atrator caótico e, portanto, medir a extrema sensibilidade às condições iniciais do sistema (Guckenheimer e Holmes, 1983).

Considere a evolução temporal de um sistema dinâmico a partir de duas condições iniciais muito próximas,  $\mathbf{y}_0$  e  $\mathbf{y}_0 + \epsilon(0)$ . Decorrido um intervalo de tempo  $t$ ,  $\mathbf{y}_0$  terá evoluído para  $\mathbf{y}_t$ , enquanto  $\mathbf{y}_0 + \epsilon(0)$  terá evoluído para  $\mathbf{y}_t + \epsilon(t)$ , sendo que

$$\epsilon(t) \sim \epsilon(0) \exp \lambda t. \quad (3.6)$$

O expoente de Lyapunov  $\lambda$  quantifica a taxa média de divergência das trajetórias. A existência de um ou mais expoentes de Lyapunov positivos define uma

instabilidade orbital. Para uma solução caótica, a sensibilidade às condições iniciais implica na existência de pelo um expoente de Lyapunov positivo. Estas condições podem ser usadas como critério para determinar se um atrator é ou não caótico (Wolf, 1986).

Na prática, o cálculo analítico dos expoentes de Lyapunov pode ser realizado em pouquíssimos casos (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994). Normalmente recorre-se ao cálculo computacional. Vários algoritmos são apresentados na literatura (Wolf et al., 1985; Moon, 1987; Parker e Chua, 1989; Abarbanel, 1992; Chialina et al., 1994).

Uma das dificuldades encontradas no cálculo dos expoentes de Lyapunov associados a séries temporais reais reside no desconhecimento das equações que regem o comportamento do sistema. Apesar de o método de reconstrução de Takens dar origem a um atrator topologicamente semelhante ao atrator original, ele não fornece informações sobre o Jacobiano ou derivadas relacionadas à dinâmica. Os vários métodos propostos para a estimativa dos expoentes de Lyapunov tentam contornar este problema.

As técnicas mais antigas para a determinação dos expoentes de Lyapunov eram extensões de técnicas que foram desenvolvidas para a análise de sistemas com equações de evolução conhecidas. A partir destas últimas, assumia-se que a separação das trajetórias realmente evoluía de forma exponencial. Sano e Sawada (1985) e Eckmann et al. (1986) introduziram aproximações lineares localizadas a fim de apreciar a evolução das trajetórias num espaço reconstruído. Nestes casos, uma trajetória de referência era definida a partir da seqüência de vetores reconstruídos e uma análise do que ocorria com pontos na vizinhança dessa trajetória fornecia informações a respeito da taxa de divergência das soluções próximas. Outro algoritmo muito conhecido, desenvolvido por Wolf e colegas (1985), segue várias trajetórias vizinhas para medir o aumento médio do volume local. Todos esses algoritmos sofreram vários refinamentos (Geist et al., 1990; Kennel et al., 1992), mas é preciso cautela no seu uso, quando não se pode confirmar que a dinâmica do sistema é determinística, já que nenhum deles realmente verifica o comportamento exponencial das trajetórias. Além disso, o número finito de elementos da série temporal e a eventual contaminação com ruído podem mascarar os resultados.

Mais recentemente, a ênfase voltou-se para a verificação do crescimento exponencial da divergência entre trajetórias. Algoritmos muito similares foram propostos independentemente por Rosenstein et al. (1993) e Kantz (1994). A idéia principal é que trajetórias inicialmente próximas não divergem necessariamente de forma exponencial, mas apenas na média. Para cancelar flutuações em torno do crescimento exponencial, é necessário tomar uma mé-

dia apropriada de muitos segmentos de trajetória.

O expoente de Lyapunov tem sido usado na análise da modulação autonômica da VFC. Mas existem controvérsias sobre este índice. Hagerman et al. (1996) mostraram que o bloqueio autonômico farmacológico a nível cardíaco com propranolol e atropina reduz o maior expoente de Lyapunov. Por outro lado, Mansier et al. (1996) observaram um aumento do maior expoente de Lyapunov após injeção de atropina, sugerindo um aumento da complexidade da VFC na presença de bloqueadores colinérgicos. Esta discrepância pode estar associada à presença de ruídos no sinal de VFC. O bloqueio autonômico pode estar reduzindo a potência do sinal de VFC, fazendo com que a relação sinal/ruído se torne menor, possibilitando ao ruído determinar um aumento aparente da complexidade da VFC.

O expoente de Lyapunov tem sido usado com freqüência na verificação de caos determinístico na VFC (Gong et al., 1998; Hoyer et al., 1997; Casaleggio et al., 1997). O assunto ainda é controverso (Le Pape et al., 1997; Guzzetti et al., 1996; Kanters et al., 1994). Vale lembrar que processos estocásticos também apresentam expoentes de Lyapunov positivos. A preocupação com a estacionariedade deve estar sempre presente quando se usa este índice, e, em muitos estudos, ela não é citada. Em alguns casos, séries de intervalos RR com 20.000 elementos (ou de aproximadamente 1h) são consideradas estacionárias (Guzzetti et al., 1996).

### 3.4.6 Dimensão de Correlação

Quando se faz referência ao conceito de dimensão, em geral, trata-se da dimensão Euclidiana. Um conjunto finito de pontos tem dimensão zero; uma linha tem dimensão um; uma superfície, dimensão dois, e assim por diante. Contudo, ao se introduzir o conceito de atrator estranho, observou-se que as estruturas geométricas são mais complexas e podem ter dimensões não inteiras, como no caso dos fractais.

Os primeiros métodos para a determinação da dimensão de um atrator derivaram-se da *dimensão de Hausdorff*, também conhecida como *dimensão fractal* (Thompson e Stewart, 1986). A dimensão fractal é estimada pelo popular algoritmo de contagem de caixas. Nesses algoritmos, a região do espaço de fase de dimensão  $d_e$  ocupada pelo atrator é dividida em caixas de dimensão  $\epsilon^{d_e}$ ; itera-se o mapa  $N$  vezes ( $N$ , em geral, deve ser bastante grande, no mínimo da ordem de  $10^6$ ) e contam-se quantas destas caixas,  $N(\epsilon)$ , contêm pelo menos um ponto do atrator. O cálculo deve ser repetido para diversos valores de  $\epsilon^{d_e}$ . A dimensão  $D_0$  é dada pela inclinação do gráfico  $\log N(\epsilon) \times \log(\frac{1}{\epsilon})$ . Infelizmente, esse algoritmo é insensível ao fato de que a maioria das caixas



não contêm pontos do atrator. Um número muito grande de caixas precisa ser implementado e, por isso, este algoritmo consome bastante espaço de memória e um tempo razoável de processamento. Na prática, este algoritmo é computacionalmente muito pesado para dimensões maiores que dois. Nesses casos, é mais apropriado usar outros métodos, entre os quais se destaca o cálculo da *dimensão de correlação*.

A dimensão de correlação leva em consideração a probabilidade de que as caixas cubram parte do atrator. Estas caixas recebem um peso maior e o método fica mais eficiente (Grassberger e Procaccia, 1983). A partir do algoritmo desenvolvido por Grassberger e Procaccia em 1983, a dimensão de correlação ganhou grande popularidade, contribuindo para a análise e classificação de sistemas dinâmicos (Grassberger, 1986; Lorenz, 1991).

A implementação do algoritmo de Grassberger-Procaccia é relativamente simples. Entretanto, esse algoritmo exige o cálculo e a classificação de cerca de  $N^2$  distâncias num espaço de  $d_e$  dimensões. Tal procedimento ainda consome um tempo de processamento excessivamente longo se o algoritmo não é construído de maneira otimizada. Diversas sugestões, simplificações e modificações foram propostas na implementação do algoritmo de Grassberger-Procaccia (Theiler, 1986; Judd e Mees, 1991). Mas apesar destes problemas, este algoritmo ainda é um dos mais usadas na literatura.

Tem sido observado por vários autores que correlações temporais podem conduzir a resultados espúrios na estimativa da dimensão de correlação (Osborne e Provenzale, 1989; Theiler, 1991; Grassberger et al., 1991). A correção necessária foi proposta por Grassberger (1987) e Theiler (1990a): pares de pontos  $i, j$  que estão mais próximos que algum tempo de correlação  $t_{\min}$  devem ser excluídos do cálculo. O erro introduzido não é dramático, desde que o total de pares cresça com  $N^2$  enquanto apenas um número de termos proporcionais a  $N$  sejam excluídos. É recomendável ser generoso na escolha de  $t_{\min}$ , pois o tempo de queda da função de autocorrelação linear geralmente não é suficiente. Uma ferramenta adequada para se determinar o tempo de queda da correlação não-linear é o gráfico de separação espaço-tempo introduzido por Provenzale et al. (1992).

Recentemente, a dimensão de correlação foi usada no estudo do controle cardiovascular por intermédio da análise de séries temporais de pressão sanguínea (Almong et al., 1999). Para se obter uma estimativa correta da dimensão de correlação no trabalho mencionado, o impacto de vários parâmetros, como passo de reconstrução, dimensão de imersão, número de pontos e tempo de amostragem foi considerado. Mesmo considerando as dificuldades associadas à presença do ruído, a pesquisa sugere que a dimensão de correlação

é sensível o suficiente para atuar como um parâmetro de discriminação para a identificação de disfunções em sistemas cardiovasculares. Tem-se observado que a dimensão de correlação decresce antes de um ataque de taquicardia ventricular e após infarto do miocárdio (Lombardi et al., 1996; Skinner et al., 1993, 1991).

Nos estudos fisiológicos, a dimensão de correlação parece aumentar com a aplicação de bloqueadores autonômicos, demonstrando um aumento da complexidade presente na VFC em humanos e em ratos (Mansier et al., 1996). No entanto, Hoyer et al. (1997) encontraram resultados contraditórios em seus experimentos. A aplicação de bloqueadores autonômicos reduziu a dimensão de correlação em coelhos. Eles também observaram uma redução da dimensão de correlação após a aplicação de anestésicos. Tal fato foi também observado recentemente por Storella et al. (1999).

A dimensão de correlação é menor em indivíduos hipertensos do que em normotensos (Kagiyama et al., 1999). Parece existir correlação entre a dimensão de correlação e a potência na faixa HF do espectro de frequências e a relação LF/HF. Kagiyama et al. (1999) sugeriram que não-linearidades presentes na VFC podem estar associadas ao controle patológico da pressão arterial. Tal fato pode não ser verdade, já que outros autores encontraram a presença de não-linearidades em indivíduos saudáveis (Yambe et al., 1998; Braun et al., 1998; Hoyer et al., 1996).

A dimensão de correlação tem se mostrado útil no estudo do processo de reinervação em pacientes transplantados (Kresh e Izrailtyan, 1998; Meyer et al., 1996). Logo após o transplante, a dimensão de correlação apresenta-se próxima da unidade, demonstrando comportamento cronotrópico metronômico. Após alguns meses, a dimensão de correlação aumenta, sugerindo uma reorganização dos mecanismos de modulação autonômica da atividade cardíaca no transplantado.

Estudos envolvendo indivíduos em diferentes faixas etárias demonstraram que a dimensão de correlação reduz-se com a idade. Esta observação está coerente com o fato corrente de que a VFC diminui com o envelhecimento, implicando numa redução de complexidade e no aumento da preditibilidade do marcapasso cardíaco (Otsuka et al., 1997).

Os problemas que surgem quando a dimensão de correlação é estimada a partir de séries temporais reais têm sido largamente estudados na literatura. Estimadores estatísticos de dimensão fractal e suas propriedades são discutidos nas referências (Theiler, 1990b; Smith, 1992; Cutler, 1995). Contribuições originais, destacando fontes potenciais para resultados espúrios, são apresentadas em (Theiler, 1986; Osborne e Provenzale, 1989; Theiler, 1991; Ruelle,

1990). Tutoriais podem ser encontrados em (Grassberger et al., 1991; Kantz e Schreiber, 1995).

### 3.4.7 Entropia Aproximada

O cálculo da entropia aproximada tem por objetivo estimar a entropia de Kolmogorov-Sinai (Kolmogorov, 1958). Na literatura se diz que “uma entropia de Kolmogorov-Sinai ( $K$ ) não nula positiva e finita é condição suficiente para a ocorrência de caos determinístico” (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994). A entropia de Kolmogorov-Sinai mede a taxa média de criação de informação em um sistema dinâmico ou, de forma equivalente, a perda de informação de um observador sobre o sistema. Pode-se dizer que a entropia quantifica a regularidade ou a complexidade de séries temporais oriundas de sistemas dinâmicos não-lineares.

Para se definir a entropia de Kolmogorov-Sinai, considere um ponto  $y(t) = (y_1(t), \dots, y_d(t))$  evoluindo em uma órbita de um espaço de fases de dimensão  $d$ . Divida este espaço em caixas de dimensão  $\epsilon^d$  e observe o sistema a intervalos uniformes de tempo  $\tau$ . O parâmetro  $\tau$  pode ser interpretado como o passo usado na reconstrução de Takens. Define-se a probabilidade conjunta  $P(i_1, i_2, \dots, i_b)$  como a probabilidade de observar o ponto  $y(t)$  na caixa  $i_1$  no tempo  $t = 0$ , na caixa  $i_2$  em  $t = \tau$ , ... e  $i_b$  em  $t = b\tau$ . A entropia de Kolmogorov-Sinai é definida como

$$K = - \lim_{\tau \rightarrow 0} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \lim_{b \rightarrow \infty} \frac{1}{b\tau} \sum_{i_1 \dots i_b} P(i_1 \dots i_b) \ln P(i_1 \dots i_b) \quad (3.7)$$

Observe que para pontos fixos, por exemplo, a probabilidade de se observar o sistema no ponto fixo é igual a unidade, enquanto a probabilidade de se observar o sistema em outros pontos é nula. Neste caso, a quantidade de informação que se ganha ao se observar a trajetória do sistema é nula; pode-se verificar que  $K = 0$ . Por outro lado, quando as probabilidades conjuntas são iguais, a entropia atinge o seu valor máximo.

O cálculo de  $K$  baseado em sua definição é de difícil implementação. O método da entropia aproximada simplifica o cálculo de  $K$ , não obstante exigir um tempo computacional elevado. Este método foi desenvolvido por Pincus e seus colaboradores (Pincus, 1991; Pincus e Goldberger, 1994), como uma variante do algoritmo de Grassberger e Procaccia (1983) para o cálculo da entropia de Kolmogorov-Sinai. Para a definição da entropia aproximada, considera-se uma variável observada do sistema  $y(k)$  constituída por  $N$  amostras e um espaço de fases reconstruído com dimensão de imersão  $d_e$ . A entropia aproximada é definida por:

$$\begin{aligned}
EnAp(N, d_e, \epsilon) &= \frac{1}{N - d_e} \sum_{n=0}^{N-d_e-1} \ln P[ |y(n+j) - y(m+j)| \leq \epsilon \mid \\
&\quad |y(n+k) - y(m+k)| \leq \epsilon], \\
&\quad \forall k = 0, 1, \dots, j-1, \quad m, j \in \mathbf{N}.
\end{aligned} \tag{3.8}$$

Baseado em considerações teóricas (Pincus, 1991) e experimentos clínicos (Pincus et al., 1993), sugere-se que estimativas razoáveis da entropia aproximada podem ser obtidas para uma dimensão de imersão  $d_e$  igual a 2, uma tolerância  $\epsilon$  entre 10% e 25% do desvio padrão da série temporal e número mínimo de amostras  $N$  igual a  $30^{d_e}$ , ou seja, 900 amostras.

Diversas aplicações têm sido relatadas na literatura. Estudos recentes mostraram que o marcapasso cardíaco do feto normal apresenta entropia crescente com a evolução da gestação, indicando aumento da complexidade da dinâmica envolvida (Groome et al., 1999; Van Leeuwen et al., 1999). Pincus e Viscarello (1992) observaram uma redução da entropia e de outros índices não-lineares em recém-nascidos com patologias ou dificuldades associadas ao nascimento prematuro. De uma maneira geral, as crianças e os jovens apresentam índices muito próximos. Por outro lado, o adulto e o idoso começam a mostrar uma redução da entropia, coerente com o aumento da regularidade da frequência cardíaca (Jokinen et al., 2001; Pikkujamsa et al., 1999). Em aplicações clínicas, a entropia aproximada se apresentou reduzida em pacientes submetidos a anestesia geral (Storella et al., 1999, 1994), em pacientes que posteriormente desenvolveram complicações após cirurgia cardíaca (Hogue et al., 1998; Fleisher et al., 1993) e em outras complicações cardiovasculares (Mäkikallio et al., 1999, 1998; Mäkikallio, 1998). Outras aplicações podem ser encontradas em (Pikkujamsa et al., 2001; Storella et al., 1998; Palazzolo et al., 1998).

### 3.4.8 Modelagem NARMA

Considere o modelo *nonlinear autoregressive moving average* (NARMA) (Leontaritis e Billings, 1985)

$$y(k) = F^\ell [ y(k-1), \dots, y(k-n_y), e(k), \dots, e(k-n_e) ] \tag{3.9}$$

onde  $y(k)$  é a série temporal a ser modelada,  $e(k)$  reflete incertezas, ruído ou a dinâmica não modelada,  $n_y$  e  $n_e$  são os atrasos máximos dos termos do processo e do ruído respectivamente, e  $F^\ell[\cdot]$  é uma função não-linear de  $y(k)$  e  $e(k)$  com grau de não-linearidade  $\ell \in \mathbf{Z}^+$ . Este modelo é capaz de representar

uma ampla classe de sistemas não-lineares e não exige um grande número de parâmetros (Aguirre, 2000; Chen e Billings, 1989).

Neste método, o mapa  $F^\ell[\cdot]$  é um polinômio de grau  $\ell$ . A utilização da representação (3.9) para a identificação do processo exige que a mesma seja parametrizada por meio de expansões polinomiais, isto é,

$$\begin{aligned} y(k) &= \theta_0 + \sum_{i_1=1}^{M_r} \theta_{i_1} \psi_{i_1}(k) + \sum_{i_1=1}^{M_r} \sum_{i_2=i_1}^{M_r} \theta_{i_1 i_2} \psi_{i_1}(k) \psi_{i_2}(k) + \dots \\ &+ \sum_{i_1=1}^{M_r} \dots \sum_{i_l=i_{l-1}}^{M_r} \theta_{i_1 \dots i_l} \psi_{i_1}(k) \dots \psi_{i_l}(k) + e_i(k), \end{aligned} \quad (3.10)$$

onde  $\theta_i$  são os parâmetros,  $\psi_i$  são os monômios, cujas combinações constituem os regressores do modelo e  $M_r = n_y + n_e$ .

O número de regressores ou termos da expansão polinomial (3.10) do modelo NARMA é igual a:

$$M = \sum_{j=0}^l n_j, \quad (3.11)$$

onde

$$\begin{aligned} n_o &= 1 \\ n_j &= \frac{n_{j-1}(n_y + n_e + j - 1)}{j}, \quad j = 1, \dots, l. \end{aligned} \quad (3.12)$$

O número de termos *candidatos* do modelo cresce rapidamente com o número de atrasos  $n_y$  e  $n_e$  e com o grau de não-linearidade  $\ell$ . Sendo assim, se todos os regressores forem incluídos no modelo, a estimação dos parâmetros da expansão polinomial (3.10), implicará, geralmente, em mal condicionamento da matriz de regressores. Desta forma, anteriormente ou paralelamente à estimação de parâmetros, deve-se utilizar um método para determinar quais termos, dentre os candidatos, devem ser incluídos no modelo (Billings e Fadzil, 1985).

Para a estimação dos parâmetros do modelo NARMA, a equação (3.10) tem que ser expressa na forma de *erro de predição* como

$$y(k) = \Psi^T(k-1) \hat{\Theta} + \xi(k), \quad (3.13)$$

onde

$$\begin{aligned}\Psi^T(k-1) &= \begin{bmatrix} \Psi_y^T(k-1) & \Psi_{y\xi}^T(k-1) & \Psi_\xi^T(k-1) \end{bmatrix} \\ \hat{\Theta} &= \begin{bmatrix} \hat{\Theta}_y^T & \hat{\Theta}_{y\xi}^T & \hat{\Theta}_\xi^T \end{bmatrix}^T\end{aligned}\quad (3.14)$$

e onde  $\Psi_y^T(k-1)$  é uma matriz que contém as combinações lineares e não-lineares dos termos de saída com atraso até  $k-1$ . As matrizes  $\Psi_{y\xi}^T(k-1)$  e  $\Psi_\xi^T(k-1)$  são definidas de forma similar. Os parâmetros associados a cada termo destas matrizes são os elementos dos vetores  $\hat{\Theta}_y$ ,  $\hat{\Theta}_{y\xi}$  e  $\hat{\Theta}_\xi$ , respectivamente. Finalmente,  $\xi(k)$  são os resíduos, definidos como a diferença entre os dados medidos  $y(k)$  e os dados preditos com um passo a frente  $\Psi^T(k-1)\hat{\Theta}$ .

O vetor de parâmetros  $\Theta$  pode ser estimado pelo emprego das técnicas dos mínimos quadrados ortogonais (Chen et al., 1989). O estimador de mínimos quadrados definido por

$$\hat{\Theta} = (\Psi^T \Psi)^{-1} \Psi^T \mathbf{y} \quad (3.15)$$

é utilizado, e ele busca minimizar a função de custos

$$J = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \xi^2(k) = \frac{1}{2} \xi^T \xi = \frac{1}{2} \|\xi\|^2, \quad (3.16)$$

onde  $\|\cdot\|$  indica a norma Euclidiana.

Este procedimento reduz as imprecisões decorrentes de mal condicionamento numérico, e auxilia na seleção da estrutura do modelo final (Aguirre, 2000). A estimação dos parâmetros se faz para um modelo linear nos parâmetros, conforme expresso por (3.13) e representada pela equação

$$y(k) = \sum_{i=1}^{n_p+n_\xi} g_i w_i(k) + \xi(k), \quad (3.17)$$

onde  $n_p + n_\xi$  é o número de termos (do processo mais o ruído) do modelo,  $\{g_i\}_{i=1}^{n_p+n_\xi}$  são parâmetros constantes e os regressores  $\{w_i(k)\}_{i=1}^{n_p+n_\xi}$  são construídos de tal forma que os monômios originais sejam ortogonais aos dados.

Um critério para a seleção dos termos mais importantes do modelo pode ser obtido como um subproduto do procedimento de estimação de parâmetros. O erro de predição médio quadrático (EPMQ) máximo é alcançado quando nenhum termo é incluído no modelo, isto é, quando  $n_p + n_\xi = 0$ . Neste caso,

o EPMQ iguala-se a  $\overline{y^2(k)}$  onde a barra indica média temporal. A redução no EPMQ devido à inclusão do  $i$ -ésimo termo,  $g_i w_i(k)$ , no modelo auxiliar dado pela equação (3.17) é  $(1/N)g_i^2 \overline{w_i^2(k)}$ . Escrevendo esta redução em valores percentuais do EPMQ, define-se a razão de redução do erro *ERR* (*error reduction ratio*) (Korenberg et al., 1988)

$$[ERR]_i \doteq \frac{g_i^2 \overline{w_i^2(k)}}{\overline{y^2(k)}} \times 100, \quad i = 1, 2, \dots, n_p + n_\xi. \quad (3.18)$$

Assim, quanto maior o índice ERR, maior é a importância do termo para o modelo. Os termos que apresentarem um índice ERR muito baixo, podem não ser incluídos no modelo. Os regressores são ordenados por ordem de importância, e aqueles que estiverem *no final da fila*, podem ser eventualmente eliminados, evitando-se mal condicionamento numérico da matriz de regressores.

Uma representação similar, mas com um processo de seleção de estrutura diferente, foi usada por Celka et al. (1999) para analisar sinais cardiovasculares.

Uma vez estabelecida a escala de importância dos regressores, o número de regressores que comporão o modelo pode ser estimado pelo critério de informação de Akaike (Akaike, 1974). O AIC (*Akaike's Information Criterion*) é um critério estatístico que verifica a redução na variância dos resíduos, à medida que termos são incorporados ao modelo. Ele leva em consideração o princípio da parsimônia, ou seja, que entre dois ou mais modelos candidatos eficazes em relação à representação da dinâmica do sistema, deve-se escolher o modelo com o menor número de parâmetros independentes (Söderström e Stoica, 1989). Tal princípio permite a escolha de um modelo mais fiel às características do sistema (Aguirre, 2000).

O AIC é definido por meio da seguinte expressão:

$$AIC(\phi) = N \log[\text{Var}(\xi)] + n_\theta \phi, \quad (3.19)$$

onde  $N$  é o número de elementos da série temporal  $y(k)$ ,  $\text{Var}(\xi)$  é a variância dos resíduos,  $n_\theta$  é o número de termos do modelo, e  $\phi$  é o valor crítico da distribuição  $\chi^2$  com um grau de liberdade para um dado nível de significância. Os valores mais utilizados para  $\phi$  são 2 e 4 (Leontaritis e Billings, 1987).

O primeiro termo da expressão (3.19) é relativo à variância dos resíduos e o segundo penaliza a complexidade do modelo Leontaritis e Billings (1987). Desta forma, um modelo que inclui todos os regressores candidatos faz com

que o primeiro termo seja mínimo, uma vez que a variância dos resíduos diminui com o aumento do número de termos; por outro lado, o segundo termo da equação atingirá seu valor máximo. O número de termos do modelo indicado pelo critério de Akaike coincide com o mínimo da função  $AIC(\phi)$ . Desta forma, este critério reduz as chances de se determinar um modelo sobreparametrizado.

É importante salientar que a eficiência deste critério dependerá das características do processo (Korenberg et al., 1988), ou seja, o critério indica se um modelo é adequado do ponto de vista estatístico, ou seja, não há garantias de que o modelo selecionado será dinamicamente eficiente. Por outro lado, a complexidade de um modelo selecionado com base nos testes estatísticos é, geralmente, próxima da complexidade de bons modelos escolhidos de acordo com sua dinâmica. Desta forma, quando o sistema a ser identificado for não linear, tais critérios podem ser utilizados para reduzir o número de modelos candidatos (Aguirre, 1994a). Além disso, deve-se ter em mente que o número de termos sugerido pelo critério AIC dependerá da escolha dos termos a serem incluídos no modelo, ou seja, do grau de não linearidade, dos atrasos máximos e da ordem de importância definida pelo algoritmo baseado no ERR. Desta forma, alterando-se estas condições, obtêm-se resultados diferentes para o critério AIC.

#### 3.4.9 Análise de *Surrogates*

Um dos métodos usados na comparação de dinâmicas por intermédio de teste de hipótese que tem sido aplicado com sucesso nos últimos anos foi proposto por Theiler e colegas (1992). Denominado método das *surrogates*, ele envolve dois ingredientes principais: uma hipótese contra a qual os dados são testados, e um fator estatístico discriminante que quantifica algum aspecto da série temporal. A hipótese define uma determinada característica para um conjunto de dados que supõe-se inadequada para explicar a dinâmica da série temporal sob teste. Se o fator discriminante calculado para a série temporal é diferente daquele calculado para a hipótese, então esta última pode ser rejeitada. No presente trabalho, a hipótese nula é que a série temporal é aleatória (sem traço de determinismo). As *surrogates* são séries aleatórias por construção.

A idéia principal do método é a seguinte. A partir da série temporal, gera-se um conjunto de dados, denominados *surrogates*, que compartilham determinadas características lineares da série original (tais como média, variância e função de autocorrelação), mas que são aleatórias conforme especificado pela hipótese. Para cada *surrogate*, o fator discriminante é calculado



e uma distribuição de probabilidade é determinada para todo o conjunto de *surrogates*. A partir da média e variância das distribuições associadas à série original e às *surrogates*, calcula-se uma medida de significância (Theiler et al., 1992) que indicará a rejeição ou não da hipótese nula. Se a hipótese for rejeitada, sugere-se que a série temporal possui algum componente determinístico em sua dinâmica.

Dois tipos de *surrogates* foram geradas neste trabalho. A *phase randomized surrogate* é calculada a partir da transformada discreta de Fourier  $Y(k)$  da série temporal  $y(n)$ , onde  $0 \leq n \leq N - 1$  e  $0 \leq k \leq N - 1$ . A informação de fase é embaralhada segundo uma distribuição uniforme e a *surrogate* é determinada por meio da transformada inversa de Fourier

$$y_s(n) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} e^{j\alpha_k} |Y(k)| e^{j2\pi kn/N}, \quad (3.20)$$

onde  $0 \leq \alpha_k < 2\pi$  são variáveis aleatórias independentes com distribuição uniforme.

Um outro grupo de *surrogates*, denominado *amplitude-adjusted surrogate* pode ser obtido a partir da seguinte seqüência de operações (Theiler et al., 1992). Inicialmente, gera-se um conjunto de números aleatórios Gaussianos  $x(n)$ ,  $0 \leq n \leq N - 1$ . A série temporal  $y(n)$  é reordenada de acordo com a distribuição Gaussiana, tal que se  $y(n)$  é o menor  $n$ -ésimo termo de todos os  $y$ 's, então  $x(n)$  será o menor  $n$ -ésimo termo de todos os  $x$ 's. Desta forma, a *surrogate* pode ser considerada como tendo sido gerada por um processo estocástico Gaussiano. Em seguida, esta nova seqüência é submetida ao processo anterior de embaralhamento da fase (*phase randomized surrogate*). Finalmente, a *surrogate* é obtida após redistribuição dos elementos da seqüência de acordo com o histograma da série temporal original.

### 3.4.10 Detrended Fluctuation Analysis - DFA

A técnica DFA possibilita quantificar a presença ou ausência de correlação fractal em séries temporais de longa ou curta duração (24h ou 5min, por exemplo, no caso de séries de intervalos RR de seres humanos). Este método foi validado por Peng et al. (1995) e tem sido apontado como um forte indicador de determinadas disfunções cardíacas (Lombardi, 2000; Mäkikallio et al., 1999, 1998; Ho et al., 1997). Uma das vantagens desta técnica sobre a maioria das técnicas de análise de sinais é que ela pode ser aplicada a séries não-estacionárias (Peng et al., 1995).

Este método foi desenvolvido para caracterizar flutuações em escalas (neste

caso, resoluções temporais) de diferentes comprimentos. A ocorrência de auto-similaridade sobre um conjunto de escalas temporais pode ser caracterizada por este método pelo emprego de índices denominados *expoentes de escalonamento* (*scaling exponents*).

Os detalhes para o cálculo destes índices podem ser encontrados em (Peng et al., 1995), mas a Figura 3.6 resume a metodologia utilizada. Basicamente, calcula-se a flutuação média  $F(n)$  da série temporal em diferentes escalas  $n$ . Normalmente,  $F(n)$  aumenta com a escala  $n$ . Uma relação linear num gráfico  $\log \times \log$  entre  $F(n)$  e  $n$  indica a presença de correlação fractal.

Um dos índices de escalonamento,  $\alpha$ , é calculado como a inclinação da curva  $\log_{10}F(n) \times \log_{10}n$  para valores de  $n$  que podem chegar a 10.000 (no caso de traçados de Holter de 24h, a série normalmente tem mais de 100.000 intervalos RR, o que justifica uma escala de 10.000). Em geral,  $\alpha$  quantifica correlações de longa duração. Séries aleatórias, como as *surrogates*, geram um  $\alpha = 0,5$ . Se existirem apenas correlações de curta duração na série temporal, o expoente de escalonamento  $\alpha$  pode ser diferente de 0,5 para pequenos valores de  $n$  (inclinação inicial da curva  $\log_{10}F(n) \times \log_{10}n$ ), mas ele se aproxima de 0,5 para grandes escalas. Valores de  $0,5 < \alpha \leq 1$  indicam correlações de longa duração — por exemplo, um longo intervalo RR provavelmente será seguido por outro intervalo longo. O caso especial de  $\alpha = 1$  corresponde ao ruído  $1/f$ . Valores de  $\alpha > 1$  ainda indicam correlações até o limite de  $\alpha = 1,5$  para ruído Browniano (veja Peng et al. (1995) para maiores detalhes e outras referências). As séries de intervalos RR de seres humanos saudáveis apresentam geralmente valores de  $\alpha = 1$ , enquanto estes valores aumentam para grupos com determinadas patologias cardíacas, demonstrando que este índice tem potencial no diagnóstico clínico (Peng et al., 1995; Ho et al., 1997).

Dois outros índices de correlação  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  têm sido muito usados na literatura mais recentemente, apresentando-se como bons indicadores de disfunções cardiovasculares (Laitio et al., 2000; Mäkikallio et al., 1999, 1998; Mäkikallio, 1998). Estes índices correspondem à inclinação da curva  $\log_{10}F(n) \times \log_{10}n$  para pequenos valores de  $n$ . Em particular,  $\alpha_1$  é calculado para  $4 \leq n \leq 16$  e  $\alpha_2$  para  $16 \leq n \leq 64$ . Considerando que as escalas utilizadas são relativamente pequenas, estes índices podem ser usados na análise de séries temporais mais curtas (em torno de 1.000 elementos).

A Figura 3.7 mostra a curva  $\log_{10}F(n) \times \log_{10}n$  para uma série de intervalos RR de 24h de um ser humano sem doença cardiovascular, juntamente com os valores dos índices DFA descritos acima.

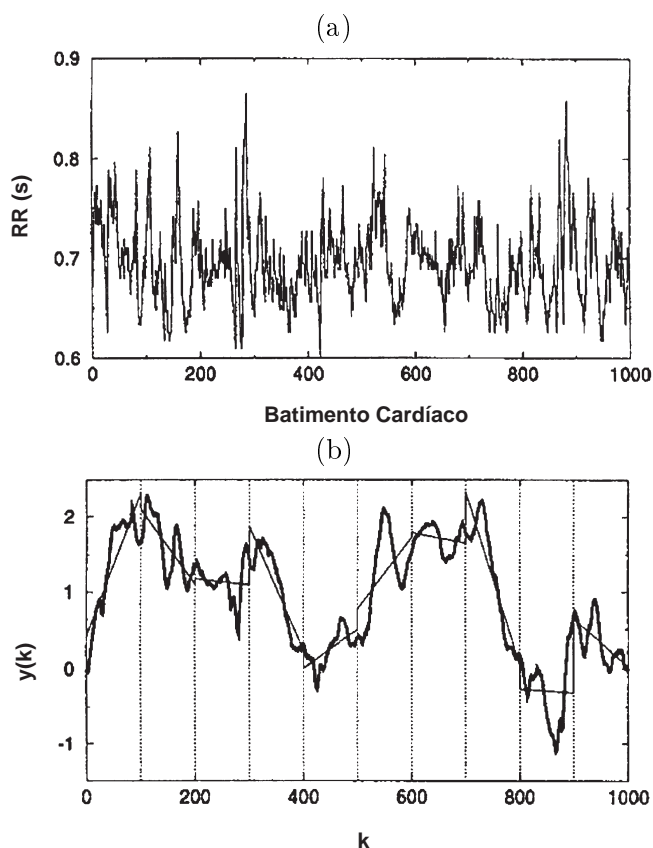


Figura 3.6: Esta figura mostra como a flutuação média  $F(n)$  de uma série temporal é calculada para diferentes escalas  $n$ . A parte (a) da figura mostra uma série de intervalos RR com 1.000 batimentos cardíacos ( $N = 1000$ ). A parte (b) da figura mostra como a série é processada para se calcular sua flutuação numa determinada escala  $n$ . Inicialmente, toda a série é integrada, isto é,  $y(k) = \sum_{i=1}^k [B(i) - \bar{B}]$ , onde  $B(i)$  é o  $i$ -ésimo intervalo RR da série e  $\bar{B}$  é o intervalo RR médio. Em seguida, a série  $\{y(k)\}$  é dividida em intervalos iguais com  $n$  elementos, de acordo com a escala considerada. Nesta figura,  $n = 100$ , e a série é dividida em 10 intervalos ou *caixas* com 100 elementos. Em cada *caixa*, um segmento de reta é ajustado aos dados (tendência da *caixa*), gerando assim uma série de segmentos de retas  $\{y_n(k)\}$  (10 segmentos de reta para o caso desta figura). A flutuação da série nesta escala  $n = 100$  é calculada pela raiz quadrada da média quadrática da série  $\{y(k)\}$  subtraída da tendência  $\{y_n(k)\}$ , isto é,  $F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}$ . Esta flutuação é calculada para diferentes escalas  $n$ . O gráfico  $\log_{10} F(n) \times \log_{10} n$  fornece a informação para o cálculo dos índices DFA descritos no texto (Peng et al., 1995).

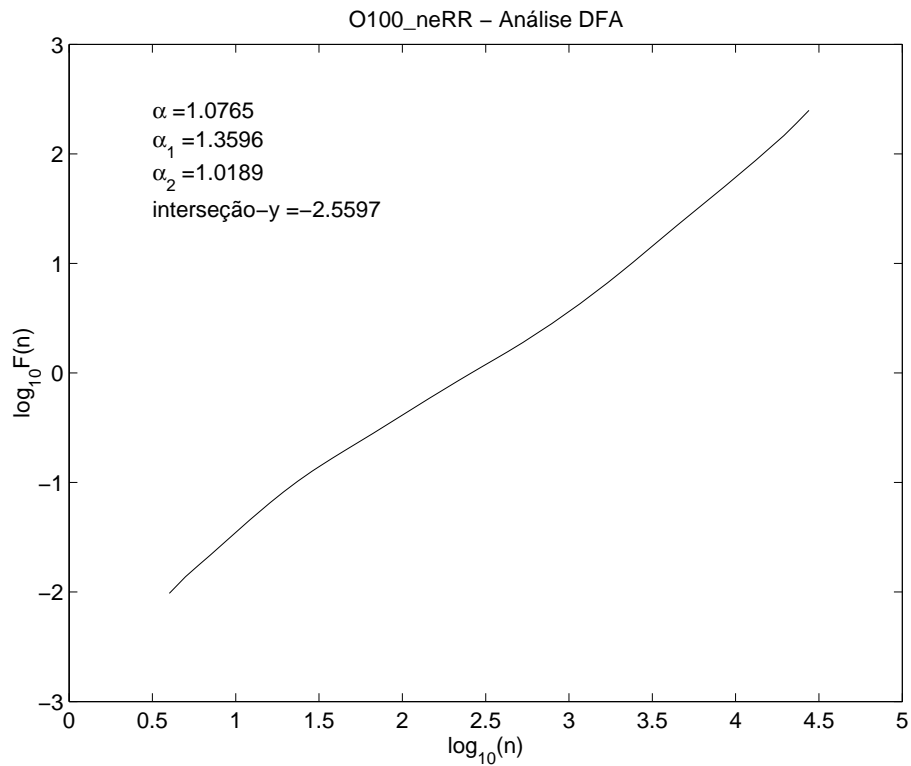


Figura 3.7:

Gráfico de  $\log_{10} F(n) \times \log_{10} n$  para uma série de intervalos RR de 24h de um ser humano sem evidências de problemas cardiovasculares. O valor de  $\alpha$  está próximo de 1, indicando uma condição de normalidade da função cardiovascular. Os índices  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  refletem correlações de curta duração, e são muito influenciados por oscilações de curta duração resultantes da respiração e do controle autônomo a nível cardíaco (Peng et al., 1995).

### 3.5 Transformada *Wavelet*

Esta seção tem por objetivo fornecer os fundamentos necessários para o entendimento do processo de decomposição de sinais por intermédio da transformada *wavelet*. Esta revisão restringe-se às *wavelets* ortogonais com suporte compacto, em especial, às *wavelets* de Daubechies (Daubechies, 1988), que foram usadas neste trabalho na decomposição das séries de intervalos RR. Este assunto é muito mais extenso do que o apresentado nesta seção. Inúmeras referências são encontradas na literatura para uma leitura mais aprofundada (Daubechies, 1992; Chui, 1992; Akansu e Haddad, 1992; Vetterli e Kovacevic, 1995; Strang e Nguyen, 1996; Akay, 1997; Burrus et al., 1998; Mallat, 1999).

A transformada *wavelet* surgiu como uma alternativa aos métodos de análise no plano tempo-freqüência derivados da transformada de Fourier (Goupillaud et al., 1984). A partir daí, inúmeras aplicações surgiram no campo das Ciências Exatas e da Engenharia (Meyer, 1993; Benedetto e Frazier, 1994; Mallat, 1999). Uma revisão sobre o uso da transformada *wavelet* na Engenharia Biomédica pode ser encontrada em Aldroubi e Unser (1996); Akay (1997). Na análise de sinais cardiovasculares, pode-se citar os trabalhos de Addison et al. (2000), Sahambi et al. (1997b), Ramakrishnan e Saha (1997), Hilton (1997) e Bradie (1996) na caracterização e processamento do ECG, as publicações de Santos e Souza (2000) e Jandre e Souza (1997) na análise das bulhas cardíacas, entre outros (Celka et al., 1996; Vetter et al., 1998b). O uso da transformada *wavelet* no estudo da VFC ainda é muito recente. Alguns trabalhos demonstram que o método pode ser útil na caracterização dos mecanismos de regulação da freqüência cardíaca (Pichot et al., 1999; Petretta et al., 1999; Wiklund et al., 1997; Yang e Liao, 1997).

A transformada de Fourier permite decompor um sinal em suas componentes de freqüência, mas, na prática, é muito difícil saber o instante de ocorrência de uma determinada componente. A informação sobre o tempo está sutilmente escondida no espectro de fase da transformada. Se a transformada de Fourier for aplicada em uma frase de uma sinfonia de Mozart, obtém-se o mesmo espectro de amplitude se a transformada for usada no mesmo trecho tocado de trás para frente. Da mesma forma, se o conteúdo de freqüência desta música variar drasticamente de tempos em tempos, não é fácil determinar quando tais variações ocorreram. Por esta razão, ela não é adequada para a análise de sinais não estacionários.

Para se avaliar a evolução do espectro de freqüências com o tempo, é necessário dispor de uma representação em duas dimensões, ou seja, uma representação tempo-freqüência  $F(t, \omega)$  do sinal  $f(t)$ . Esta representação é similar à notação usada em uma partitura, onde as notas, que representam

as frequências, são executadas ao longo do tempo.

Para este fim, a transformada de Fourier foi inicialmente adaptada por Gabor (1946), que introduziu a transformada de Fourier de curta duração (*short-time Fourier transform* — *STFT*). O princípio da STFT baseia-se no deslocamento de uma janela de duração fixa ao longo do eixo temporal, e na extração do conteúdo de frequência nesta janela. A STFT posiciona uma janela  $w(t)$  num determinado ponto  $b$  sobre o eixo de tempo, e calcula a transformada de Fourier do sinal dentro deste intervalo, ou seja,

$$F_b(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t)w(t-b)e^{j\omega t} dt. \quad (3.21)$$

Tal transformada mapeia o sinal numa função bidimensional no plano tempo-frequência  $(t, \omega)$ . Esta transformação é denominada *transformada de Gabor* quando a janela  $w(t)$  é Gaussiana.

A STFT apresenta alguns inconvenientes. Se a janela for muito estreita, para garantir uma boa localização no tempo, as informações de baixa frequência do sinal analisado são perdidas. Por outro lado, se a janela for aumentada, para não filtrar as componentes de baixa frequência, perde-se a capacidade de localização de variações bruscas do sinal. Qualquer compromisso entre a resolução tempo-frequência tem que ser aceito para todo o plano  $(t, \omega)$ , conforme pode ser observado na Figura 3.8. Outra desvantagem da STFT é que a reconstrução de  $f(t)$  é impossível a partir de  $F_b(\omega)$ .

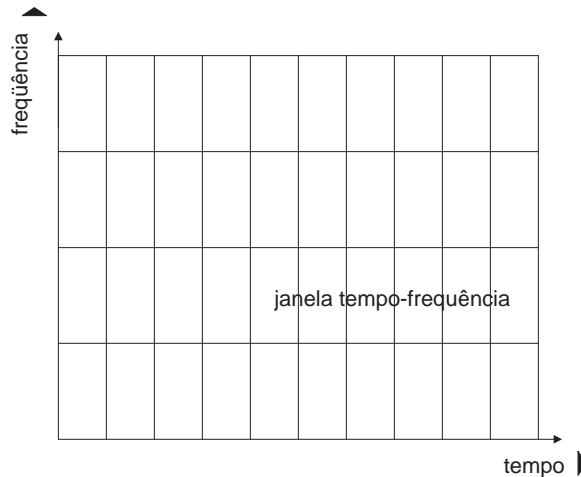


Figura 3.8: Plano tempo-frequência para a STFT.

Por volta de 1975, Jean Morlet observou as dificuldades associadas à STFT

e usou a seguinte estratégia. Ao invés de usar janelas fixas e preenchê-las com ondas senoidais de frequências diferentes (Figura 3.9 (a)), ele tomou uma função com um certo número de oscilações e passou a ter janelas de largura variável por meio da dilatação e compressão desta função (Figura 3.9 (b)).

A função comprimida possui componentes de frequências mais altas e determina uma janela temporal estreita; por outro lado, ao dilatar a função, obtém-se uma janela larga com componentes de baixa frequência. Morlet encontrou uma base para a representação de um sinal que satisfaz a um compromisso desejável de resolução variável no plano tempo-frequência, como exemplificado na Figura 3.10. Observa-se que  $\Delta t$  e  $\Delta\omega$  mudam com a frequência central, mas a resolução no tempo torna-se arbitrariamente melhor em altas frequências, enquanto a resolução de frequência torna-se melhor em baixas frequências. Esta transformada adiciona uma simplificação com relação à transformada Gabor: todas as funções de base são simplesmente dilatações de um mesma função mãe.

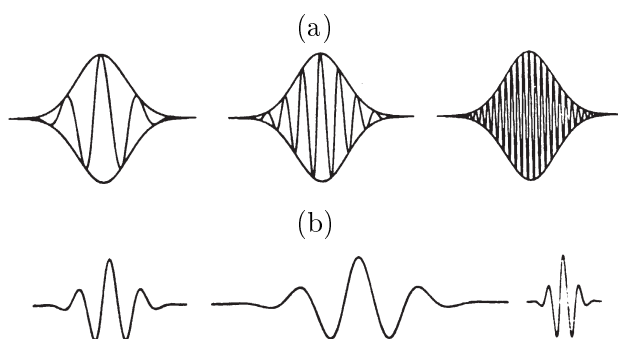


Figura 3.9: (a) Representação das funções senoidais usadas pela STFT.(b) Representação das funções de base usadas por Grossmann e Morlet (1984).

As funções que exercem esse papel, como a utilizada por Morlet, receberam posteriormente o nome de *wavelets* (Grossmann e Morlet, 1984). O nome *wavelet* vem do fato que a integral da função deve ser zero. *Wavelet* tem a conotação de *pequena onda*, sugerindo sua propriedade de boa localização no tempo.

### 3.5.1 A Transformada *Wavelet* Contínua

A transformada *wavelet* (TW) é um mapeamento  $L^2(\mathfrak{R}) \rightarrow L^2(\mathfrak{R}^2)$ , como na STFT, mas com uma capacidade de localização tempo-frequência superior.

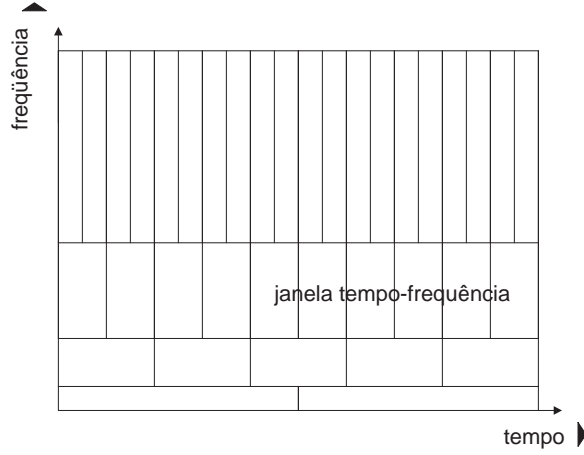


Figura 3.10: Plano tempo-frequência para a transformada *wavelet*. A janela temporal de observação é estreita para frequências elevadas e torna-se mais larga para frequências mais baixas. Esta propriedade de multirresolução no plano tempo-frequência é mais eficiente na análise de sinais do que a distribuição da STFT.

A transformada *wavelet* contínua (TWC) é definida em termos de dilatações e deslocamentos de um função mãe  $\psi(t)$ , ou seja,

$$(W_{\psi}f)(a, b) := |a|^{-\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \overline{\psi\left(\frac{t-b}{a}\right)} dt, \quad f \in L^2(\mathfrak{R}), \quad (3.22)$$

sendo  $a, b \in \mathfrak{R}$  com  $a \neq 0$ . Fazendo

$$\psi_{a,b}(t) := |a|^{-\frac{1}{2}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right), \quad (3.23)$$

a TWC definida em (3.22) pode ser escrita como

$$(W_{\psi}f)(a, b) = \langle f, \psi_{a,b} \rangle. \quad (3.24)$$

Pode-se dizer que a função  $f(t)$  é *analisada* pela equação (3.24). A *síntese* de  $f(t)$  é obtida pela transformada *wavelet* inversa (Chui, 1992; Daubechies, 1992)

$$f(t) = \frac{1}{C_{\psi}} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} [(W_{\psi}f)(a, b)] \psi_{a,b}(t) \frac{da}{a^2} db. \quad (3.25)$$



A equação 3.25 apresenta uma combinação linear das *wavelets* originais usando os coeficientes dados pela *análise*. Esta é uma propriedade interessante que não é compartilhada pela transformada de Fourier.

Algumas condições são necessárias para a existência da transformada *wavelet* inversa. Inicialmente,  $C_\psi$  deve satisfazer a *condição de admissibilidade* (Daubechies, 1992):

$$C_\psi := \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|\Psi(\omega)|^2}{|\omega|} d\omega < \infty. \quad (3.26)$$

Esta condição é imposta sobre a função *wavelet*  $\psi(t)$ . Pode ser mostrado, assumindo que  $\psi(t)$  é uma função do tipo janela, que (Chui, 1992):

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \psi(t) dt = 0. \quad (3.27)$$

Esta equação reflete o nome *wavelet* dado à função  $\psi(t)$ : uma *pequena onda* que decai a zero e não tem componente contínua.

Foi visto que a STFT decompõe uma função  $f(t)$  em um conjunto de funções com a mesma largura de faixa ao longo de toda a faixa espectral de interesse, determinando uma distribuição de janelas de mesma dimensão em todo plano tempo-freqüência. Por outro lado, a transformada *wavelet* provê a decomposição no plano tempo-freqüência em janelas que apresentam a mesma área, mas com larguras de faixa e durações no tempo que variam de acordo com a resolução observada. A relação entre a largura de faixa e a duração temporal destas janelas é constante (mesma área) e ela está implícita pela transformada de Fourier da função *wavelet* dada por

$$\psi_{a;b}(t) = |a|^{-\frac{1}{2}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \leftrightarrow \Psi_{a;b}(\omega) = |a|^{-\frac{1}{2}} \Psi(a\omega) e^{-j b \omega} \quad (3.28)$$

sendo que  $\Psi(\omega) = F\{\psi(t)\}$ .

Os papéis desempenhados pelos parâmetros da transformada *wavelet* são diferentes da STFT. O parâmetro  $b$  na STFT refere-se à localização temporal do sinal, enquanto que, na transformada *wavelet* contínua,  $b$  refere-se ao instante de tempo  $a^{-1}b$ . Isto quer dizer que o parâmetro que indica tempo está associado ao fator de escala  $a$  da transformada *wavelet*. Assim, a escala de tempo se adapta à escala de freqüência, fazendo com que as janelas no plano tempo-freqüência se ajustem de forma mais adequada à resolução que está sendo observada. Esta é uma das principais razões que fazem a transformada *wavelet* mais eficiente que a STFT, e é o princípio da decomposição em multirresolução que será estudado a seguir.

### 3.5.2 A Transformada Wavelet Discreta

A transformada *wavelet* discreta busca resolver o problema da redundância inerente à transformada *wavelet* contínua e reduzir a carga computacional necessária para o seu processamento. Por meio da amostragem dos parâmetros  $(a; b)$  obtém-se um conjunto de funções *wavelets* com parâmetros discretos.

A amostragem de  $(a; b)$  se dá de acordo com

$$a = 2^{-j}, \quad (3.29)$$

$$b = k2^{-j}, \quad (3.30)$$

tal que

$$\psi_{j,k}(t) := 2^{j/2} \psi(2^j t - k), \quad (3.31)$$

sendo que  $j, k \in \mathbf{Z}$ . Assim, a transformada *wavelet* discreta é dada por

$$(W_\psi f) \left( \frac{k}{2^j}, \frac{1}{2^j} \right) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \overline{\{2^{j/2} \psi(2^j t - k)\}} dt \quad (3.32)$$

$$= \langle f, \psi_{j,k} \rangle. \quad (3.33)$$

Pode-se dizer que  $f(t)$  é analisada por (3.32). A síntese é dada por

$$f(t) = \sum_{j,k=-\infty}^{+\infty} d_{j,k} \psi_{j,k}(t) \quad (3.34)$$

sendo que

$$d_{j,k} = (W_\psi f) \left( \frac{k}{2^j}, \frac{1}{2^j} \right) = \langle f, \psi_{j,k} \rangle. \quad (3.35)$$

A série definida por (3.34) é denominada *série wavelet*. A função  $\psi_{j,k}$  é conhecida como a *wavelet dual* da *wavelet*  $\psi_{j,k}$ . A relação entre elas é dada por (Chui, 1992)

$$\langle \psi_{j,k}, \psi_{l,m} \rangle = \delta_{j,l} \delta_{k,m}, \quad j, k, l, m \in \mathbf{Z}, \quad (3.36)$$

sendo que

$$\delta_{j,k} = \begin{cases} 0, & \text{se } j \neq k; \\ 1, & \text{se } j = k. \end{cases} \quad (3.37)$$

Pode-se observar que a existência da *wavelet dual* é essencial para a síntese de  $f(t) \in L^2(\mathfrak{R})$ . As condições para a existência da *wavelet dual* podem ser encontradas em (Chui, 1992; Daubechies, 1992). Essas condições se auto aplicam às *wavelets* ortogonais, que foram usadas na decomposição das séries de intervalos RR neste trabalho. De fato, as *wavelets* ortogonais  $\{\psi_{j,k}(t)\}$  satisfazem

$$\langle \psi_{j,k}, \psi_{l,m} \rangle = \delta_{j,l} \delta_{k,m}, \quad (3.38)$$

isto é, elas são *auto-duais*.

### 3.5.3 Decomposição de Sinais em Multirresolução

A análise em multirresolução é um conceito básico que é fundamental para o entendimento da decomposição de sinais pelo emprego da transformada *wavelet*. A Figura 3.11 apresenta um exemplo simples que ilustra o processo de decomposição *wavelet* de uma função  $f(t)$  formada por pulsos a partir do uso da *wavelet* de Haar (1910). A função  $f(t)$  é apresentada na parte superior esquerda e a função *wavelet* mãe  $\psi_H(t)$  é mostrada à sua direita. No primeiro nível de decomposição, a aplicação da transformada *wavelet*, expressa pela equação (3.35), permite calcular os coeficientes  $d_k^j$  (-0,5; 0,75; 0; -0,75) que multiplicam as translações da versão dilatada por 2 da *wavelet*  $\psi_H(t)$ , gerando a função apresentada no centro à direita. Observe que esta função mostra os *detalhes* da função  $f(t)$ . A diferença é apresentada à esquerda, formada pelas translações da função de escalonamento de Haar (pulso) dilatada por 2 e devidamente multiplicadas por coeficientes (1,5; 0,75; 1; 1,25) denominados aqui  $c_k^j$  (os procedimentos para o cálculo destes coeficientes são apresentados a seguir). Esta função exprime o *esboço* de  $f(t)$  ou sua aproximação neste nível de resolução. Esta função de aproximação pode ser decomposta em um segundo nível de resolução para se obter novos *detalhes* de  $f(t)$  (de menor frequência, já que a função de base *wavelet* é dilatada mais um vez) e uma aproximação mais grosseira (neste caso, uma constante de valor 1,125). A função  $f(t)$  é a soma da função de aproximação mais grosseira com todos os *detalhes* determinados nos diferentes níveis de resolução.

Formalmente, as sucessivas aproximações da função  $f(t)$  podem ser representadas por uma sucessão de espaços  $V_j$ , sendo que  $j \in \mathbf{Z}$  determina o nível de resolução de uma aproximação, ou seja,

$$\dots V_{-2} \subset V_{-1} \subset V_0 \subset V_1 \subset V_2 \dots \quad (3.39)$$

Se  $f(t) \in V_j$ , então  $f(t - 2^j k) \in V_j, k \in \mathbf{Z}$ , e  $f(2t) \in V_{j+1}$ .

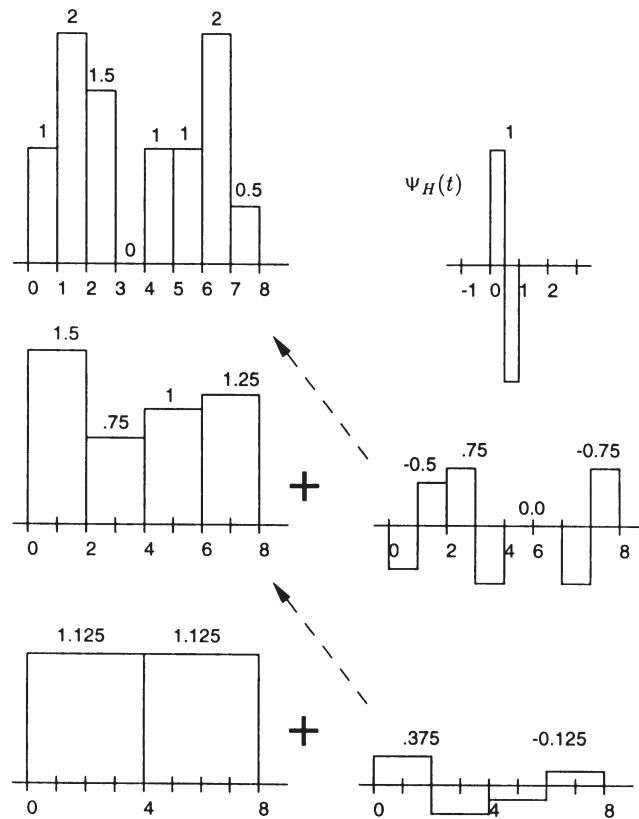


Figura 3.11: Esta figura exemplifica a decomposição em multirresolução por meio da transformada *wavelet* discreta (Aldroubi e Unser, 1996). A função  $f(t)$  é apresentada na parte superior esquerda e a *wavelet*  $\psi_H(t)$  está à sua direita. No primeiro nível de decomposição, são geradas as funções que contêm os *detalhes* (centro direito) e o *esboço* (centro esquerdo) da função  $f(t)$ . O *esboço* pode ser decomposto em um novo nível de resolução, gerando mais uma função de *detalhe* (abaixo à direita) e um *esboço* mais grosseiro da função  $f(t)$ . Os *detalhes* são formados por versões dilatadas da função *wavelet* e os *esboços* por versões dilatadas da função de escalonamento.

Os *detalhes* da função  $f(t)$  que vão sendo adicionados à medida que as aproximações vão se tornando cada vez mais rudimentares, são representados a partir de  $W_j$ , o complemento ortogonal de  $V_j$  em  $V_{j+1}$ , isto é,

$$V_{j+1} = V_j \oplus W_j. \quad (3.40)$$

Desta forma,  $W_j$  contém os *detalhes* necessários para ir de  $V_j$  para  $V_{j+1}$ . Iterando a equação (3.40), obtém-se

$$V_{j+1} = \dots \oplus W_{j-2} \oplus W_{j-1} \oplus W_j. \quad (3.41)$$

Uma dada resolução ou escala, neste caso  $j+1$ , pode ser representada pela soma de infinitos graus de *detalhes*. No exemplo mostrado na Figura 3.11, as funções mostradas à esquerda, desconsiderando-se o valor das amplitudes, formam a base de  $V_j$ ,  $j \in \mathbf{Z}$ , enquanto as funções mostradas à direita formam a base de  $W_j$ ,  $j \in \mathbf{Z}$ . Podemos observar que as relações (3.39), (3.40) e (3.41) se aplicam, demonstrando a decomposição em multirresolução.

A base para  $V_0$  é composta por *funções de escalonamento*

$$\phi(t - k), \quad k \in \mathbf{Z}. \quad (3.42)$$

Já que  $V_0 \subset V_1$ ,  $\phi(t)$  pode ser escrito em termos das bases em  $V_1$ , isto é, existe uma seqüência única  $\{p_k\}$  que relaciona  $\phi(t)$  com as funções  $\phi(2t-k)$ ,  $k \in \mathbf{Z}$ . Esta relação, denominada *relação entre duas escalas* é dada por

$$\phi(t) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} p_k \phi(2t - k). \quad (3.43)$$

O espaço complementar a  $V_0$ ,  $W_0$ , tem base formada pelas funções *wavelets*  $\psi(t - k)$ ,  $k \in \mathbf{Z}$ . Ele também é um subconjunto de  $V_1$ , de forma que

$$\psi(t) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} q_k \phi(2t - k), \quad (3.44)$$

em que a seqüência  $\{q_k\}$  representa a *relação entre duas escalas* para a função *wavelet*.

Para as relações (3.43) e (3.44), pode-se definir as funções de transferência  $P(z)$  e  $Q(z)$ , que permitem passar de um nível de resolução para o imediatamente inferior (por exemplo, decomposição de  $V_1$  para  $V_0$ ):

$$P(z) := \frac{1}{2} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} p_k z^k \quad (3.45)$$

$$Q(z) := \frac{1}{2} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} q_k z^k. \quad (3.46)$$

Note que

$$P(1) = \frac{1}{2} \sum_k p_k = 1 \quad (3.47)$$

$$P(-1) = \frac{1}{2} \sum_k (-1)^k p_k = 0. \quad (3.48)$$

Isto é equivalente a dizer que

$$\sum_k p_{2k} = \sum_k p_{2k+1} = 1. \quad (3.49)$$

Aplicando a transformada de Fourier nas equações (3.43) e (3.44) e usando  $P(z)$  e  $Q(z)$  definidos acima, obtém-se

$$\Phi(\omega) = P(z) \Phi\left(\frac{\omega}{2}\right), \quad (3.50)$$

$$\Psi(\omega) = Q(z) \Psi\left(\frac{\omega}{2}\right), \quad z = e^{-j\omega/2}. \quad (3.51)$$

Pode-se mostrar que  $\Phi(\omega)$  satisfaz às seguintes condições (Chui, 1992):

$$\begin{cases} \Phi(0) &= 1; \\ \Phi(2\pi k) &= 0, \quad 0 \neq k \in \mathbf{Z}. \end{cases} \quad (3.52)$$

Tem-se que  $P(z)$  é uma função contínua no círculo unitário  $|z| = 1$ . Iterando a equação (3.50), obtém-se

$$\begin{aligned} \Phi(\omega) &= \left( \prod_{k=1}^n P(e^{-j\omega/2^k}) \right) \Phi\left(\frac{\omega}{2^n}\right) \\ &\rightarrow \prod_{k=1}^{\infty} P(e^{-j\omega/2^k}), \quad \omega \in \mathfrak{R}. \end{aligned} \quad (3.53)$$

A condição para a admissibilidade de  $P(z)$  é a convergência do produto em (3.53) quando  $n \rightarrow \infty$ . A função de escalonamento  $\phi(t)$  deve satisfazer esta condição de admissibilidade (Daubechies, 1992).

### 3.5.4 Wavelets de Daubechies

As *wavelets* de Daubechies (1988; 1992) foram usadas neste trabalho para decompor as séries de intervalos RR em diferentes níveis de resolução. Estas *wavelets* apresentam suporte compacto e são ortogonais. Estas propriedades, associadas à sua popularidade e aos resultados satisfatórios obtidos, resultaram na sua escolha para o desenvolvimento desta fase da pesquisa.

Considerando que as *wavelets* de Daubechies apresentam suporte compacto, a *relação entre duas escalas* para a função de escalonamento  $\phi(t)$  pode ser escrita como

$$\phi(t) = \sum_{k=0}^N p_k \phi(2t - k), \quad p_0, p_N \neq 0 \quad (3.54)$$

sendo que  $N$  é algum inteiro.

Considerando a propriedade de ortogonalidade,  $\phi(t)$  deve satisfazer a relação  $\langle \phi(\bullet - j), \phi(\bullet - k) \rangle = \delta_{j,k}$ ,  $j, k \in \mathbf{Z}$ . Conforme foi visto, se  $\{\phi(\bullet - k) : k \in \mathbf{Z}\}$  é uma família ortogonal, então a função de escalonamento é auto-dual. Não é difícil mostrar que, neste caso,  $Q(z)$  é dado por (Daubechies, 1992)

$$Q(z) = -z \overline{P(-z)}, \quad |z| = 1, \quad (3.55)$$

o que resulta numa *relação entre duas escalas* simples para a função *wavelet*, isto é,

$$\psi(t) = \sum_{k=-N+1}^1 (-1)^n \bar{p}_{1-k} \phi(2t - k). \quad (3.56)$$

Pode-se observar que a seqüência  $\{q(k)\}$  associada à *wavelet*  $\psi(t)$  pode ser derivada diretamente de  $\{p(k)\}$ . Conseqüentemente, somente uma *relação entre duas escalas* governa a análise em multirresolução e a decomposição de sinais por intermédio da transformada *wavelet*. Por exemplo, se

$$\{p_k\} = \{1, 2, 3, 4\},$$

então

$$\{q_k\} = \{4, -3, 2, -1\}.$$

Daubechies (1992) descobriu uma das classes mais simples de *wavelets* ortogonais de suporte compacto. A *wavelet* de Daubechies que apresenta quatro elementos na seqüência  $\{p_k\}$ , aqui denominada DAUB4, tem  $P(z)$  dada por

$$P(z) = \frac{1}{2} \left\{ \frac{1 + \sqrt{3}}{4} + \frac{3 + \sqrt{3}}{4} z + \frac{3 - \sqrt{3}}{4} z^2 + \frac{1 - \sqrt{3}}{4} z^3 \right\}. \quad (3.57)$$

A equação (3.57) fornece a função de escalonamento  $\phi(t)$  de Daubechies, denominada  $\phi^D$

$$\begin{aligned} \phi^D(t) &= \frac{1 + \sqrt{3}}{4} \phi^D(2t) + \frac{3 + \sqrt{3}}{4} \phi^D(2t - 1) + \\ &+ \frac{3 - \sqrt{3}}{4} \phi^D(2t - 2) + \frac{1 - \sqrt{3}}{4} \phi^D(2t - 3). \end{aligned} \quad (3.58)$$

$P(z)$  satisfaz a condição de admissibilidade (3.53) (Daubechies, 1992), e pode-se facilmente verificar que  $\{p_k\}$  satisfaz a relação (3.49), isto é,

$$\begin{aligned} p_0 + p_2 &= \frac{1 + \sqrt{3}}{4} + \frac{3 - \sqrt{3}}{4} = 1; \\ p_1 + p_3 &= \frac{3 + \sqrt{3}}{4} + \frac{1 - \sqrt{3}}{4} = 1. \end{aligned} \quad (3.59)$$

A partir de (3.56), pode-se derivar facilmente a *relação entre duas escalas* para a *wavelet*  $\psi^D(t)$ :

$$\begin{aligned} \psi^D(t) &= \frac{1 - \sqrt{3}}{4} \phi^D(2t) - \frac{3 - \sqrt{3}}{4} \phi^D(2t - 1) \\ &+ \frac{3 + \sqrt{3}}{4} \phi^D(2t - 2) - \frac{1 + \sqrt{3}}{4} \phi^D(2t - 3). \end{aligned} \quad (3.60)$$

A Figura 3.12 mostra o gráfico da função de escalonamento  $\phi^D(t)$  e da função *wavelet*  $\psi^D(t)$  relativas às equações (3.58) e (3.60). O gráfico destas funções pode ser obtido a partir de sucessivas iterações das respectivas *relações entre duas escalas*. Observe que as funções são localizadas no tempo e o suporte é finito.

### 3.5.5 Algoritmo de Decomposição em Multirresolução

A análise em multirresolução apresentada nas seções anteriores será usada agora na decomposição de um sinal  $f(t)$  em sucessivas escalas de resolução. A *wavelet* de Daubechies (DAUB4) é usada no cálculo da transformada *wavelet* discreta e transformada inversa.



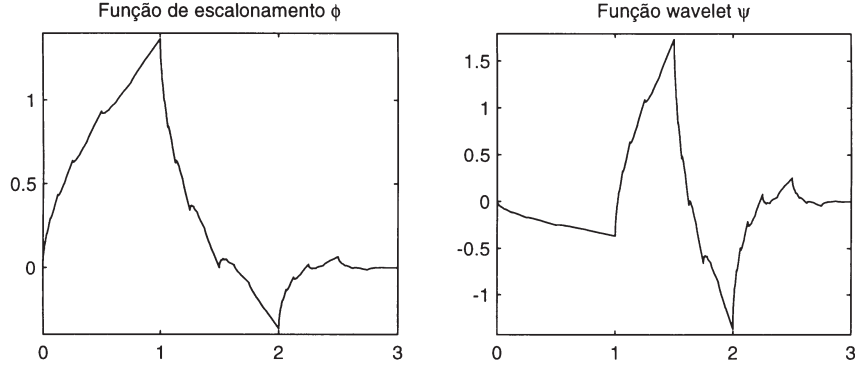


Figura 3.12: Funções de Escalonamento e *Wavelet* de Daubechies (DAUB4).

O sinal ou função  $f(t)$  é discretizado, de tal forma que ele é representado por  $f(n) = f(nT_s) = \mathbf{f}$ , sendo que  $nT_s$  representa os instantes de amostragem do sinal. Pode-se assumir que  $f(n) \in V_0$ , isto é,  $f(n)$  pode ser representado pelo produto escalar entre  $f(n)$  e  $\phi_j, k$ ,  $j = 0$ . A decomposição é realizada mediante o cálculo de  $\langle \mathbf{f}, \psi_{j,k} \rangle$  para qualquer  $j < 0$ . Isto resulta na transformada *wavelet* discreta de  $\mathbf{f}$ , ou seja,

$$(W_\psi \mathbf{f}) \left( \frac{k}{j^j}, \frac{1}{2^j} \right) = \langle \mathbf{f}, \psi_{j,k} \rangle. \quad (3.61)$$

Para simplificar a notação, considere a transformada *wavelet* discreta sendo dada por  $\{d_k^j\}$ , isto é,

$$\{d_k^j\} = \langle \mathbf{f}, \psi_{j,k} \rangle. \quad (3.62)$$

Da mesma forma, seja

$$\{c_k^j\} = \langle \mathbf{f}, \phi_{j,k} \rangle. \quad (3.63)$$

Para o cálculo de  $\langle \mathbf{f}, \psi_{j,k} \rangle$ , para  $j < 0$ , recorde que

$$\psi(t) = \sum_k q_k \phi(2t - k), \quad (3.64)$$

em que

$$q_k = (-1)^k \bar{p}_{1-k}, \quad (3.65)$$

e  $\{p_k\}$  define a *relação entre duas escalas* da função de escalonamento  $\phi$ . A partir de (3.31), tem-se

$$\psi_{j,k} = 2^{j/2} \psi(2^j \bullet - k) \quad (3.66)$$

$$= 2^{j/2} \sum_n q_n 2^{-j/2} \phi(2^{j+1} \bullet - 2k - n) \quad (3.67)$$

$$= \sum_n q_n \phi_{-j-1, 2k+n}(\bullet) \quad (3.68)$$

$$= \sum_n q_{n-2k} \phi_{j+1, n}(\bullet). \quad (3.69)$$

Então, pode-se escrever que

$$d_k^j = \sum_n \overline{q_{n-2k}} c_n^{j+1}. \quad (3.70)$$

Isto quer dizer que  $d_k^j$ ,  $k \in Z$  são obtidos a partir da convolução da seqüência  $c_k^{j+1}$ ,  $k \in Z$  com  $\{q_k\}$  e da retenção das amostras pares. Mas observe que é preciso conhecer  $c_k^{j+1}$ . Para o seu cálculo, sabe-se que

$$\phi_{j,k}(\bullet) = 2^{j/2} \phi(2^j \bullet - k) \quad (3.71)$$

$$= \sum_n p_{n-2k} \phi_{j+1, n}(\bullet) \quad (3.72)$$

e, portanto,

$$c_k^j = \sum_n \bar{p}_{n-2k} c_k^{j+1}. \quad (3.73)$$

O procedimento acima pode, então, ser resumido da seguinte maneira: assumindo que o sinal  $\mathbf{f} \in V_0$ , calcula-se  $d_k^{-1} = \langle \mathbf{f}, \psi_{-1, k} \rangle$  por intermédio da equação (3.70) e  $c_k^{-1} = \langle \mathbf{f}, \phi_{-1, k} \rangle$  por meio de (3.73). Repetindo o procedimento mais uma vez, calcula-se  $d_k^{-2}$  e  $c_k^{-2}$  a partir de  $d_k^{-1}$  e  $c_k^{-1}$ . Em cada nível de resolução ou escala  $j$ , calcula-se a informação necessária para prosseguir até a próxima escala  $j - 1$ .

No domínio da freqüência, este processo pode ser entendido como  $\mathbf{f}$  sendo aproximado por  $P_{-1}\mathbf{f}$ , que seria a sua projeção em  $V_{-1}$ . Do mesmo modo,  $Q_{-1}\mathbf{f}$  seria a projeção de  $\mathbf{f}$  em  $W_{-1}$ , ou seja,

$$\mathbf{f} = P_{-1}\mathbf{f} + Q_{-1}\mathbf{f}. \quad (3.74)$$



Quando esta matriz é multiplicada pelo vetor coluna  $\mathbf{f} \in V_0$  (assume-se  $\mathbf{f} = \langle \mathbf{f}, \phi_{0,k} \rangle = c_k^0$ ), a primeira linha gera  $c_0^{-1}$ , enquanto a segunda linha gera  $d_0^{-1}$ , que são as primeiras componentes da transformada *wavelet* discreta (TWD) de  $\mathbf{f}$  em  $V_{-1}$  e  $W_{-1}$ , respectivamente. A terceira linha de  $\mathbf{M}^{PQ}$  gera a segunda componente da TWD de  $\mathbf{f}$  em  $V_{-1}$ , isto é,  $c_1^{-1}$ , enquanto a quarta linha gera  $d_1^{-1}$ , a segunda componente da TWD de  $\mathbf{f}$  em  $W_{-1}$ . As demais componentes são geradas pelas demais linhas de acordo com o exposto acima. Note que cada par de linhas com coeficientes  $\{p_k\}$  e  $\{q_k\}$  está deslocado de dois, de acordo com o processo de decimação por dois presente nas equações (3.70) e (3.73).

Após multiplicação desta matriz por  $\mathbf{f}$ , obtém-se a projeção de  $\mathbf{f} \in V_0$ , denominada aqui  $c^0$ , em  $V_{-1}$  e  $W_{-1}$ , denominados  $c^{-1}$  e  $d^{-1}$ , respectivamente, tal que se está decompondo  $c^0 \in V_0 = V_{-1} \oplus W_{-1}$  em  $c^0 = c^{-1} + d^{-1}$ , onde  $c^{-1} \in V^{-1}$  é o próximo *esboço* de  $\mathbf{f}$  na análise em multirresolução, e  $d^{-1} \in W^{-1}$  é o *detalhe* de  $\mathbf{f}$ , ou o que é *perdido* na transição  $c^0 \rightarrow c^{-1}$ . Esta transição é representada pela seguinte operação:

$$\mathbf{M}^{PQ} \begin{bmatrix} c_0^0 \\ c_1^0 \\ c_2^0 \\ c_3^0 \\ c_4^0 \\ c_5^0 \\ c_6^0 \\ c_7^0 \\ c_8^0 \\ c_9^0 \\ c_{10}^0 \\ c_{11}^0 \\ c_{12}^0 \\ c_{13}^0 \\ c_{14}^0 \\ c_{15}^0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c_0^{-1} \\ d_0^{-1} \\ c_1^{-1} \\ d_1^{-1} \\ c_2^{-1} \\ d_2^{-1} \\ c_3^{-1} \\ d_3^{-1} \\ c_4^{-1} \\ d_4^{-1} \\ c_5^{-1} \\ d_5^{-1} \\ c_6^{-1} \\ d_6^{-1} \\ c_7^{-1} \\ d_7^{-1} \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{per}^2} \begin{bmatrix} c_0^{-1} \\ c_1^{-1} \\ c_2^{-1} \\ c_3^{-1} \\ c_4^{-1} \\ c_5^{-1} \\ c_6^{-1} \\ c_7^{-1} \\ d_0^{-1} \\ d_1^{-1} \\ d_2^{-1} \\ d_3^{-1} \\ d_4^{-1} \\ d_5^{-1} \\ d_6^{-1} \\ d_7^{-1} \end{bmatrix}. \quad (3.80)$$

A operação representada em (3.80) é equivalente ao esquema de filtragem em sub-bandas mostrado na Figura 3.13. Neste filtro com dois canais, o sinal de entrada  $\mathbf{f}$ , ou  $c^0$ , é submetido a dois filtros diferentes. O primeiro tem resposta ao impulso dada pelos coeficientes  $\{p_k\}$  e o segundo tem resposta ao impulso dada pelos coeficientes  $\{q_k\}$ . A saída destes filtros é dada pelas seguintes operações de convolução:

---

<sup>2</sup>permuta



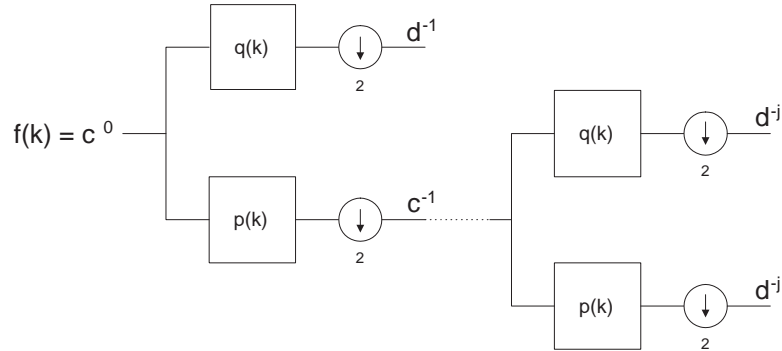


Figura 3.13: Filtro em sub-bandas com 2 canais equivalente à decomposição em multirresolução por intermédio da transformada *wavelet*.

$$\mathbf{M}^{PQ} \begin{bmatrix} c_0^0 \\ c_1^0 \\ c_2^0 \\ c_3^0 \\ c_4^0 \\ c_5^0 \\ c_6^0 \\ c_7^0 \\ c_8^0 \\ c_9^0 \\ c_{10}^0 \\ c_{11}^0 \\ c_{12}^0 \\ c_{13}^0 \\ c_{14}^0 \\ c_{15}^0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c_0^{-1} \\ d_0^{-1} \\ c_1^{-1} \\ d_1^{-1} \\ c_2^{-1} \\ d_2^{-1} \\ c_3^{-1} \\ d_3^{-1} \\ c_4^{-1} \\ d_4^{-1} \\ c_5^{-1} \\ d_5^{-1} \\ c_6^{-1} \\ d_6^{-1} \\ c_7^{-1} \\ d_7^{-1} \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{per}^3} \begin{bmatrix} c_0^{-1} \\ c_1^{-1} \\ c_2^{-1} \\ c_3^{-1} \\ c_4^{-1} \\ c_5^{-1} \\ c_6^{-1} \\ c_7^{-1} \\ d_0^{-1} \\ d_1^{-1} \\ d_2^{-1} \\ d_3^{-1} \\ d_4^{-1} \\ d_5^{-1} \\ d_6^{-1} \\ d_7^{-1} \end{bmatrix} \mathbf{M}_{dim/2}^{PQ} = \begin{bmatrix} c_0^{-2} \\ d_0^{-2} \\ c_1^{-2} \\ d_1^{-2} \\ c_2^{-2} \\ d_2^{-2} \\ c_3^{-2} \\ d_3^{-2} \\ d_0^{-1} \\ d_1^{-1} \\ d_2^{-1} \\ d_3^{-1} \\ d_4^{-1} \\ d_5^{-1} \\ d_6^{-1} \\ d_7^{-1} \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{per}} \begin{bmatrix} c_0^{-2} \\ c_1^{-2} \\ c_2^{-2} \\ c_3^{-2} \\ d_0^{-2} \\ d_1^{-2} \\ d_2^{-2} \\ d_3^{-2} \\ d_0^{-1} \\ d_1^{-1} \\ d_2^{-1} \\ d_3^{-1} \\ d_4^{-1} \\ d_5^{-1} \\ d_6^{-1} \\ d_7^{-1} \end{bmatrix} \quad (3.83)$$

Para o sinal  $\mathbf{f}$  composto por apenas 16 valores, mais duas multiplicações pela matriz  $\mathbf{M}^{PQ}$ , com a dimensão devidamente reduzida por 2 em cada etapa, concluem o processo de decomposição em multirresolução.  $c^{-3} \in V_{-3}$  e  $d^{-3} \in W_{-3}$  e posteriormente  $c^{-4} \in V_{-4}$  e  $d^{-4} \in W_{-4}$  completam o esquema mostrado em (3.83), isto é,

<sup>3</sup>permuta

$$\mathbf{M}^{PQ} \begin{bmatrix} c_{00}^0 \\ c_{01}^0 \\ c_{02}^0 \\ c_{03}^0 \\ c_{04}^0 \\ c_{05}^0 \\ c_{06}^0 \\ c_{07}^0 \\ c_{08}^0 \\ c_{09}^0 \\ c_{10}^0 \\ c_{11}^0 \\ c_{12}^0 \\ c_{13}^0 \\ c_{14}^0 \\ c_{15}^0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c_0^{-1} \\ d_0^{-1} \\ c_1^{-1} \\ d_1^{-1} \\ c_2^{-1} \\ d_2^{-1} \\ c_3^{-1} \\ d_3^{-1} \\ c_4^{-1} \\ d_4^{-1} \\ c_5^{-1} \\ d_5^{-1} \\ c_6^{-1} \\ d_6^{-1} \\ c_7^{-1} \\ d_7^{-1} \end{bmatrix} \rightarrow \dots \rightarrow \begin{bmatrix} c_0^{-4} \\ d_0^{-4} \\ d_0^{-3} \\ d_1^{-3} \\ d_0^{-2} \\ d_1^{-2} \\ d_2^{-2} \\ d_3^{-2} \\ d_0^{-1} \\ d_1^{-1} \\ d_2^{-1} \\ d_3^{-1} \\ d_4^{-1} \\ d_5^{-1} \\ d_6^{-1} \\ d_7^{-1} \end{bmatrix}. \quad (3.84)$$

Os valores finais  $c_0^{-4}$  e  $d_0^{-4}$  são chamados *coeficientes das funções mãe* relativos à função de escalonamento  $\phi(t)$  e à função *wavelet*  $\psi(t)$ . Os coeficientes da última coluna de (3.84) são usados na construção do plano tempo-freqüência mostrado na Figura 3.10, que é melhor denominado *plano tempo-escala*.

A Figura 3.14 mostra o resultado da aplicação deste algoritmo em uma série temporal simples com 256 elementos, composta por uma onda senoidal de 10Hz amostrada com uma freqüência de 100Hz, e por um pulso aditivo no centro do intervalo de tempo observado. A Figura 3.14(b) mostra a energia da onda senoidal totalmente concentrada na escala inferior correspondente à freqüência de 10Hz, mas no centro do intervalo de tempo observado pode-se verificar uma distribuição de potência ao longo de todas as escalas, ou de forma equivalente, ao longo de toda a faixa de freqüência considerada, devido à presença do pulso. Este simples exemplo mostra a capacidade de localização tempo-freqüência que não está presente na transformada de Fourier, e que não é tão eficiente na STFT.

### 3.5.6 Algoritmo de Reconstrução

Nesta seção será considerada a reconstrução de  $\mathbf{f} = c^0$  por intermédio da transformada inversa *wavelet*. Conforme foi visto na seção 3.5.2,

$$f(t) = \sum_{j,k=-\infty}^{+\infty} c_{j,k} \psi^{j,k}(t) \quad (3.85)$$

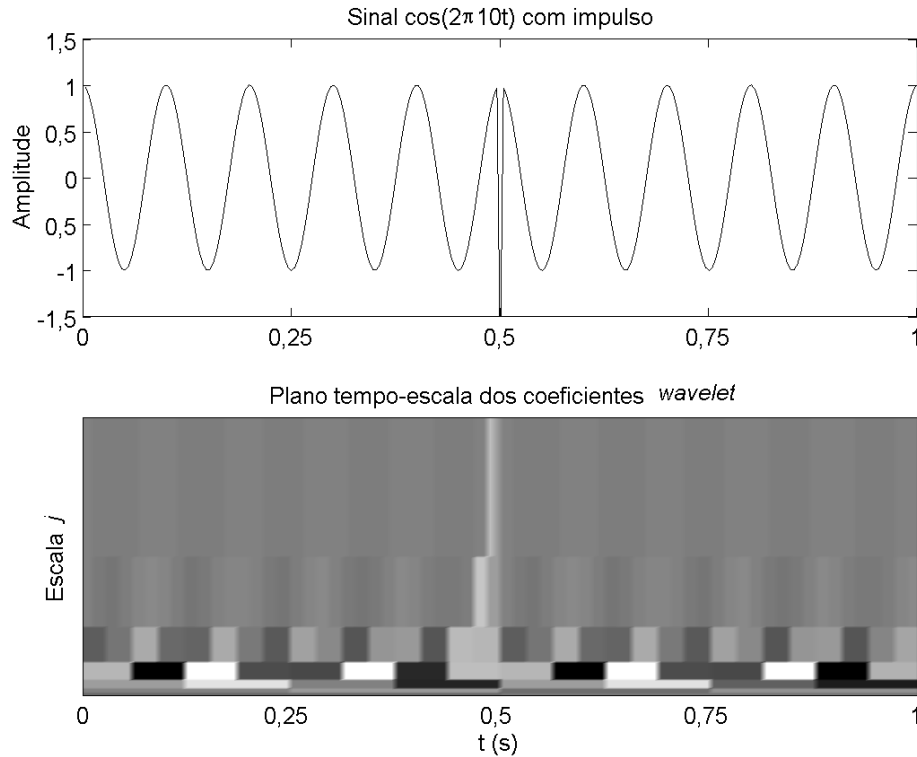


Figura 3.14: O gráfico superior mostra uma onda senoidal de 10Hz, amostrada com uma frequência de 100Hz, acrescida de um pulso no centro da faixa. O gráfico inferior mostra o plano tempo-escala obtido por meio da decomposição *wavelet*. As divisões da ordenada representam os espaços  $V_j$ , começando em cima com  $V_{-1}$ , que identifica componentes de maior frequência (*detalhes* do sinal), e terminando embaixo com  $V_{-7}$ , que relaciona-se com componentes de menor frequência (aproximação do sinal ou *esboço*). Associando frequências com as escalas mostradas, pode-se dizer que a escala  $j = -1$  define uma faixa de frequência aproximada de 25Hz a 50Hz (50Hz seria a , frequência de Nyquist), enquanto a escala  $j = -2$  define uma faixa de frequência aproximada de 12,5Hz a 25Hz, e assim sucessivamente. A amplitude dos coeficientes *wavelet* apresentados na abscissa é maior para a cor branca, decaindo para a cor preta. Observa-se que a potência da componente de 10Hz está totalmente concentrada nas escalas inferiores em torno desta frequência, e se distribui ao longo do tempo. Por outro lado, a energia do pulso se distribui ao longo de todas as escalas, ou de forma equivalente, ao longo de toda a faixa de frequência considerada, e está localizada no tempo.





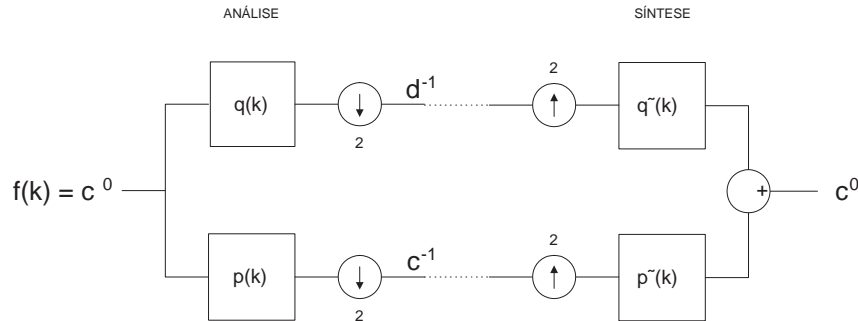


Figura 3.15: Filtro em sub-bandas com 2 canais, mostrando a decomposição (análise) e reconstrução (síntese) em multirresolução por meio da transformada *wavelet*.

### 3.6 Síntese das Técnicas de Análise da VFC

A Tabela 3.1 apresenta um quadro de síntese com as técnicas de análise da variabilidade da frequência cardíaca discutidas neste capítulo e suas principais aplicações na patofisiologia do sistema cardiovascular. Os índices do domínio do tempo, principalmente SDNN, RMSSD e pNN50, ainda são largamente utilizados. Eles servem de referência para as pesquisas envolvendo novos indicadores e são usados na maioria dos trabalhos envolvendo a fisiologia, a patologia e a clínica médica associada à variabilidade do marcapasso cardíaco. Os índices do domínio da frequência já não são tão utilizados quanto foram na década de 80 e na primeira metade da década de 90. Os índices mais modernos, derivados em grande parte da teoria de sistemas dinâmicos não-lineares, foram objeto de grande interesse na última década e foram utilizados nas mais diversas aplicações. Entretanto, mais pesquisas precisam ser conduzidas para que recomendações e sugestões de padronização sejam definidas, como já os foram para os índices do domínio do tempo e da frequência (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

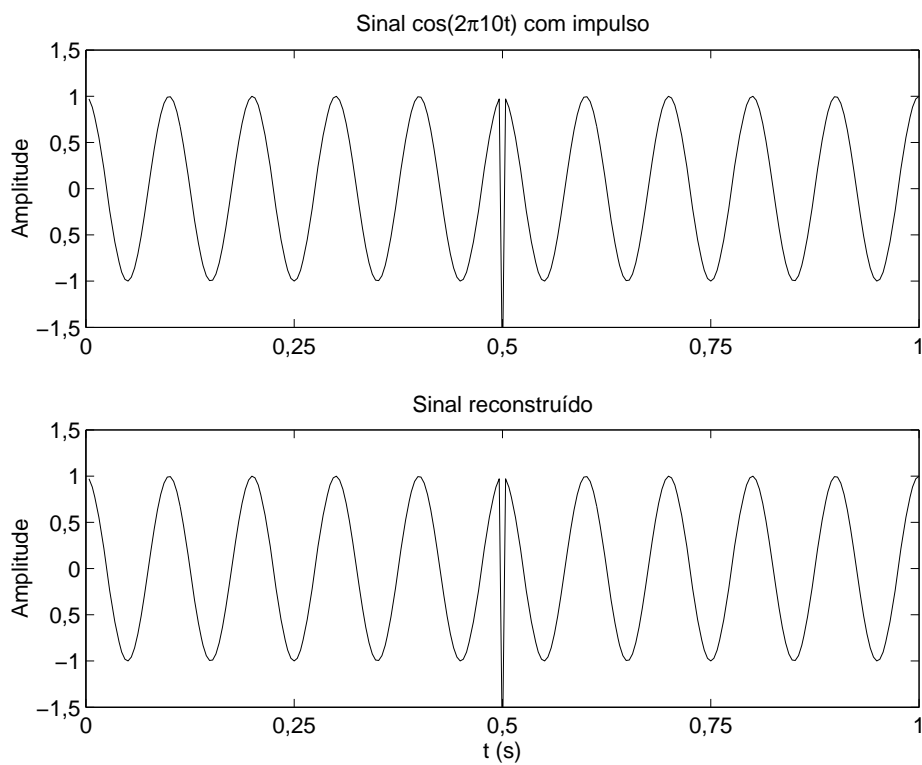


Figura 3.16: Onda senoidal de 10Hz, amostrada com uma freqüência de 100Hz, acrescida de um pulso no centro da faixa (acima), e sinal reconstruído por intermédio da transformada *wavelet* inversa (abaixo).

Tabela 3.1: Esta tabela resume as principais aplicações na fisiologia, patologia e clínica médica dos principais índices de VFC que foram estudados neste capítulo. O leitor interessado em algum índice ou aplicação encontrará as referências bibliográficas ao longo do texto.

Índice de VFC	Fisiologia	Patologia	Clínica Médica
<b>Índices do domínio do tempo</b>			
SDNN	caracterização geral da modulação do SNA a nível cardíaco via manipulações farmacológicas e fisiológicas.	infarto; diabetes; doença de Chagas; insuficiência cardíaca; regulação do SNA do idoso; hipertensão; arritmias ventriculares	caracterização geral da VFC; predição de morte súbita após infarto;
SDANN	caracterização dos mecanismos de longa duração no controle da VFC, como o tônus simpático e regulação humoral.	doença de Chagas; insuficiência cardíaca, avaliação tônus simpático; regurgitação da válvula mitral.	—
RMSSD pNN50	caracterização dos mecanismos de curta duração no controle da VFC, como o tônus vagal.	infarto; diabetes; doença de Chagas; hipertensão; evolução fetal.	—
<b>Índices do domínio da frequência</b>			
PT*	caracterização geral da modulação do SNA a nível cardíaco.	infarto; diabetes; hipertensão; insuficiência cardíaca; arritmias ventriculares.	caracterização geral da VFC.
LF	caracterização do simpático.	idem PT.	—
HF	caracterização do parassimpático e arritmia sinusal respiratória	idem PT.	—
LF/HF	avaliação do balanço autonômico no controle da frequência cardíaca.	idem PT, mas com resultados mais significativos.	predição de morte súbita após infarto.

\* PT - Potência espectral total

Continuação da Tabela 3.1

Índice de VFC	Fisiologia	Patologia	Clínica Médica
<b>Índices não-lineares</b>			
Atratores reconstruídos	caracterização geral da modulação do SNA a nível cardíaco; análise da dinâmica da VFC.	doença de Chagas; doença de Parkinson; balanço do SNA durante sono; fibrilação atrial.	—
Expoentes de Lyapunov	caracterização do SNA por meio de manipulações farmacológicas; investigação de dinâmica caótica na VFC.	hipertensão; evolução gestação; distúrbios do sono	—
Dimensão de correlação D2	caracterização da modulação do SNA a nível cardíaco; investigação de dinâmica caótica na VFC.	hipertensão; regulação do SNA no idoso; reinervação em transplantados; risco pós-infarto.	—
Entropia Aproximada	análise da complexidade dos mecanismos de regulação do SNA a nível cardíaco.	evolução fetal e do recém-nascido; evolução da VFC com a idade; complicações após cirurgia cardíaca; reinervação em transplantados.	—
DFA	—	hipertensão; insuficiência cardíaca; evolução de gestação; risco cardíaco após infarto; arritmias ventriculares.	—
Surrogates	análise da dinâmica da VFC (determinística, não-linear, caótica?)	—	—
Modelagem NAR, NARMA, entre outros	estudo e modelagem da dinâmica do sistema cardiovascular;	controle de marca-passo e desfibrilador.	—

Continuação da Tabela 3.1

Índice de VFC	Fisiologia	Patologia	Clínica Médica
<b>Transformada <i>Wavelet</i></b>			
	caracterização geral do SNA a nível cardíaco por meio de manipulações farmacológicas e fisiológicas; modelagem do sistema cardíaco; análise tempo-frequência da VFC.	caracterização do ECG, análise de bulhas cardíacas; risco pós-infarto; apnéia; fibrilação ventricular.	—



## Capítulo 4

# Materiais e Métodos

### 4.1 Protocolo Experimental

As séries temporais de intervalos RR analisadas neste trabalho, aqui também denominadas sinais de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), foram obtidas mediante registro do ECG de 11 ratos *Wistar* submetidos a bloqueio autonômico farmacológico (Guimarães, 1996) e de 17 voluntários adultos sem evidência clínica de doença cardiovascular (Ribeiro, 1996). Também foi considerada, para estudo de caso, uma série de intervalos RR obtida de um paciente cardiopata, que teve morte cardíaca súbita durante realização de exame Holter.

No protocolo experimental envolvendo seres humanos, foram consideradas as recomendações da Organização Mundial de Saúde e da Declaração de Helsinque de 1975, assim como a Resolução 196/96 sobre Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde, no sentido de se salvaguardarem os direitos e o bem estar das pessoas estudadas. Os exames propostos foram realizados apenas após a obtenção do consentimento por escrito dos indivíduos que aceitaram participar do estudo. Durante a realização destes, foram tomadas todas as medidas possíveis para se reduzir qualquer desconforto inerente aos procedimentos. Ao fim da avaliação, todos os participantes do estudo receberam, por escrito, os resultados dos exames realizados, assim como as recomendações e encaminhamentos apropriados. Os procedimentos em questão foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG em 14 de maio de 1997, como projeto do Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro intitulado “Disfunção autonômica na doença de Chagas - mecanismos e implicações prognósticas” (Ribeiro, 1996).



### 4.1.1 Animais e o Protocolo Experimental

Em Guimarães (1996) foram utilizados 11 ratos *Wistar* machos pesando entre 210 e 285g (média de 251g). As séries de intervalos RR foram obtidas de acordo com os procedimentos descritos a seguir:

1. **Procedimentos cirúrgicos - implantação dos eletrodos do ECG:** “Foram implantados, sob anestesia com éter sulfúrico, 4 eletrodos de prata subcutâneos. Esses eletrodos consistiam de uma pequena fita de prata (5 x 2 mm) soldadas na parte proximal de um fio no. 30 AWG ( $\phi = 0,27$  mm) com capa isolante. Foram implantados, após tricotomia e assepsia, através de pequenas incisões na pele dos animais, enquanto a parte distal do fio foi conduzida, com o auxílio de um trocarte, através do tecido subcutâneo, até a região cervical dorsal, onde foi feita outra incisão para exteriorização do mesmo e soldagem a um pequeno borne de ligação, para posterior conexão ao cabo de entrada do eletrocardiógrafo.”
2. **Procedimentos cirúrgicos - canulação para injeção de fármacos:** “A veia femoral foi canulada logo após a implantação dos eletrodos de ECG. A cânula utilizada consistia de um tubo de polietileno PE10 (Intramedic Polyethylene Tubing clay Adams, USA) de 4 cm de comprimento unido por meio de aquecimento a um tubo de polietileno PE50 (Sonda Hemo Técnico, Brasil) de 15 cm, utilizando um fio de aço para impedir a oclusão da luz dos mesmos. A cânula foi preenchida com solução salina (NaCl 0,9%) heparinizada (5 U/ml de salina; Lique mine, Roche, Brasil), e ocluída na extremidade do PE50 por um pino metálico. Após tricotomia e assepsia da região inguinal, foi localizado e exposto o feixe vâsculo-nervoso femoral, e a veia femoral isolada por um fio de algodão. Foi realizada uma pequena incisão na veia e a extremidade PE10 foi introduzida na parte distal da mesma até a junção com o tubo PE50. Procedendo assim, a extremidade PE10 ficava localizada na veia inferior. A parte PE50 da cânula foi então conduzida, com o auxílio de um trocarte, através do tecido subcutâneo, até a incisão feita anteriormente na região cervical dorsal para a exteriorização dos fios dos eletrodos de ECG.”
3. **Tratamento profilático:** “Após os procedimentos cirúrgicos acima descritos, os animais foram tratados com dose única de 2400 U de penicilina G benzatina (Pentabiótico Veterinário, Fontoura-Wyeth Ltda., Brasil) e colocados em gaiolas individuais com ração e água à vontade,

onde permaneceram no mínimo 48 horas antes dos registros experimentais e tratamentos.”

4. **Aquisição das séries de intervalos RR:** “O sinal de ECG foi obtido por meio de um amplificador de instrumentação (Bioelectric Amplifier model 8811A; Four Channel Thermal Tip Recording System model 7754A, Hewlett Packard, USA) e simultaneamente amostrado por um sistema de conversão analógico/digital de 12 bits (AT-CODAS, DATAQ Instruments, USA) a uma frequência de 500Hz e armazenado em disco rígido sob a forma de arquivos de dados. O sinal foi processado pelo software ADVANCED CODAS (DATAQ Instruments, USA) para a localização das ondas R do ECG e composição da série temporal de intervalos RR. Esse software oferece recursos tais como o ajuste do limiar para a detecção de picos, de modo a adequar o processamento do sinal ao nível de ruído contido no mesmo, bem como permite uma análise visual por parte do usuário do sistema para verificação e correção da detecção de falsos positivos (detecção de picos espúrios como onda R) e/ou negativos (falha na detecção de uma ou mais ondas R, mascaradas por ruído).”
5. **Protocolo de bloqueio autonômico farmacológico:** Utilizando o procedimento de aquisição de sinais descrito acima, 33 séries de intervalos RR foram obtidas do ECG dos 11 ratos submetidos ao seguinte protocolo de bloqueio autonômico farmacológico:
  - 5 ratos, numerados de 2 a 6, submetidos à seqüência: “(a) conexão do cabo de eletrocardiógrafo ao borne de ligação dos eletrodos situados no dorso do animal; (b) período de espera para acomodação do animal de 30min; (c) registro do ECG de **controle** durante 15min; (d) injeção de 2mg/kg de atropina; (e) intervalo de 10min; (f) registro do ECG do primeiro tratamento (**atropina**) durante 15min; (g) injeção de 1mg/kg de atenolol; (h) intervalo de 10min; (i) registro do ECG do segundo tratamento (**atenolol**) durante 15min.”
  - 6 ratos, numerados de 7 a 12, submetidos à seqüência: “(a) conexão do cabo de eletrocardiógrafo ao borne de ligação dos eletrodos situados no dorso do animal; (b) período de espera para acomodação do animal de 30min; (c) registro do ECG de **controle** durante 15min; (d) injeção de 1mg/kg de atenolol; (e) intervalo de 10min; (f) registro do ECG do primeiro tratamento (**atenolol**) durante 15min; (g) injeção de 2mg/kg de atropina; (h) intervalo de 10min;

(i) registro do ECG do segundo tratamento (**atropina**) durante 15min.”

De acordo com o protocolo de bloqueio autonômico farmacológico, as 33 séries de intervalos RR foram classificadas em 5 grupos, conforme apresentado na Tabela 4.1. Os grupos *atropina* e *atenolol* têm um papel importante no estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca, já que cada um traz diferenças significativas a respeito da atividade do sistema nervoso autônomo a nível cardíaco, devido ao bloqueio das atividades parassimpática e simpática, respectivamente. Os grupos *atropina + atenolol* e *atenolol + atropina* são muito correlacionados, tendo em vista que as atividades parassimpática e simpática são duplamente bloqueadas.

A Figura 4.1 ilustra as séries de intervalos RR obtidas do rato 4 para os grupos *controle*, *atropina* e *atropina + atenolol*.

#### 4.1.2 Humanos e o Protocolo Experimental

Dezessete séries temporais de intervalos RR de 24h foram disponibilizadas pelo Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro do Hospital das Clínicas da UFMG (HCUFMG). Estas séries pertencem ao grupo controle do Banco de Dados de Sinais Cardiovasculares desenvolvido sob coordenação do Prof. Antônio Ribeiro no âmbito de seu projeto intitulado “Disfunção autonômica na doença de Chagas - mecanismos e implicações prognósticas” (Ribeiro, 1996). A seleção e o acompanhamento dos pacientes foram realizados nas dependências do Hospital das Clínicas da UFMG (HCUFMG) e do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) "Orestes Diniz", onde funciona o Ambulatório de Referência em Doença de Chagas.

As 17 séries de intervalos RR foram obtidas de pacientes não-chagásicos com idade variando entre 15 e 50 anos (média 33), cuja avaliação não sugeriu a presença de doenças cardíacas ou sistêmicas significativas, de acordo com o seguinte protocolo:

1. **Recrutamento dos pacientes:** “Para a realização do recrutamento, os pacientes atendidos no referido ambulatório foram submetidos a anamnese e exame físico padronizados, exames laboratoriais, eletrocardiograma e telerradiografia de tórax. A avaliação clínica foi direcionada para a detecção de evidências da cardiopatia ou de patologias subjacentes que tornassem o paciente inabilitado para a realização dos procedimentos seguintes. Todos os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, que foi analisado de forma cega e padronizada, calculando-se a frequência cardíaca, medindo-se a duração da

Tabela 4.1: Grupos de séries de intervalos RR de ratos, classificados de acordo com o protocolo experimental. O grupo *atropina + atenolol* é constituído pelos dados coletados após administração de atropina e atenolol, nesta ordem. De forma equivalente, o grupo *atenolol + atropina* engloba os dados coletados após administração de atenolol e atropina. As séries têm duração aproximada de 15min, já que o registro do ECG foi realizado durante este período para cada fase do protocolo. Os valores médios dos intervalos RR e os respectivos desvios padrões (DP) variam para cada grupo, indicando alteração da atividade cardíaca devido ao bloqueio autonômico farmacológico. O número que aparece no nome de cada série identifica o rato.

Grupo	Série	No. Elementos	Duração (min)	RR médio (s)	DP (s)
Controle ( <i>ctr</i> )	ctr02	6091	17,2	0,170	0,0062
	ctr03	5723	15,3	0,161	0,0145
	ctr04	5327	15,4	0,173	0,0063
	ctr05	4819	15,4	0,191	0,0063
	ctr06	5613	15,4	0,164	0,0130
	ctr07	5289	15,4	0,174	0,0151
	ctr08	5503	15,0	0,164	0,0056
	ctr09	4724	15,0	0,190	0,0084
	ctr10	5242	15,4	0,176	0,0173
	ctr11	6091	15,4	0,151	0,0104
	ctr12	5452	15,4	0,169	0,0056
	Atropina ( <i>atr</i> )	atr02	8297	15,4	0,113
atr03		6716	15,4	0,137	0,0027
atr04		6969	15,4	0,132	0,0028
atr05		7257	15,4	0,127	0,0203
atr06		7375	15,4	0,125	0,0102
Atenolol ( <i>at</i> )		at07	4844	15,4	0,190
	at08	4229	12,7	0,180	0,0038
	at09	4701	15,4	0,196	0,0075
	at10	5048	15,4	0,183	0,0035
	at11	4499	15,4	0,205	0,0048
	at12	5438	15,4	0,169	0,0042
Atropina + Atenolol ( <i>atrat</i> )	atrat02	5706	15,2	0,160	0,0044
	atrat03	5339	15,4	0,173	0,0045
	atrat04	5925	15,4	0,156	0,0023
	atrat05	5586	15,4	0,165	0,0029
	atrat06	5969	15,4	0,154	0,0035
	Atenolol + Atropina ( <i>atatr</i> )	atatr07	5357	15,4	0,172
atatr08		6533	15,4	0,141	0,0027
atatr09		7114	15,4	0,130	0,0014
atatr10		5746	15,4	0,160	0,0055
atatr11		5727	15,4	0,161	0,0019
atatr12		5590	15,4	0,165	0,0076

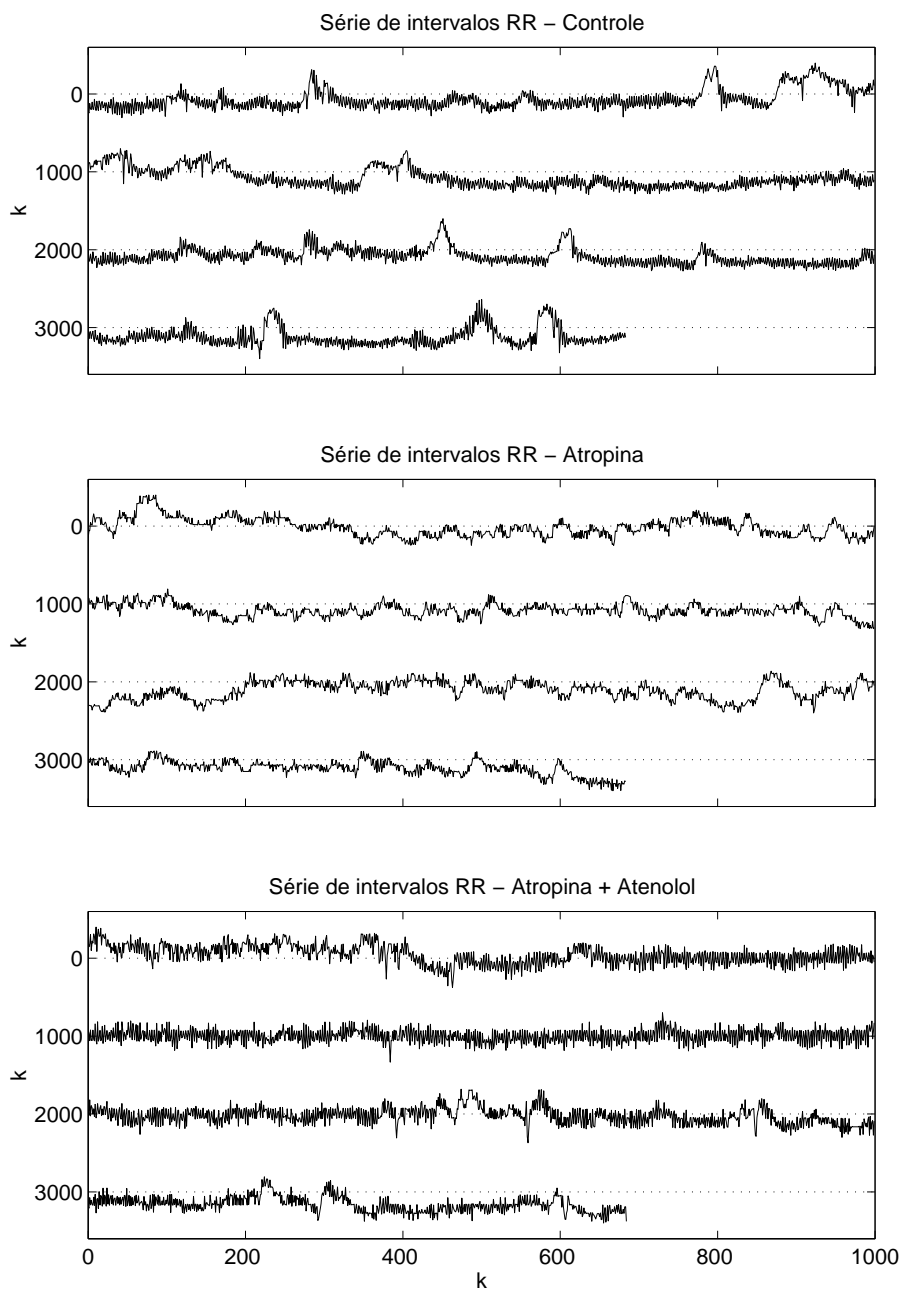


Figura 4.1: Séries de intervalos RR obtidas do rato 4 de acordo com o protocolo experimental. Elas pertencem aos grupos *controle*, *atropina* e *atropina + atenolol*.

onda P, do complexo QRS e dos intervalos PR e QT, corrigindo-se o último pela frequência cardíaca por meio da fórmula de Bazet. Avaliou-se especificamente as alterações da morfologia e do ritmo, classificando-as conforme os *Critérios de diagnóstico eletrocardiográfico en la cardiopatia chagásica crónica*<sup>1</sup>. A telerradiografia de tórax em PA e perfil esquerdo foi realizada conforme a rotina do setor de radiologia, no dia do recrutamento, com análise realizada de forma cega, completa e padronizada. Foram efetuados hemograma completo, dosagem bioquímica de creatinina, uréia, glicemia de jejum, potássio e sódio, dosagem de TSH e exames sorológicos para infecção pelo *Trypanosoma cruzi* por pelo menos três métodos diferentes, realizados no Laboratório Central do HCUFGM.

Foram considerados não-chagásicos os indivíduos que não apresentaram positividade sorológica para *Trypanosoma cruzi* por intermédio de duas ou mais técnicas diferentes, incluindo as reações de imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (HAI), de fixação de complemento (RFC) e ELISA, em exames realizados no Laboratório Central do HCUFGM ou no Laboratório de Parasitologia da Fundação Ezequiel Dias.

No processo de recrutamento foram excluídos os pacientes que apresentaram:

- Impossibilidade ou ausência de disponibilidade para a realização dos exames.
- Hipertensão arterial sistêmica, definida operacionalmente como: (a) pressão arterial medida durante o exame físico 160/95 mmHg, ou (b) pressão arterial medida durante o exame físico entre 140-159/90-94 mmHg, associado à história de hipertensão arterial sistêmica, ou quarta bulha ao exame físico, ou sobrecarga ventricular esquerda provável ao ECG pelo critério de Romhilt-Estes, ou evidências de dilatação aórtica à radiografia de tórax.
- História compatível com doença arterial coronariana, conforme anamnese.
- Episódio prévio sugestivo de doença reumática aguda.
- Diabetes mellitus ou tolerância reduzida à glicose, conforme definido pelo National Diabetes Data Group 59.

---

<sup>1</sup>WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease (1991): Control of Chagas Disease, 1-95.

- Disfunção tireoidiana, manifesta por níveis anormais de hormônio estimulante da tireóide (TSH) e da tiroxina (T4) livre.
  - Insuficiência renal, definida pelo aumento dos níveis de creatinina e uréia.
  - Doença pulmonar obstrutiva crônica, conforme presença de história, exame físico, ECG e alterações radiológicas sugestivas.
  - Distúrbios hidroeletrolíticos: níveis séricos anormais de potássio e sódio.
  - Anemia significativa, definida como hemoglobina menor que 10 g/dl.
  - Alcoolismo definido como consumo médio semanal acima de 420 g de etanol (média diária acima de 60 g de etanol).
  - Qualquer outra doença sistêmica significativa, crônica ou aguda.
  - Gravidez, definida por critérios laboratoriais.
  - Ritmo predominantemente não-sinusal.”
2. **Aquisição das séries de intervalos RR:** “As séries de intervalos RR foram obtidas a partir da realização de eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter). As gravações foram realizadas pelo período nominal de 24h, com o paciente mantendo suas atividades habituais. Os dados foram considerados satisfatórios quando apresentaram pelo menos 18h de traçado de boa qualidade e mais de 85% de batimentos cardíacos sinusais. As gravações foram analisadas no sistema Holter DMI/Burdick 8400 por meio de técnicas semi-automáticas que permitem a detecção de batimentos normais, artefatos e ectopias. O sistema gera um arquivo com extensão *occ* com o registro de dados do paciente.”

### **Processamento do Arquivo de Dados do Sistema Holter**

O arquivo gerado pelo sistema Holter DMI/Burdick 8400, com o registro de dados do paciente, tem formato proprietário e só pode ser aberto dentro do programa de análise incorporado ao sistema ou com o auxílio de uma rotina executável em ambiente DOS disponível no diretório do sistema. Esta rotina, denominada *qualshrv.exe*, gera um arquivo ASCII com o seguinte formato:

```
N 1 1140375 -1
N 1 1140835 460
N 1 1141300 465 5
```

N 1	1141755	455	-10
N 1	1142225	470	15
N 1	1142690	465	-5
N 1	1143145	455	-10
N 1	1143605	460	5
N 1	1144070	465	5
N 1	1144525	455	-10

A letra N da primeira coluna indica que o batimento é normal (batimentos ectópicos são indicados por outras letras); a segunda coluna não tem aplicação; a terceira coluna lista os instantes dos batimentos cardíacos em *ms*; a quarta coluna apresenta os intervalos RR em *ms* ou  $-1$  para indicar a presença de ectopias; finalmente, a quinta coluna fornece a diferença em *ms* entre o intervalo RR corrente e o anterior.

O mecanismo de execução do programa *qualshrv.exe* e o excessivo número de parâmetros que o usuário precisa digitar demandam muito tempo e aumentam a chance de erros quando um número grande de arquivos precisa ser processado. Além disso, o formato do arquivo ASCII gerado não é diretamente processado pelo programa MATLAB (largamente usado no presente trabalho), já que a matriz de dados apresenta posições vazias.

Para facilitar o trabalho de geração de arquivos ASCII a partir dos arquivos *occ* e para, adicionalmente, permitir a geração de arquivos ASCII suplementares com informações específicas sobre os dados do paciente, foi desenvolvido neste trabalho, em colaboração com o Prof. Antônio Ribeiro do HCUFGM e sua equipe, o programa *occ2txt* em linguagem PERL. Este programa converte o arquivo *occ* em um arquivo ASCII, no formato padrão do sistema Holter (veja acima), e gera mais dois arquivos ASCII com apenas duas colunas — o instante do registro do batimento cardíaco e o intervalo RR — contendo a série de intervalos RR com as ectopias e a série de intervalos RR sem as ectopias. Estes dois últimos arquivos são diretamente processados pelo MATLAB, pois a matriz de 2 colunas não possui posições vazias. Veja o exemplo abaixo:

1140375	-1
1140835	0.460
1141300	0.465
1141755	0.455
1142225	0.470
1142690	0.465



1143145	0.455
1143605	0.460
1144070	0.465
1144525	0.455

A execução do programa *occ2txt* em ambiente Windows requer que o usuário simplesmente pressione o *mouse* duas vezes sobre o nome do arquivo *occ* do paciente. Os arquivos ASCII são automaticamente gravados no diretório corrente. Os parâmetros exigidos pelo programa *qualshrv.exe*, que agora é executado sob o comando *occ2txt*, são armazenados em arquivo auxiliar e podem ser facilmente alterados.

O usuário pode também executar o programa *occ2txt* em ambiente DOS e ter à disposição diferentes opções para o processamento dos dados. O *help* do programa pode ser acessado a partir do comando *occ2txt -h*, e o usuário terá as seguintes informações na janela DOS do computador:

OCC2TXT: Create a TXT file with RR time series out of the report file (like R1234567.occ) generated by the Altairpc 8400 system.

This program requires at least one argument to produce the RR time series: the path to 'occ' file which contains the patient report.

Usage: *occ2txt -f input file [ -o output file -s start time -d duration -v verbose mode -b binary file -h[elp] ]*

Switches:

- f Path to 'occ' file which contains the out beat record.
- o Path or name of the text output file. If only the name is given, the file will be usually saved in the current directory (can be used defined).
- s Start time in msec. Usually set to end of learn period. The default value is 300.000.
- d Duration of segment in msec. The default value is 90.000.000.
- v Verbose mode. It will print the ASCII information to the standard output.
- b Path to binary output file.
- h[elp] Print this message.

Os arquivos ASCII com as séries de intervalos RR de seres humanos usadas neste trabalho e os demais arquivos pertencentes ao Banco de Dados de Sinais de VFC desenvolvido pelo Prof. Antônio Ribeiro foram geradas por este programa.

A Tabela 4.2 mostra a relação das séries de intervalos RR de seres humanos usados neste trabalho com informações sobre o número de elementos, duração, média dos intervalos RR e o desvio padrão destes intervalos. Estas séries não contêm ectopias (foram retiradas por *occ2txt*).

A Figura 4.2 ilustra uma das séries apresentadas na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Características básicas das séries de intervalos RR obtidas a partir de eletrocardiografia dinâmica de 17 voluntários e processadas pelo programa *occ2txt* para retirada de ectopias.

Série	No. de Elementos	Duração (h)	RR médio (s)	Desvio padrão (s)
O100	118911	22,9	0,693	0,153
0131	112320	22,4	0,717	0,110
O199	131839	24,0	0,655	0,150
O203	88993	23,1	0,936	0,177
O214	97606	23,7	0,874	0,163
O215	93605	23,6	0,909	0,233
O216	90595	23,0	0,914	0,163
O217	80150	21,5	0,968	0,162
O219	106302	22,9	0,775	0,145
O220	107189	22,4	0,752	0,103
O221	106671	23,1	0,781	0,092
O222	114961	23,8	0,745	0,162
O223	112595	23,0	0,735	0,117
O225	119928	23,2	0,697	0,085
O228	91279	20,6	0,814	0,275
O263	88256	23,5	0,958	0,137
O66	87004	23,8	0,983	0,176

### 4.1.3 Série de Morte Súbita

Como estudo de caso, uma avaliação preliminar da aplicabilidade clínica do teste de determinismo foi realizada com uma série de intervalos RR obtida de um paciente que teve morte súbita por fibrilação ventricular durante realização de exame Holter de rotina. Este paciente apresentava doença coronariana

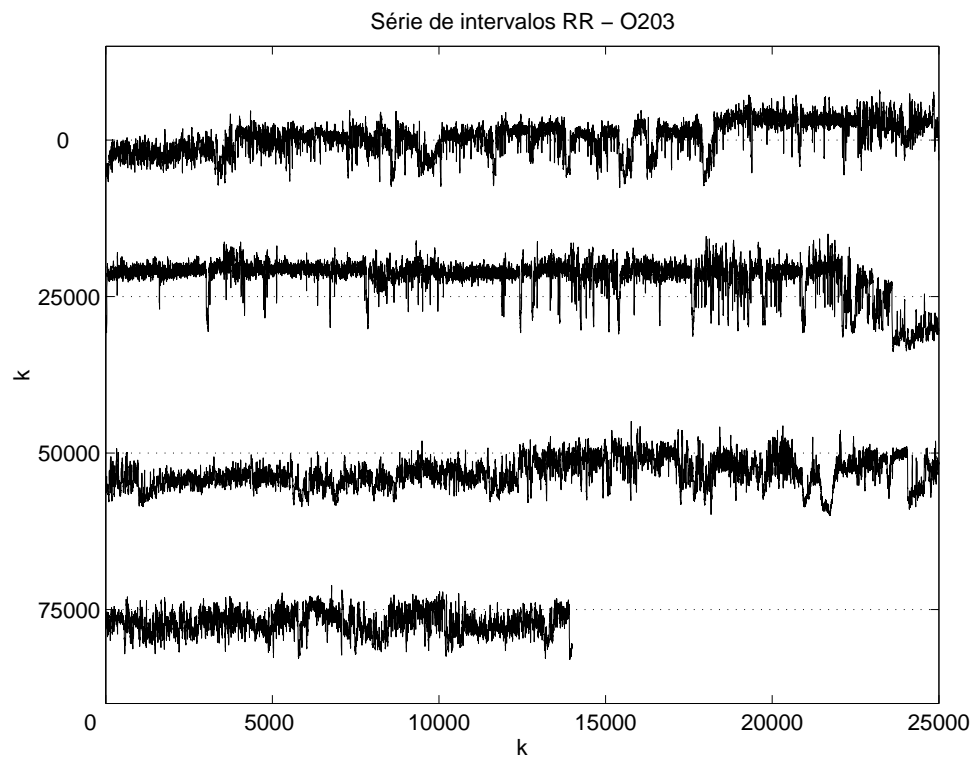


Figura 4.2: Série de intervalos RR obtidas de um voluntário (O203) de acordo com o protocolo experimental.

e hipertensão arterial, tinha 84 anos, e usava Corgard, Cardizem, Sustrate e AAS. A Figura 4.3 mostra a série de intervalos RR do paciente, juntamente com a marcação das ectopias ( $RR = 0$ ). Esta série tem duração de 5,62h e foi dividida em duas seções: a primeira parte do traçado (**seção A**) apresenta raras ectopias, enquanto a segunda parte (**seção B**) apresenta um ritmo cardíaco arritmico mais acentuado, que culminou com o evento fatal no final do traçado. O início da seção B foi marcado de forma arbitrária pelo evento de bradicardia que se destaca na figura. Do ponto de vista clínico, este evento não determina risco de arritmia cardíaca que possa levar a morte súbita.

## 4.2 Pré-Processamento de Sinais

As séries de intervalos RR são sinais discretos no tempo que apresentam intervalos não uniformes entre seus elementos. O instante de ocorrência de cada amostra coincide com o batimento cardíaco ou, mais especificamente, com o pico da onda R do ECG. A análise no domínio da frequência requer que o intervalo de amostragem seja constante. Neste caso, alguma aproximação ou processamento da série temporal precisa ser realizado para que um intervalo de amostragem  $T_s$  constante possa ser definido.

Quando se deseja manter a série intacta, define-se o intervalo de amostragem  $T_s$  como a média de todos os intervalos RR (DeBoer et al., 1984), de forma que o eixo de frequências do espectro fica claramente definido, variando de 0 a  $f_s/2$  Hz,  $f_s = 1/T_s$ .

O processamento da série temporal que se faz para obter amostras equidistantes no tempo, aqui denominado pré-processamento, requer algum tipo de interpolação e reamostragem do sinal. Seja

$$\mathbf{x} = \{x[n] = x(t[n]); 0 \leq n \leq N - 1\} \quad (4.1)$$

uma série de intervalos RR registrada no intervalo contínuo de tempo  $t[0] \leq t \leq t[N - 1]$ . O pré-processamento consiste em determinar uma função  $f(t)$  definida neste intervalo de tempo, e amostrá-la a intervalos uniformes  $T_s$ , para se obter uma série temporal discreta

$$\mathbf{y} = \{y[n] = f(nT_s); 0 \leq n \leq M - 1\}. \quad (4.2)$$

O pré-processamento das séries de intervalos RR pode ser realizado pelo emprego de diversos algoritmos. Uma discussão detalhada sobre estes algoritmos pode ser encontrada em Guimarães e Santos (1998) e nas referências ali citadas.

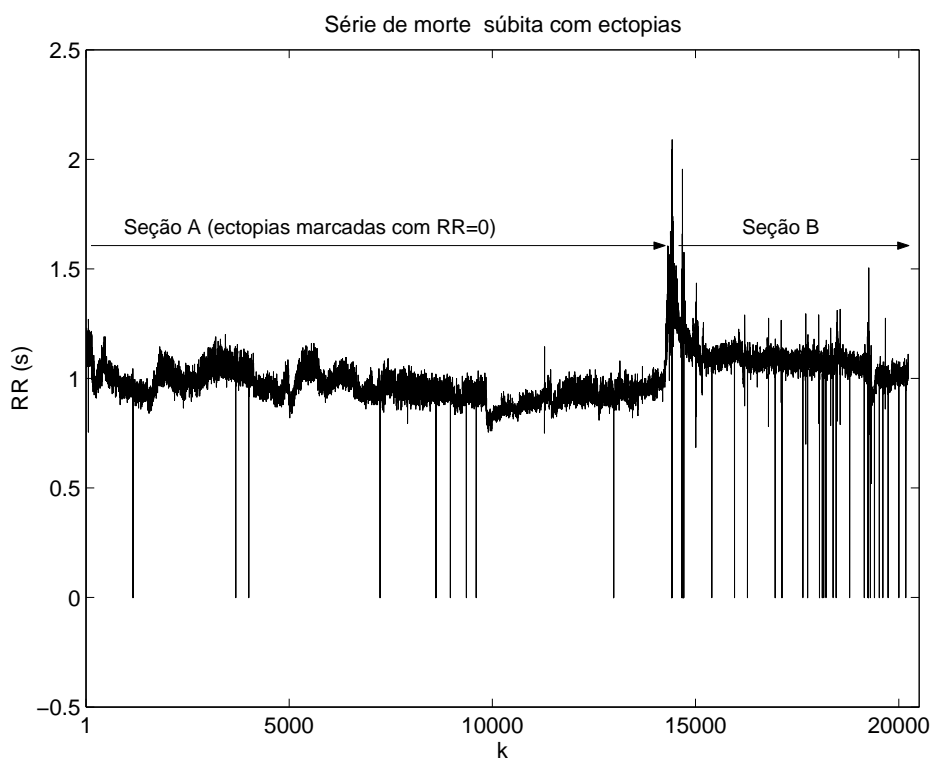


Figura 4.3: Série de intervalos RR obtida de um paciente que teve morte súbita durante realização de exame Holter. A série tem duração de 5,62h e foi dividida em duas seções: (i) a **seção A**, com duração de 3,76h, começa com o início do traçado e termina antes da bradicardia sinusal. Raras extra-sístoles (ES) são observadas neste período; (ii) a **seção B**, com duração de 1,86h, começa com a bradicardia sinusal e termina com o fim do traçado. Pausas e bradicardia sinusal ocorreram neste período, principalmente no início da seção. Várias ectopias determinam um ritmo arritmico que termina com o evento fatal no final do traçado. A isquemia do miocárdio ocorreu por volta de 15min antes do óbito.

No presente trabalho, duas técnicas populares de pré-processamento foram utilizadas. Segundo Guimarães e Santos (1998), estas técnicas geram o menor número de componentes de frequências espúrias inerentes ao processo de interpolação.

A primeira técnica foi desenvolvida por Berger et al. (1986). Inicialmente, define-se uma função do tipo escada  $g(t)$ , tal que  $g(t)$  é constante a partir da ocorrência de um elemento da série até a ocorrência do próximo elemento, sendo que o valor de  $g(t)$  é igual ao intervalo RR instantâneo, isto é,

$$g(t) = t[n] - t[n - 1], \quad t[n - 1] \leq t < t[n]. \quad (4.3)$$

Em seguida, uma função intermediária é obtida mediante convolução de  $g(t)$  com uma janela retangular de largura igual a  $2T_s$ . Esta convolução equivale a filtrar o sinal  $g(t)$  com um filtro passa-baixa especificado por

$$H(f) = \left[ \frac{\text{sen}(2\pi f/f_s)}{2\pi f/f_s} \right]^2, \quad (4.4)$$

com frequência de corte definida por  $f_s/2$  (frequência de Nyquist). O sinal filtrado é multiplicado no domínio da frequência por  $1/H(f)$  para compensar distorções introduzidas pela convolução. Entretanto, esta última multiplicação amplifica eventual *aliasing* presente na vizinhança da frequência de Nyquist. Para evitar este problema, o sinal  $f(t)$  a ser amostrado é, finalmente, obtido a partir das componentes presentes na faixa de frequência  $0 < f < f_s/4$ .

A segunda técnica de pré-processamento envolve interpolação polinomial dos elementos da série de intervalos RR (Rompelman et al., 1977). A série pré-processada é obtida por meio de interpolação de grau 3 com o algoritmo de Neville para a implementação eficiente da fórmula clássica de Lagrange (Guimarães, 1996).

### 4.2.1 Banco de Dados de Longa Duração para Ratos

O conjunto de séries de intervalos RR de ratos apresentado na Tabela 4.1 no início deste capítulo e as respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial formaram o banco de dados de *séries de longa duração* para ratos (veja Tabela 4.3), que serviu de base para os estudos da VFC conduzidos neste trabalho. As séries deste banco de dados são ditas de *longa duração* pois elas duram em média 15min. Numa próxima seção, será definido um banco de dados de *séries de*

*curta duração* para ratos de 64s. As séries de longa duração são normalmente não-estacionárias, enquanto que as séries de curta duração podem ser estacionárias.

As frequências de amostragem das séries pré-processadas foram escolhidas de acordo com o algoritmo utilizado e com a faixa de frequência de interesse do sinal de VFC. No caso dos ratos, as frequências de interesse do espectro chegam a 1,6Hz (arritmia sinusal respiratória e atividade parassimpática), mas existem componentes de baixa potência com frequências de até 4Hz, aproximadamente. Para o algoritmo de interpolação polinomial, a frequência de amostragem foi fixada em 4Hz. Para evitar *aliasing*, o sinal interpolado foi filtrado com um filtro passa-baixa com frequência de corte de 2Hz. O algoritmo de convolução com janela retangular exige uma frequência de amostragem maior. A frequência de amostragem foi fixada em 16Hz, de forma que uma estimativa confiável da densidade de potência espectral pudesse ser obtida para uma faixa de frequências de zero a 4Hz. Neste caso, a série pré-processada pela convolução com janela retangular possui 4 vezes mais elementos que a série pré-processada pela interpolação polinomial.

A Figura 4.4 mostra a série de intervalos RR do rato 4 com as respectivas séries pré-processadas.

#### 4.2.2 Banco de Dados de Longa Duração para Humanos

O conjunto de séries de intervalos RR para humanos apresentado na Tabela 4.2 no início deste capítulo e as respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial formaram o banco de dados de *séries de longa duração* para os seres humanos. A Tabela 4.4 mostra o banco de dados que foi utilizado ao longo deste trabalho nos procedimentos de análise da VFC. A Figura 4.5 mostra uma série de intervalos RR com as respectivas séries pré-processadas de humanos. As séries deste banco de dados são ditas de *longa duração* pois elas foram obtidas a partir do registro Holter de 24h (na literatura, são ditas séries de 24h). Numa próxima seção, será definido um banco de dados de *séries de curta duração* para humanos. As séries curtas têm duração de 5min, conforme recomendação da Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Conforme já foi comentado na seção anterior, as séries de longa duração são normalmente não-estacionárias, enquanto que as séries de curta duração podem ser estacionárias.

Na definição das frequências de amostragem, observa-se que as frequências de interesse do sinal de VFC de seres humanos podem chegar a 0,4Hz. Neste

Tabela 4.3: Banco de dados de *séries de longa duração* para ratos, constituído das séries de intervalos RR apresentadas na Tabela 4.1 e as respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. As séries de intervalos RR originais foram denominadas *RR*; as séries pré-processadas pela convolução foram denominadas *convRR*; e as séries pré-processadas pela interpolação polinomial receberam denominação *cubicRR*.

<b>Número de Séries por Grupo</b>			
<b>Grupo</b>	<b>RR</b>	<b>convRR</b>	<b>cubicRR</b>
1. Controle	11	11	11
2. Atropina	5	5	5
3. Atenolol	6	6	6
4. Atropina + Atenolol	5	5	5
5. Atenolol + Atropina	6	6	6
<b>Outras Informações</b>			
	<b>RR</b>	<b>convRR</b>	<b>cubicRR</b>
No. Médio de Elementos	5753	14701	3674
RR médio (s)	0,163	0,163	0,163
Desvio Padrão (s)	0,0062	0,0061	0,0061
Intervalo de Amostragem Médio (s)	0,163	0,0625	0,250



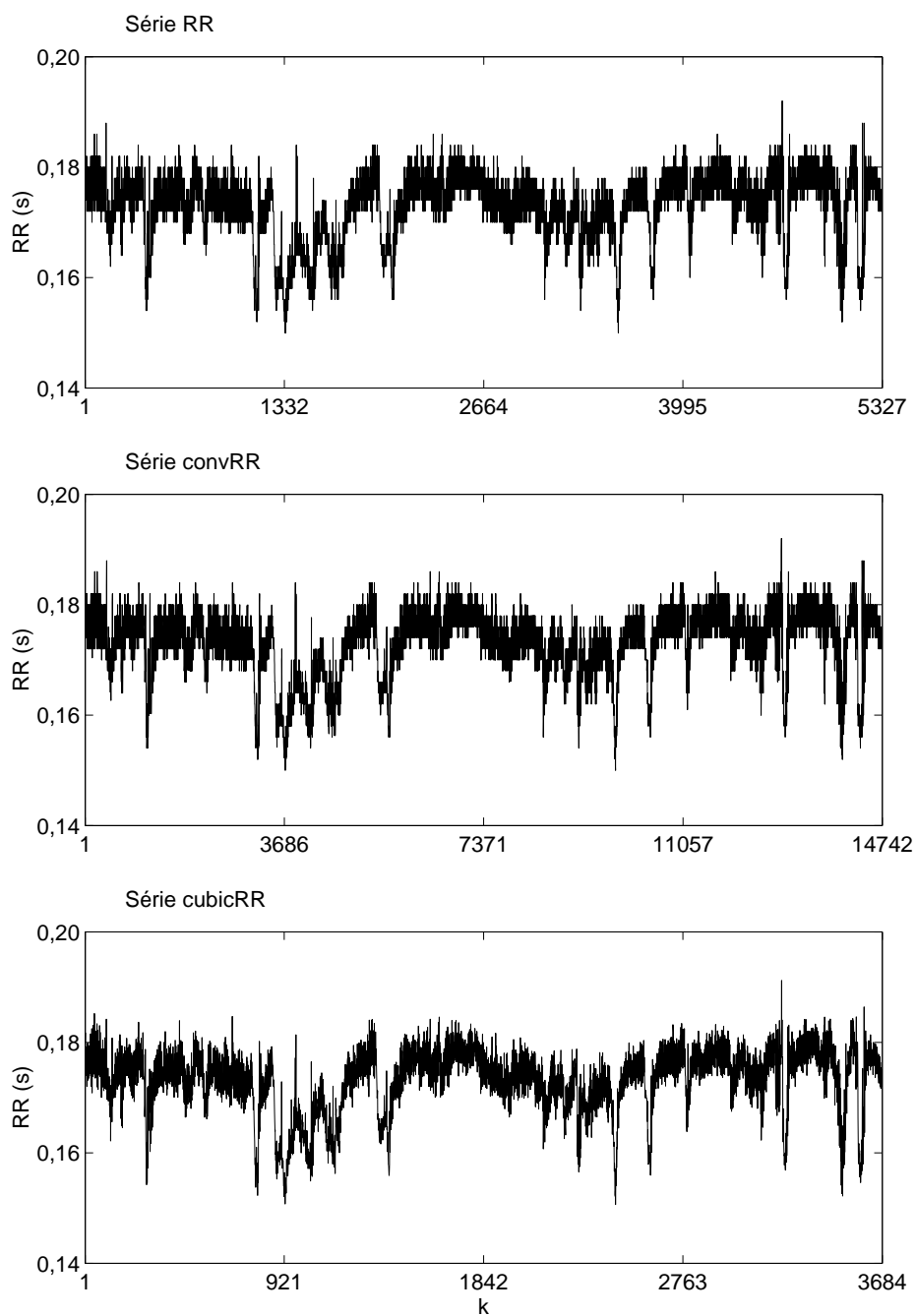


Figura 4.4: Série de intervalos RR obtida do rato 4 (gráfico superior) e respectivas séries pré-processadas por meio das técnicas de convolução com janela retangular (gráfico central) e interpolação polinomial (gráfico inferior).

caso, a frequência de amostragem foi fixada em 1Hz para o algoritmo de interpolação polinomial. Para evitar *aliasing*, o sinal interpolado foi filtrado com um filtro passa-baixa com frequência de corte de 0,5Hz. Para o algoritmo de convolução com janela retangular, a frequência de amostragem foi fixada em 4Hz, de forma que uma estimativa confiável da densidade de potência espectral pudesse ser obtida para uma faixa de frequências de zero a 1Hz.

Tabela 4.4: Banco de dados de *séries de longa duração* para humanos, constituído das séries de intervalos RR apresentadas na Tabela 4.2 e as respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. As séries de intervalos RR originais foram denominadas *RR*; as séries pré-processadas pela convolução foram denominadas *convRR*; e as séries pré-processadas pela interpolação polinomial receberam denominação *cubicRR*.

	<b>RR</b>	<b>convRR</b>	<b>cubicRR</b>
Número de Séries	17	17	17
No. Médio de Elementos	102840	330820	82703
RR médio (s)	0,818	0,8487	0,8485
Desvio Padrão (s)	0,153	0,154	0,153
Intervalo de Amostragem Médio(s)	0,818	0,250	1,0

### 4.3 Testes de Estacionariedade

A aplicação da maioria das técnicas de análise de sinais lineares e não-lineares requer algum tipo de estacionariedade. Alterações na dinâmica durante a obtenção dos dados são geralmente indesejáveis, e podem levar a resultados espúrios se a verificação da estacionariedade não for conduzida de forma adequada. Infelizmente, a detecção de estacionariedade em série temporais não é tarefa trivial, principalmente quando são analisadas séries temporais experimentais, normalmente influenciadas pelo meio externo circundante. Desta forma, o teste de estacionariedade ou não-estacionariedade deve contemplar a primeira fase da análise de sinais.

É importante ressaltar que sinais não-estacionários também são importantes. Existem situações em que a observação da mudança da dinâmica torna-se essencial para o estudo de determinados processos. Por exemplo, alterações fisiológicas ou patológicas do sistema cardíaco podem se revelar no

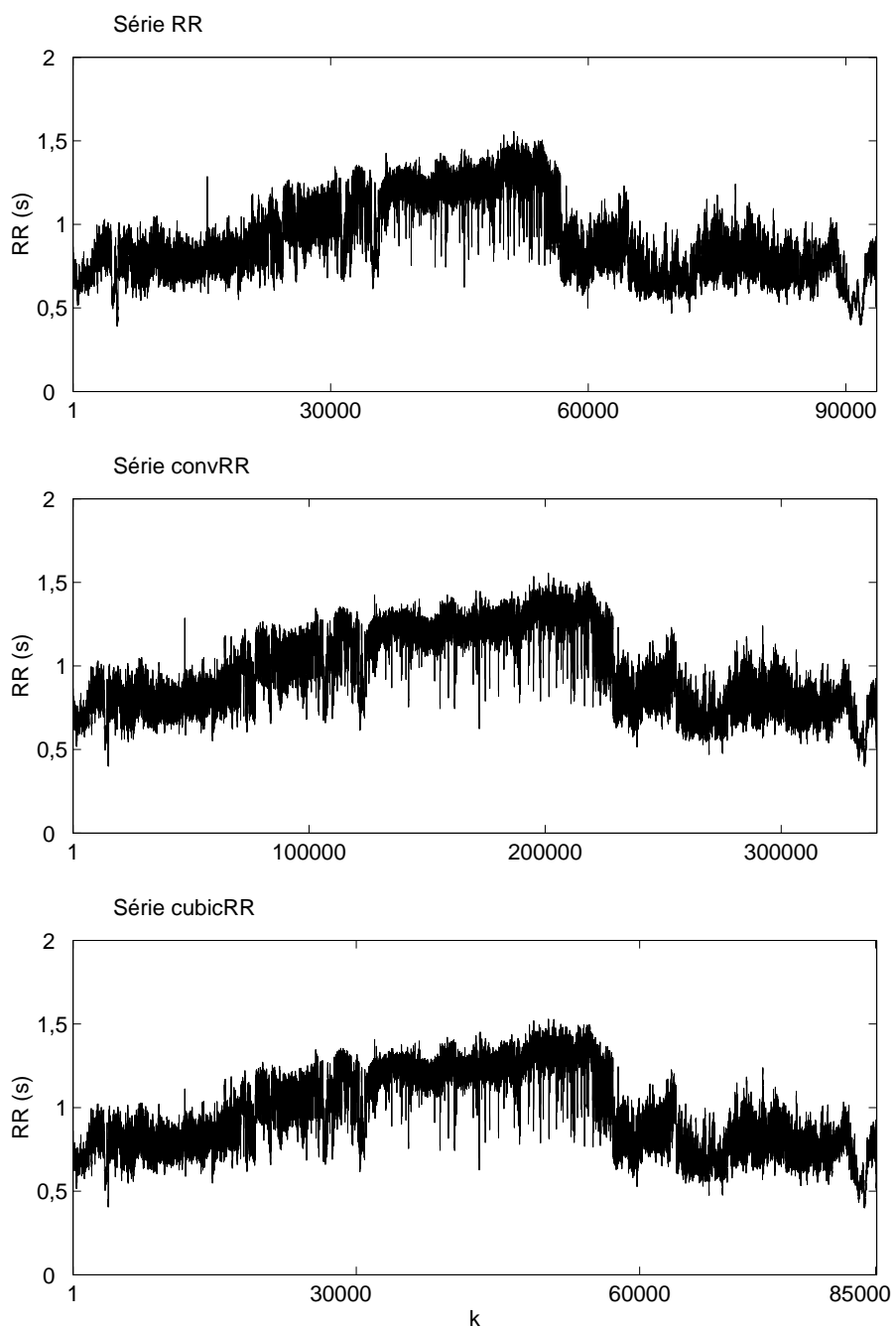


Figura 4.5: Série de intervalos RR obtida do voluntário O215 (gráfico superior) e respectivas séries pré-processadas por meio das técnicas de convolução com janela retangular (gráfico central) e interpolação polinomial (gráfico inferior).

eletrocardiograma (ECG), e a sua análise é reveladora para a avaliação da função cardiovascular. O estudo da variação de indicadores da VFC pode ser realizada ao longo de alguma manobra fisiológica ou farmacológica para se observar a mudança de dinâmica e compreender melhor como os sistemas envolvidos evoluem. Trabalhos recentes envolvendo análise espectral e a transformada *wavelet* (Gomes et al., 1999b) demonstram que o uso de séries não-estacionárias de VFC também deve ser conduzido como ferramenta de análise da modulação autonômica da atividade cardíaca.

Boa parte dos testes de estacionariedade apresentados na literatura estimam determinados parâmetros estatísticos a partir de segmentos da série temporal (Braun et al., 1998; Isliker e Kurths, 1993). Se as flutuações estatísticas dos parâmetros ficam restritas a um intervalo de confiança, então a série temporal é considerada estacionária. Na análise de séries temporais lineares, a estacionariedade é geralmente testada a partir da análise de parâmetros estatísticos de primeira e segunda ordem, tais como a média, a variância e a densidade de potência espectral (*estacionariedade fraca*) (Priestley, 1988). No caso de sinais não-lineares, a estacionariedade fraca não é muito apropriada. É desejável usar algum quantificador não-linear a fim de checar a não-estacionariedade. As técnicas tradicionais, apesar de largamente usadas, podem induzir resultados espúrios:

- O processo Browniano é não-estacionário, mas a variância de segmentos com duração  $t$  é proporcional a  $t^{1/D_H}$ , onde  $D_H$  é uma constante. Assim, a análise da variância de segmentos de uma série temporal Browniana resultaria em uma conclusão incorreta sobre a estacionariedade se estes segmentos tivessem a mesma duração.
- Uma condição necessária para a estacionariedade é que a densidade de potência espectral seja a mesma para segmentos de uma série temporal. Entretanto, esta condição não é suficiente. O processo *self-affine* construído por Osborne e Provenzale (1989) é não estacionário, mas apresenta a mesma densidade de potência espectral em qualquer parte da série temporal.

Para tentar minimizar estas dificuldades, duas técnicas extensivamente testadas por Guimarães (1996) foram usadas neste trabalho. O primeiro teste de estacionariedade é conhecido como *teste dos arranjos reversos* (Bendat e Piersol, 1986). A série temporal  $y(n)$ ,  $0 \leq n \leq N - 1$ , é dividida em  $L$  segmentos com  $M$  elementos, onde o  $l$ -ésimo segmento é definido por

$$y_l(m) = y(m + lM), \quad 0 \leq m \leq M - 1, \quad 0 \leq l \leq L - 1. \quad (4.5)$$

A média  $\bar{y}_l$  e o desvio padrão  $\sigma_l$  são calculados para cada segmento. Um conjunto  $\{c_l\}$  é definido, onde  $c_l$  pode ser  $\bar{y}_l$  ou  $\sigma_l$ . Uma função de teste

$$h_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se } c_i > c_j \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases} \quad (4.6)$$

é usada para determinar o número total de *arranjos reversos*, que é uma variável aleatória dada por

$$A = \sum_{i=0}^{L-2} A_i \quad (4.7)$$

sendo que

$$A_i = \sum_{j=i+1}^{L-1} h_{ij}, \quad 0 \leq i \leq L-1, \quad 0 \leq j \leq L-1, \quad i < j. \quad (4.8)$$

Assume-se que a série temporal é estacionária se  $A_{L;(1-\alpha/2)} < A < A_{L;(\alpha/2)}$ , sendo  $\alpha = 0,05$  (intervalo de confiança de 5%).

A segunda técnica utilizada envolve a determinação de modelos paramétricos para segmentos da série temporal. Neste caso,  $y(n)$  é dividida em 2 segmentos para os quais modelos auto-regressivos (AR) de mesma ordem são estimados. Se os pólos associados destes modelos localizam-se em regiões de confiança, então a série temporal é considerada estacionária (Pagani et al., 1986; Guimarães, 1996).

A Figura 4.6 (a,b) mostra a aplicação desta técnica numa série temporal de VFC com dinâmica possivelmente estacionária. Os pólos dos modelos AR de dois segmentos com 128 elementos estão localizados dentro de regiões de confiança associadas aos pólos do primeiro segmento. Por outro lado, a Figura 4.6 (d) mostra alguns pólos fora das regiões de confiança, sugerindo que a série de VFC ilustrada na Figura 4.6 (c) não é estacionária.

### 4.3.1 Banco de Dados de Curta Duração para Ratos

Uma série de intervalos RR estacionária de 64s foi selecionada de cada série constante na Tabela 4.1 e de suas respectivas séries pré-processadas. Como ponto de referência, foram consideradas as séries estacionárias que foram obtidas por Guimarães (1996) a partir das séries pré-processadas por interpolação polinomial. Como não se dispunha das séries estacionárias não processadas, foram identificadas a posição destas séries de forma automática a partir de um algoritmo desenvolvido em ambiente MATLAB. Conhecendo-se a posição temporal de cada seção supostamente estacionária nas séries originais de

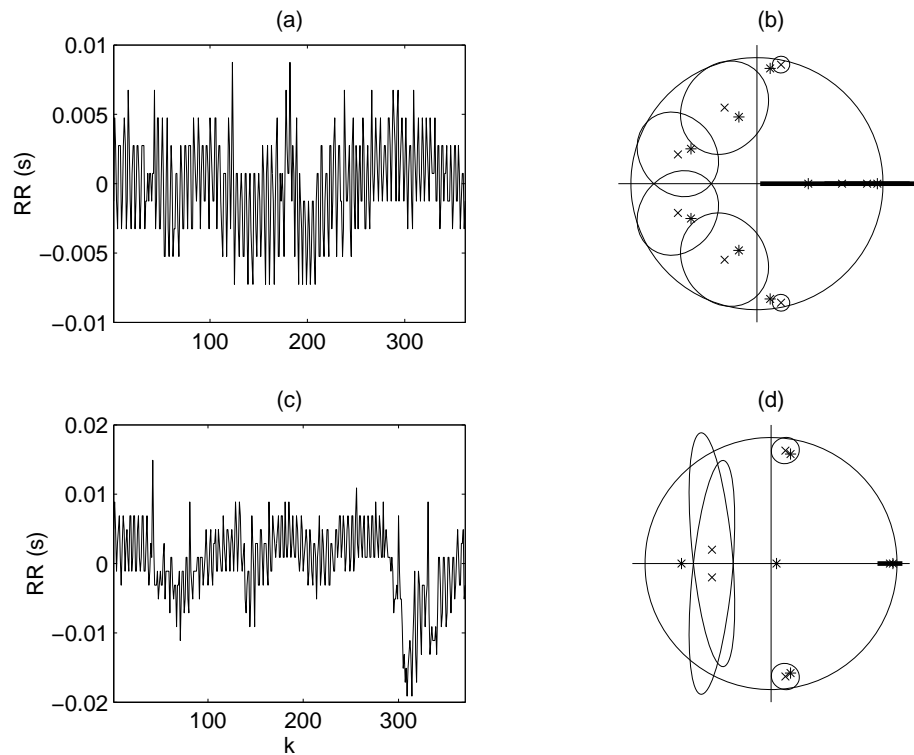


Figura 4.6: Teste de estacionariedade de duas séries de intervalos RR: (a) série possivelmente estacionária já que (b) os pólos dos modelos AR de dois segmentos da série estão confinados em regiões de confiança associadas aos pólos estimados para o primeiro segmento; (d) neste caso, alguns pólos encontram-se fora de algumas regiões de confiança, sugerindo que a série de intervalos RR mostrada em (c) não é estacionária.

intervalos RR da Tabela 4.1, foram aplicados os testes de estacionariedade para confirmação desta característica. Em seguida, foram identificadas e testadas as seções estacionárias de 64s nas séries pré-processadas por meio dos algoritmos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. Verificou-se, posteriormente, que as seções obtidas a partir das séries pré-processadas por interpolação polinomial coincidiam com as séries obtidas por Guimarães (1996).

Este conjunto de dados passou a constituir o banco de dados de *séries de curta duração* para ratos, utilizado largamente nos procedimentos de análise da VFC descritos a seguir. É interessante observar que as séries estacionárias de intervalos RR de 64s possuem, em média, 395 elementos, que é muito próximo do número médio de elementos de uma série de 5min de seres humanos. Assim, do ponto de vista do estudo da fisiologia envolvida nestes sinais, os períodos de tempo considerados nas séries de *curta duração* são equivalentes. A Tabela 4.5 apresenta algumas características deste banco de dados.

A Figura 4.7 mostra um exemplo de uma série estacionária de intervalos RR de 64s do rato 4 e suas respectivas séries pré-processadas.

### 4.3.2 Banco de Dados de Curta Duração para Humanos

Uma série de intervalos RR estacionária de 5min foi selecionada de cada série constante na Tabela 4.2 e de suas respectivas séries pré-processadas a partir dos dois testes de estacionariedade descritos anteriormente. O intervalo de 5min é padrão para humanos (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) e é largamente utilizado nos estudos da VFC em períodos de curta duração. Este conjunto de dados passou a constituir o banco de dados de *séries de curta duração* para humanos (Tabela 4.6).

A Figura 4.8 mostra um exemplo de uma série estacionária de intervalos RR de 5min de um voluntário e as suas respectivas séries pré-processadas.

## 4.4 Análise de *Surrogates*

Para cada série temporal dos bancos de dados de *séries de curta duração* de ratos e de humanos foram geradas 32 *surrogates* de acordo com as duas técnicas discutidas no Capítulo 3: (a) 16 *surrogates* foram obtidas pelo emprego do método de embaralhamento da fase da transformada de Fourier do sinal (*random phase surrogate*), e (b) 16 *surrogates* foram geradas pelo método Gaussiano (*amplitude adjusted Gaussian surrogate*). Este conjunto de

Tabela 4.5: Banco de dados de *séries de curta duração* para ratos, após seleção de segmento estacionário de 64s das séries de intervalos RR apresentadas na Tabela 4.1 e das respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. As séries de intervalos RR originais foram denominadas *RR*; as séries pré-processadas pela convolução foram denominadas *convRR*; e as séries pré-processadas pela interpolação polinomial receberam denominação *cubicRR*. A diferenciação entre estas séries e aquelas de longa duração se faz dentro do contexto de análise dos sinais, isto é, análise de curta ou longa duração.

<b>Número de Séries por Grupo</b>			
<b>Grupo</b>	<b>RR</b>	<b>convRR</b>	<b>cubicRR</b>
1. Controle	11	11	11
2. Atropina	5	5	5
3. Atenolol	6	6	6
4. Atropina + Atenolol	5	5	5
5. Atenolol + Atropina	6	6	6
<b>Outras Informações</b>			
	<b>RR</b>	<b>convRR</b>	<b>cubicRR</b>
No. Médio de Elementos	395	1025	255
RR médio (s)	0,166	0,166	0,166
Desvio Padrão (s)	0,0024	0,0021	0,0022
Intervalo de Amostragem Médio(s)	0,166	0,0625	0,250



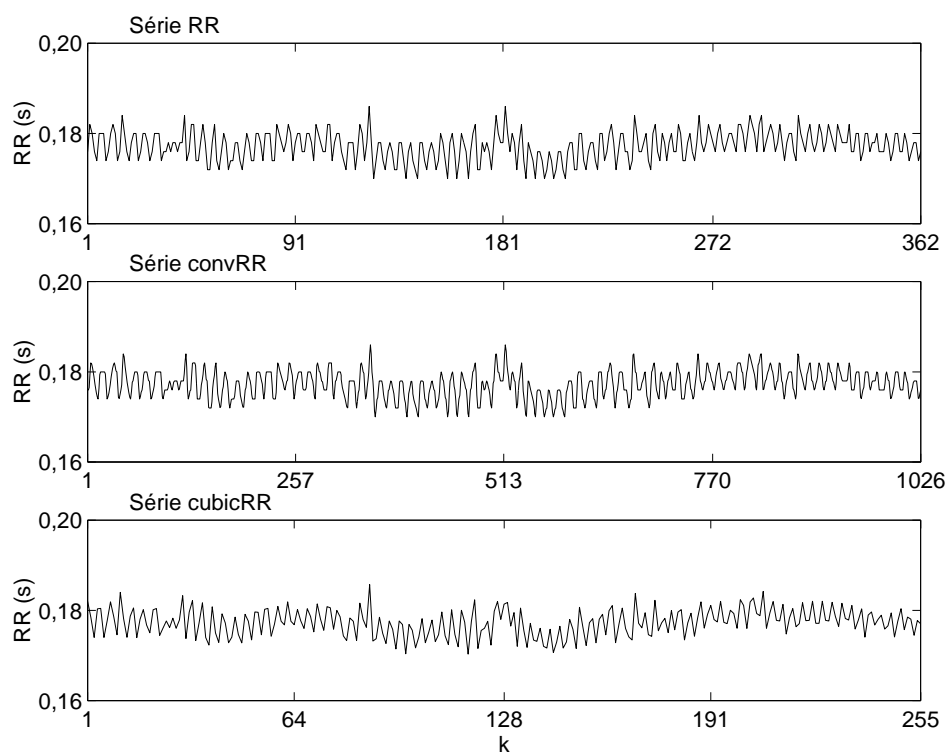


Figura 4.7: Série de curta duração de intervalos RR obtida do rato 4 (gráfico superior) e respectivas séries pré-processadas por intermédio das técnicas de convolução com janela retangular (gráfico central) e interpolação polinomial (gráfico inferior).

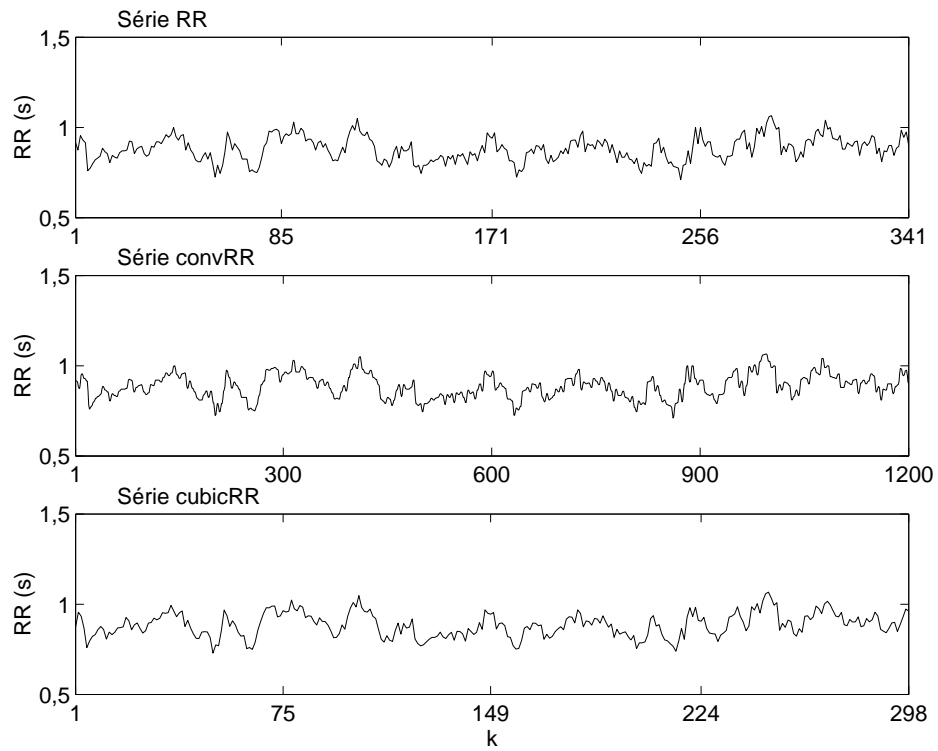


Figura 4.8: Série de intervalos RR de curta duração obtida do voluntário O215 e respectivas séries pré-processadas por intermédio das técnicas de convolução com janela retangular e interpolação polinomial.

Tabela 4.6: Banco de dados de *séries de curta duração* para humanos, criado após seleção de segmento estacionário de 5min das séries de intervalos RR apresentadas na Tabela 4.2 e das respectivas séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial. As séries de intervalos RR originais foram denominadas *RR*; as séries pré-processadas pela convolução foram denominadas *convRR*; e as séries pré-processadas pela interpolação polinomial receberam denominação *cubicRR* (fazendo referência à interpolação cúbica). A diferenciação entre estas séries e aquelas de longo duração se faz dentro do contexto de análise dos sinais, isto é, análise de curta ou longa duração.

	<b>RR</b>	<b>convRR</b>	<b>cubicRR</b>
Número de Séries	17	17	17
No. Médio de Elementos	385	1200	298
RR médio (s)	0,798	0,801	0,801
Desvio Padrão (s)	0,046	0,046	0,046
Intervalo de Amostragem Médio(s)	0,798	0,250	1,0

*surrogates* foi usado no novo teste de determinismo desenvolvido neste trabalho a ser apresentado na próxima seção. Como foi discutido no Capítulo 3, a utilização do método *surrogate-data* é destruir a eventual estrutura determinística nos dados e testar os dados contra uma hipótese nula de que estes são puramente aleatórios.

A Figura 4.9 mostra uma das séries de intervalos RR do banco de dados de ratos e suas respectivas *surrogates*. Devido à complexidade do sinal de VFC, pouca diferença visual pode ser observada na dinâmica destes sinais.

## 4.5 Um Novo Método para Teste de Determinismo

Apesar de diversos pesquisadores sugerirem a presença do caos determinístico na VFC (Babloyantz e Destexhe, 1988; Kaplan e Goldberger, 1991), esta ainda é uma questão controversa (Kanters et al., 1994; Guzzetti et al., 1996; Le Pape et al., 1997; Braun et al., 1998). Há de se considerar as diversas limitações no uso de técnicas que possam indicar a presença de caos determinístico em determinado sinal. Procedimentos sistemáticos e exaustivos precisam ser adotados para se concluir sobre a existência ou não do caos determinístico. Uma primeira questão a ser colocada é sobre a presença de determinismo na

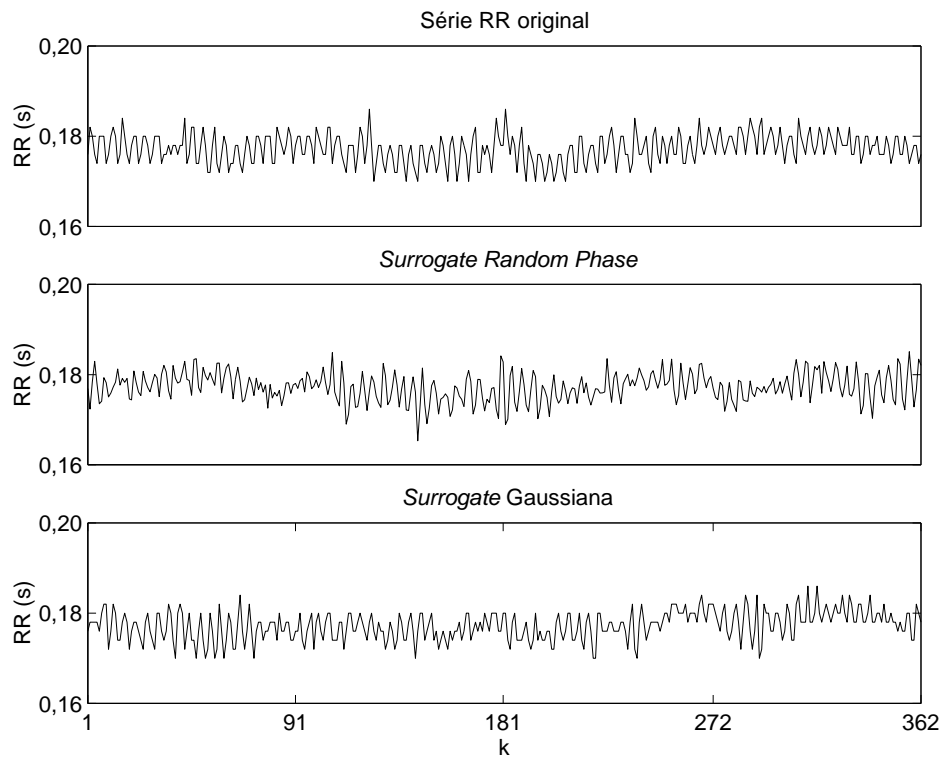


Figura 4.9: Série temporal da VFC (gráfico superior) com respectiva *phase randomized surrogate* (gráfico central) e *amplitude-adjusted Gaussian surrogate* (gráfico inferior).

série temporal de intervalos RR.

A comparação entre características determinística e estocástica pode ser realizada testando se um modelo determinístico linear ou não-linear apresenta melhor desempenho de predição para a série temporal determinística do que para a série estocástica. Outra possibilidade consiste em verificar se o erro de predição aumenta com o tempo de predição, como o que ocorre com os sistemas caóticos determinísticos (isto ocorre com freqüência, mesmo para sistemas não caóticos).

O sucesso que se vem obtendo na aplicação de métodos de sistemas não-lineares para o estudo da VFC sugere que a dinâmica presente neste sinal possui regras determinísticas. Entretanto, evidência de determinismo numa série temporal pode ser melhor defendida se o método de verificação não assumir de antemão determinado tipo de dinâmica presente no sinal e se a estacionariedade for devidamente avaliada.

#### 4.5.1 Requisitos para a Investigação de Determinismo

O novo método para a investigação de determinismo desenvolvido neste trabalho (Gomes et al., 2000, 1999a) levou em consideração os seguintes requisitos:

- Usar uma técnica de modelagem que permita a detecção de estrutura e a obtenção de um modelo parsimonioso a partir de séries temporais de curta duração (poucas centenas de elementos), de forma que a estacionariedade dos dados possa ser realisticamente assumida;
- Usar a técnica de *surrogates* em testes de hipótese para estabelecer comparações estatísticas entre a dinâmica da série temporal sob análise e a característica estocástica das *surrogates*.
- Buscar apenas a presença de determinismo nos dados, sem a preocupação se a dinâmica é linear, não-linear, ou caótica.

#### 4.5.2 Predição dos Dados

Conforme mencionado anteriormente, a idéia principal do teste de determinismo proposto neste trabalho, envolvendo predição e *surrogates*, consistiu em usar algum tipo de preditor para fazer predição das séries originais e de suas respectivas *surrogates*. Considerando que as *surrogates* são séries temporais aleatórias por construção, a sua predição não deve ser superior ao preditor trivial, isto é, a média. Se a predição da série original for superior à predição das *surrogates*, pode-se rejeitar a hipótese nula de que os dados são gerados

por processo estocástico, e sugerir que a dinâmica presente no sinal apresenta traços de determinismo.

Neste trabalho, um preditor não-linear global

$$\hat{y}(k) = \hat{\psi}^T(k-1)\hat{\theta}_y \quad (4.9)$$

é usado na predição das séries originais e suas *surrogates*. Neste preditor,  $\hat{\psi}^T(k-1)$  contém valores que foram preditos previamente, de forma que a predição de  $y(k)$  é normalmente referida como predição livre ou *free-run prediction*. Entre as vantagens desta técnica, podem-se citar: i) séries temporais mais curtas podem ser adequadamente modeladas (tipicamente algumas dezenas ou poucas centenas de elementos são suficientes), ii) os preditores são muito compactos, e iii) os preditores são globalmente não-lineares. Algumas diferenças importantes entre estruturas de modelos localmente lineares e globalmente não-lineares são discutidas em Kadtke et al. (1993) e Aguirre (1994a).

O índice usado para quantificar a predição das séries originais e suas *surrogates* é dado por

$$RMSE = \frac{\sqrt{\sum_{k=1}^L (y(k) - \hat{y}(k))^2}}{\sqrt{\sum_{k=1}^L (y(k) - \bar{y}(k))^2}}, \quad (4.10)$$

sendo que  $\hat{y}(k)$  é dada pela equação (4.9) e  $\bar{y}(k)$  é o valor médio da série temporal calculado numa janela com  $L$  elementos. A primeira parte da série temporal contendo aproximadamente 75% dos elementos foi usada na modelagem; os elementos restantes (reais e preditos) foram usados no cálculo do índice RMSE. Este índice é calculado com a janela de duração  $L$  que se desloca ao longo da série predita  $\hat{y}(k)$ . Exemplificando, para uma série de 256 elementos com 200 na seção de identificação, o RMSE(1) é calculado tomando-se  $L$  elementos consecutivos da série predita a partir do instante  $k = 1$  e  $L$  elementos consecutivos da série real a partir do instante  $k = 201$ ; de forma similar, o RMSE(2) é calculado tomando-se  $L$  elementos consecutivos da série predita a partir do instante  $k = 2$  e  $L$  elementos consecutivos da série real a partir do instante  $k = 202$ ; e assim sucessivamente. O último valor RMSE é calculado para  $k = 56 - L + 1$  (neste exemplo, a seção de predição tem 56 elementos). A curva RMSE tem, então, os seus valores identificados pelo índice  $k$ , que corresponde à posição da janela deslizante sobre a seção de predição da série (no presente exemplo,  $k = 1, 2, \dots, 56 - L + 1$ ). A janela deslizante usada neste trabalho teve seu comprimento fixado em  $L = 16$ . Valores menores foram usados em alguns casos indicados no texto. Valores maiores

que 16 dificultam a análise, pois reduzem o comprimento da curva RMSE. O valor 16 mostrou-se adequado para a maioria das séries processadas.

O índice RMSE dado pela equação (4.10) compara o desempenho de predição do modelo encontrada com o preditor trivial — a média. Valores menores que a unidade indicam desempenho superior ao preditor trivial, e sugerem um grau de preditibilidade da série temporal sob análise.

O preditor de cada série temporal (RR ou *surrogates*) foi estimado com um determinado número de termos do modelo e um atraso máximo permitido. É importante notar que o critério ERR (veja equação 3.18) foi usado para selecionar os regressores mais importantes do modelo. O número máximo de termos do modelo e atrasos máximos podem ser ajustados, conforme detalhado na próxima seção.

### 4.5.3 Descrição do Algoritmo

O teste de determinismo proposto neste trabalho pode ser implementado a partir das seguintes etapas:

- *Etapa 1:* Gerar *surrogates* associadas à série temporal sob análise. Dois tipos de *surrogates* podem ser geradas: *random phase surrogate* e *amplitude adjusted Gaussian surrogate*. Outros tipos podem ser utilizados, dependendo da disponibilidade e do conhecimento *a priori* de informações que elucidem algum aspecto da dinâmica do processo. Várias realizações de *surrogates* são recomendadas para validar o teste estatístico de hipótese. Foram geradas 32 *surrogates* na análise das séries de intervalos RR.
- *Etapa 2:* Selecionar uma seção da série temporal para o processo de identificação do modelo e estimação dos seus parâmetros. No caso do sinais de VFC, a primeira parte das séries contendo aproximadamente 75% dos elementos foi usada.
- *Etapa 3:* Gerar uma matriz com os termos candidatos da parte auto-regressiva do modelo NARMA, com grau de não-linearidade  $\ell$  e atraso máximo dos regressores igual a  $n_y$ . O grau de não-linearidade 2 gerou modelos mais estáveis para as séries de intervalos RR, e pouca melhora foi obtida com graus superiores. Há de se observar que graus maiores ou iguais a 3 produzem um número muito grande de termos candidatos com o conseqüente aumento do tempo computacional. O atraso máximo nos regressores variou entre 5 e 10. Valores menores levam a modelos mais

estáveis, mas dependendo da série temporal, valores maiores podem gerar preditores mais eficientes.

- *Etapa 4:* Acrescentar aos termos candidatos da *Etapa 2* os termos de ruído, que irão compor a parte de média móvel do modelo NARMA. O número de termos de ruído foi fixado em 2.
- *Etapa 5:* Definir o número mínimo e número máximo de termos que irão compor o modelo NARMA. Para cada valor neste intervalo, determinar os termos mais importantes pelo emprego do critério ERR e calcular o índice de informação por intermédio do critério de Akaike.
- *Etapa 6:* Entre os modelos encontrados, selecionar aquele que apresenta o menor índice de informação. Re-identificar o modelo usando o número de termos selecionado.
- *Etapa 7:* Simular o modelo para gerar a predição dos elementos restantes da série temporal. A predição é livre (*free-run prediction*), ou seja, valores preditos são usados na predição de novos elementos da série. No presente trabalho, o restante das séries contendo aproximadamente 25% dos elementos foi predito.
- *Etapa 8:* Calcular o vetor RMSE a partir da série predita e da respectiva parte da série original. Gerar um gráfico mostrando a curva RMSE da série original e o RMSE médio das *surrogates* juntamente com um intervalo de 2 desvios padrões em torno do RMSE médio.

A hipótese nula de aleatoriedade nos dados é rejeitada se o desempenho de predição da série original for superior ao desempenho médio de predição das *surrogates*. As *surrogates* apresentam RMSE em torno da unidade, já que, em média, os preditores não têm desempenho melhor que o preditor padrão ou preditor trivial — a média. RMSE inferior à unidade e menor que pelo menos 2 desvios padrões em relação ao RMSE médio das *surrogates* sugere a possibilidade de rejeição da hipótese nula, ou a indicação de presença de determinismo nos dados.

#### 4.5.4 Validação do Algoritmo

O algoritmo proposto no presente trabalho foi testado com diversas séries temporais conhecidas antes de ser usado com os sinais de VFC. A duração destas séries foi fixada em 256 elementos, sendo que 200 foram usados na



identificação do modelo NARMA e os 56 elementos restantes foram usadas no teste de predição livre.

O primeiro conjunto de séries temporais foi obtido a partir da simulação de 3 sistemas determinísticos: (a) dois sistemas dinâmicos contínuos — Rössler e Lorenz — e (b) um sistema discreto — o mapa logístico. Considerando que estes sistemas são determinísticos e estacionários, espera-se que o desempenho de predição das respectivas séries temporais seja superior ao desempenho das *surrogates* associadas.

O sistema de Rössler é definido pelo conjunto de equações (Rössler, 1976)  $\dot{x} = -(y + z)$ ,  $\dot{y} = x + \alpha y$ , e  $\dot{z} = \alpha + z(x - \mu)$ , com  $\alpha = 0,2$  e  $\mu = 5,7$ . O tempo de amostragem  $T_s$  foi escolhido de acordo com Aguirre (1995). A série temporal analisada foi obtida a partir da variável  $x$  amostrada com  $T_s = 0,08$ .

O sistema de Lorenz é dado pelo conjunto de equações  $\dot{x} = \sigma(y - x)$ ,  $\dot{y} = \rho x - y - xz$ , e  $\dot{z} = xy - \beta z$ , com  $\sigma = 10$ ,  $\beta = 8/3$  e  $\rho = 28$ . A série temporal analisada foi obtida a partir da variável  $x$  amostrada com  $T_s = 0,04$ .

O mapa logístico  $y(k) = \lambda y(k-1)[1 - y(k-1)]$  foi simulado para 11 valores diferentes do parâmetro  $\lambda$ , variando de 2,99 até 3,99 com incrementos de 0,1.

A Figura 4.10 (a,b,c) mostra 3 séries temporais simuladas para estes sistemas, um exemplo de suas respectivas *surrogates* e o índice RMSE que mede o desempenho de predição. Pode-se observar que o desempenho de predição das séries originais foi superior à predição média das *surrogates*. Neste caso a hipótese nula de característica estocástica pode ser rejeitada, cabendo a sugestão da presença de determinismo nas séries originais. Este resultado está coerente com a dinâmica determinística dos sistemas acima.

A seguir, dois processos estocásticos foram simulados: (a) o primeiro com distribuição uniforme e variância unitária e (b) o segundo um processo estocástico Gaussiano. Considerando que as séries temporais são estocásticas e estacionárias, espera-se que o desempenho de predição destas séries seja semelhante ao desempenho das *surrogates* associadas.

O algoritmo foi testado usando-se 11 realizações de cada processo. O processo Gaussiano foi representado pelo sistema  $\dot{x} = \mathbf{A}x + \mathbf{B}e$  e  $y = \mathbf{c}x$ , com  $\mathbf{A} = [-11; -0,50]$ ,  $\mathbf{B} = [0,5; 0,5]$ ,  $\mathbf{c} = [10]$  e  $e$  um ruído Gaussiano.

A Figura 4.10 (d,e) mostra estas 2 séries temporais, um exemplo de suas respectivas *surrogates* e o índice RMSE que mede o desempenho de predição. Pode-se observar que a predição das séries originais resulta num índice RMSE semelhante ao índice médio calculado para as *surrogates*, e, neste caso, o índice RMSE fica em torno da unidade. Este resultado está coerente com a característica estocástica das séries temporais. A hipótese nula não pode ser

rejeitada e não se pode sugerir a presença de dinâmica determinística.

#### 4.5.5 Aplicação do Teste de Determinismo nos Sinais de VFC

O método de investigação de determinismo desenvolvido neste trabalho foi aplicado inicialmente às 33 séries pré-processadas pelo método de interpolação polinomial do banco de dados das *séries de curta-duração* dos ratos. O teste de determinismo não se aplica ao banco de dados de *séries de longa duração* já que a estacionariedade não é satisfeita. A utilização deste conjunto de séries pré-processadas se deu nesta fase devido à disponibilidade imediata dos dados (Guimarães, 1996). Em fase posterior, conforme será apresentado na próxima seção, o teste se estendeu a todas as séries de intervalos RR dos bancos de dados de *séries de curta duração* de ratos e humanos (Tabelas 4.5 e 4.6).

### 4.6 Influência do Pré-Processamento sobre a VFC

Os índices de VFC geralmente são calculados a partir das séries de intervalos RR, mas, como visto, estas séries podem ser pré-processadas para se gerar séries temporais com intervalos de amostragem uniforme. Determinados métodos de análise requerem que as séries tenham preferencialmente amostragem uniforme. Por exemplo, a Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) recomenda que séries pré-processadas sejam usadas com os métodos de análise espectral não paramétricos (baseados na transformada de Fourier). Pode ser mostrado que o espectro de Fourier pode ser melhor estimado para sinais com amostragem uniforme (Kay e Marple, 1981), embora alguns autores tenham estimado o espectro diretamente de séries com intervalos de amostragem não-eqüidistantes (Press et al., 1992; Van-Steenis et al., 1994).

Embora as observações acima sirvam de referência para o cálculo de diversos índices de VFC, não está claro na literatura se a caracterização da VFC por meio de diferentes métodos de análise derivados de sistemas lineares e, mais recentemente, não-lineares varia drasticamente quando séries de intervalos RR pré-processadas são usadas no lugar das séries originais e vice-versa. Considera-se importante, para fins de padronização e recomendação, avaliar se os índices mais importantes de VFC sofrem alterações significativas quando as séries de intervalos RR originais e pré-processadas são usadas alternadamente, mesmo considerando que é recomendável usar as séries não processadas. O conhecimento destes fatos é mais um ingrediente que pode contribuir com o desenvolvimento de métodos de análise da VFC, principalmente quando índices não-lineares e derivados do caos determinístico são

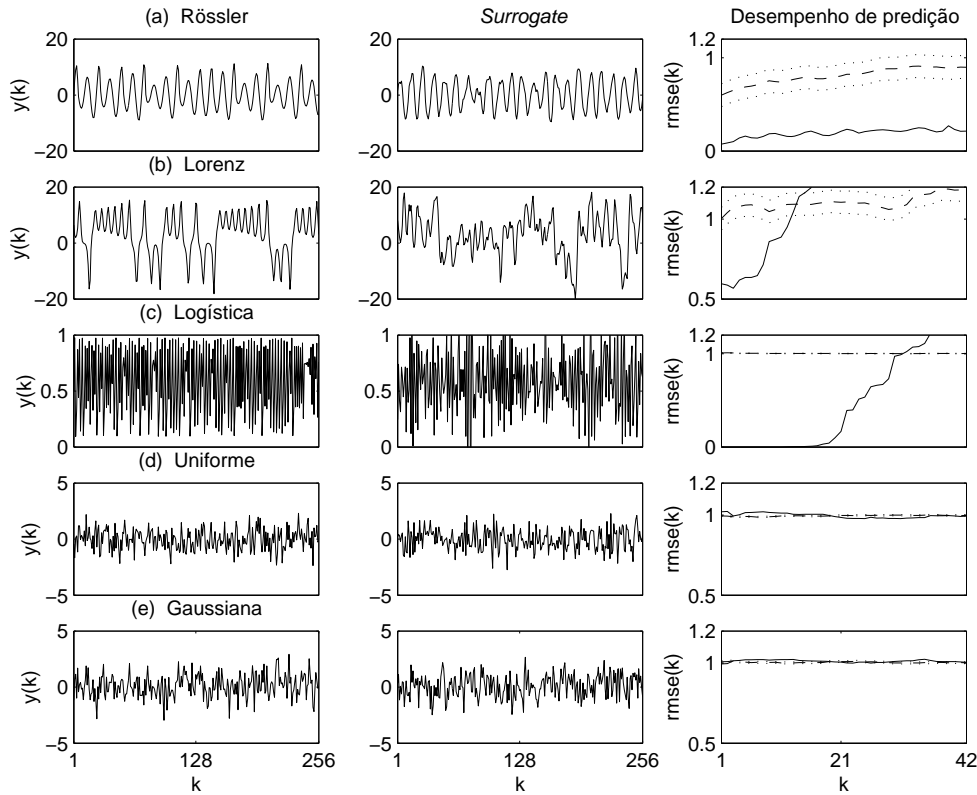


Figura 4.10: Cada linha deste gráfico corresponde a uma série temporal conhecida. A primeira coluna mostra a série temporal original com 256 elementos, a segunda coluna ilustra uma de suas *surrogates* (*random phase*), e a terceira coluna mostra o índice RMSE usado para se estimar o erro de predição. A linha cheia representa o valor RMSE para a série original, enquanto que as linhas tracejadas mostram o intervalo de 2 desvios padrões do erro de predição médio das *surrogates*. Note que o erro de predição RMSE das *surrogates* fica em torno da unidade, o que é de se esperar, já que a predição de séries estocásticas não é superior à predição trivial da média. Os sistemas dinâmicos determinísticos representados em (a), (b) e (c) apresentam um desempenho de predição superior (erro de predição inferior à unidade), demonstrando que o algoritmo apresentou resultados coerentes com a dinâmica dos sistemas. Os sistemas representados em (d) e (e) apresentaram desempenho de predição semelhante. O erro de predição da série original ficou próximo do valor médio das *surrogates*. Neste caso não se pode inferir pela presença de determinismo nestas séries temporais, o que está de acordo com a natureza estocástica presente.

usados. Estes novos índices requerem mais atenção do pesquisador na interpretação dos resultados para que não se chegue a conclusões errôneas no processo de análise. O conhecimento *a priori* de alguns aspectos da dinâmica da VFC pode facilitar a escolha da técnica apropriada no estudo dos diversos processos fisiopatológicos envolvidos na dinâmica do sistema cardiovascular, que sutilmente se apresentam nos sinais de VFC (Schreiber, 1999; Kantz e Schreiber, 1997).

Neste trabalho, os principais índices de VFC foram comparados para as séries de intervalos RR de ratos e humanos e suas respectivas séries pré-processadas. A presença de dinâmica determinística também foi investigada nestes sinais pelo emprego do método proposto na seção anterior, para verificar se o pré-processamento altera este importante aspecto da dinâmica envolvida na VFC. Como já foi discutido, a busca de determinismo tem um papel relevante na análise dos dados e é um tópico de grande interesse na literatura. De fato, a utilização de técnicas de análise derivadas de sistemas não-lineares e caos determinístico é mais apropriada se algum grau de determinismo estiver presente no sinal em estudo (Gomes et al., 2000; Cao e Mees, 2000; Govindan et al., 1998).

#### 4.6.1 Índices de VFC Calculados

Conforme apresentado na Tabela 4.7, nove índices de VFC foram calculados para as séries de intervalos RR de curta e longa duração e as suas respectivas séries pré-processadas pelos métodos da convolução com janela retangular e interpolação polinomial para os bancos de dados de ratos e humanos, a saber: (1) desvio padrão dos intervalos RR normais (SDNN), (2) desvio padrão das médias dos intervalos RR normais de segmentos de 5min (SDANN), (3) raiz quadrada do valor quadrático médio das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais (RMSSD), (4) proporção ou número de intervalos RR normais que são maiores que 50ms (pNN50), (5) potência espectral total (equivalente à variância da série de intervalos RR), (6) potência na faixa de baixas frequências (LF), (7) potência na faixa de altas frequências (HF), (8) razão entre as potências LF/HF, (9) entropia aproximada (EnAp), e (10) índices DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*)  $\alpha$ ,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ . Para o cálculo da potência espectral das séries de ratos, a faixa de baixas frequências (LF) foi fixada em 0,04 a 0,15Hz e a faixa de altas frequências (HF) foi fixada em 0,15 a 1,2Hz (Guimarães, 1996). No caso dos humanos, a faixa de baixas frequências (LF) permaneceu inalterada, enquanto a faixa de altas frequências (HF) foi fixada em 0,15 a 0,4Hz (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Para a im-

plementação do método DFA, foi utilizado um programa disponível na página da *Physionet* na Internet (Goldberger et al., 2000), que calcula as flutuações  $F(n)$  para as diferentes escalas  $n$  de uma série temporal (veja seção 3.4.10). Um programa desenvolvido neste trabalho plota a curva  $\log_{10}F(n) \times \log_{10}n$  e calcula os índices DFA.

Tabela 4.7: Identificação dos índices de VFC que foram calculados para as séries de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas de *curta duração* e *longa duração* para ratos e seres humanos.

Índice de VFC	Rato (64s)	Rato (15min)	Humano (5min)	Humano (24h)
SDNN	✓	✓	✓	✓
SDANN		✓		✓
RMSSD	✓	✓	✓	✓
pNN50		✓		✓
potência total	✓	✓	✓	✓
potência LF	✓	✓	✓	✓
potência HF	✓	✓	✓	✓
razão LF/HF	✓	✓	✓	✓
EnAp	✓	✓		
$\alpha$		✓	✓	✓
$\alpha_1$		✓	✓	✓
$\alpha_2$		✓	✓	✓

#### 4.6.2 Teste de Determinismo

A comparação entre o grau de determinismo presente nas séries de intervalos RR e nas séries pré-processadas foi realizada a partir da aplicação do teste de determinismo apresentado na seção anterior em todas as séries de curta duração de ratos e humanos.

Para que comparações estatísticas pudessem ser realizadas, um índice de determinismo foi definido como sendo a área entre a curva de predição média das *surrogates*, que normalmente oscila em torno do valor  $RMSE = 1$ , e a curva de predição da série original, que na presença de determinismo tem valor  $RMSE < 1$  durante um certo período de tempo. A área foi calculada por um período de 4s para os ratos e 8s para os humanos, a partir do início da predição. Estes são os tempos médios a partir dos quais a curva de predição da série original se aproxima da curva de predição média das *surrogates*, in-

dicando que o modelo já não é capaz de acompanhar a dinâmica do processo (deve-se lembrar que se estão usando predições livres). Por causa da natureza dos dados, as correlações temporais decaem depois destes períodos de tempo. Conseqüentemente, a análise deve se concentrar nestes intervalos de predição, que correspondem a aproximadamente 22 e 8 batimentos cardíacos respectivamente.

### 4.6.3 Análise Estatística

O teste  $t$  pareado foi usado na comparação entre os índices de VFC das séries de intervalos RR e as respectivas séries pré-processadas. Todos os dados determinados estatisticamente são expressos em *média  $\pm$  erro padrão da média*. As diferenças entre as médias foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## 4.7 Decomposição por meio da Transformada *Wavelet*

Esta seção apresenta a metodologia usada para decompor os sinais de intervalos RR por meio da transformada *wavelet* para posterior análise e caracterização da VFC. O sinal como um todo apresenta uma complexidade muito grande devida às inúmeras fontes biológicas que contribuem com a manutenção das condições normais de funcionamento do sistema cardiovascular e da homeostase. A decomposição adequada do sinal de VFC pode facilitar o estudo e a compreensão dos mecanismos de modulação autonômica da atividade cardíaca. A idéia é verificar se as componentes do sinal, eventualmente menos complexas, podem aumentar a sensibilidade dos índices usados no estudo da VFC, principalmente quando métodos derivados de sistemas não-lineares são usados.

A literatura começa a explorar tais possibilidades com os trabalhos de Vetter et al. (1998b); Celka et al. (1996) na modelagem não-linear do sistema cardiovascular, envolvendo sinais como o tacograma, pressão arterial, e volume pulmonar instantâneo. A justificativa para o uso destes novos métodos reside na observação, mesmo que ainda controvertida, que determinadas componentes de frequência de sinais cardiovasculares associam-se a diferentes ramos do sistema nervoso autônomo, conforme foi discutido no Capítulo 3. A transformada *wavelet* parece ser uma ferramenta em potencial para a decomposição em sub-bandas de frequência para a realização de tal análise, uma vez que permitiria estudar os efeitos de tais ramos de forma desacoplada (Akay,

1997; Wiklund et al., 1997; Rioul e Vetterli, 1991).

#### 4.7.1 Decomposição em Multirresolução

As séries de intervalos RR de curta duração do banco de dados de ratos foram decompostas em 5 níveis de resolução pelo emprego do algoritmo descrito no Capítulo 3. A *wavelet* de Daubechies (*DAUB4*) mostrou-se adequada nos procedimentos de análise realizados neste trabalho. Será visto a seguir que as componentes do sinal apresentaram densidade de potência espectral compatível com o protocolo de bloqueio autonômico farmacológico. Além disto, a *wavelet* de Daubechies é ortogonal e a transformada *wavelet* pode ser implementada com algoritmos rápidos.

A série de intervalos RR pode ser representada por  $f(n) = f(nT_s) \in V_0$ , sendo que  $T_s$  representa o intervalo de amostragem equivalente do sinal. O algoritmo de decomposição calcula os coeficientes *wavelet* nos diferentes níveis de resolução, de tal forma que a componente de *detalhe*  $d^{-1} \in W_{-1}$  e a componente de aproximação (*esboço*)  $c^{-1} \in V_{-1}$  possam ser calculadas, para em seguida, a partir de  $c^{-1}$ , obter a segunda componente de *detalhe*  $d^{-2} \in W_{-2}$  e a segunda componente de aproximação  $c^{-2} \in V_{-2}$ , até o nível de resolução desejado.

A decomposição das séries de intervalo RR foi realizada até o nível 5. Os coeficientes *wavelet* foram calculados pelo esquema de filtragem em sub-bandas discutido no Capítulo 3 (veja Figura 3.13). Assumindo-se que  $f(n) = f(nT_s) \in V_0$ , tem-se

$$V_0 = V_{-5} \oplus W_{-5} \oplus W_{-4} \oplus W_{-3} \oplus W_{-2} \oplus W_{-1}. \quad (4.11)$$

O módulo da resposta em frequência ideal de um filtro em sub-bandas com 5 níveis de resolução é apresentado na Figura 4.11. As frequências de corte apresentadas são normalizadas. A unidade representa a frequência de Nyquist, isto é, a metade da frequência de amostragem. Vale lembrar que para o cálculo da frequência de amostragem foi utilizado um intervalo de amostragem  $T_s$  equivalente à média dos intervalos RR da série. No caso dos ratos, a frequência de amostragem média foi de 5,6Hz. Desta forma, as frequências de corte representadas na Figura 4.11 são equivalentes à 2,8Hz (frequência de Nyquist igual a 1 no gráfico de frequências normalizadas), 1,4Hz, 0,7Hz, 0,35Hz, 0,175Hz, e 0,0875Hz. Estas frequências contemplam os intervalos de frequências baixas (LF), frequências altas (HF), frequências muito baixas (VLF), e frequências ultra baixas (ULF) definidas pela Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and

Electrophysiology (1996), para os estudos da VFC por intermédio de métodos do domínio da frequência.

A Figura 4.12 mostra um exemplo das componentes *wavelet* da série de controle do rato 4. Nota-se que a quantidade de coeficientes *wavelet* vai sendo reduzida por 2 à medida que a decomposição progride até  $V_{-5}$ , onde se observa a componente de aproximação  $a_5$  do sinal  $f$ .

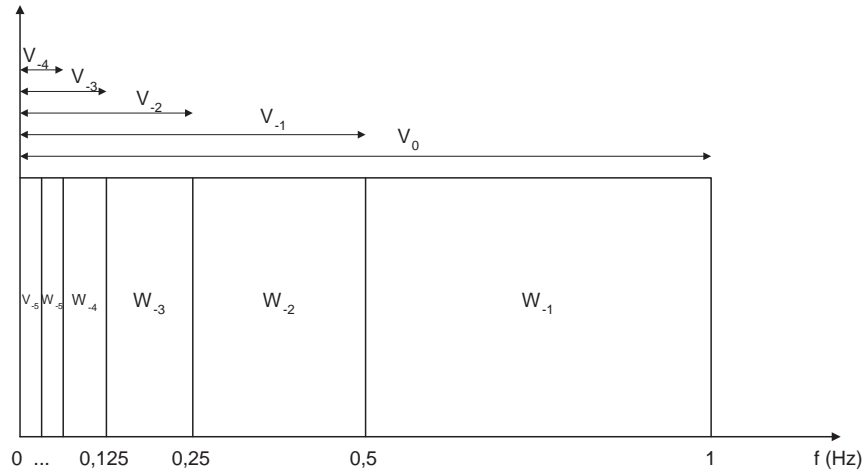


Figura 4.11: Módulo da resposta em frequência ideal de um filtro em sub-bandas com 5 níveis de resolução, equivalente ao processo de decomposição em multirresolução por meio da transformada wavelet discreta. As frequências de corte são normalizadas em relação à frequência de Nyquist, que corresponde à metade da frequência de amostragem. Os espaços  $W_j$  contêm as componentes de *detalhe* do sinal analisado, enquanto  $V_j$  contêm as componentes de aproximação do sinal. Assume-se que o sinal  $f \in V_0$ .

A partir dos coeficientes *wavelet*  $d_k^j$  e  $c_k^j$  podem-se determinar as componentes  $\mathbf{f}_j \in V_j$  e  $\mathbf{g}_j \in W_j$  da série de intervalos RR em cada nível de resolução (veja equação 3.34), de tal forma que:

$$f = g^{-1} + g^{-2} + g^{-3} + g^{-4} + g^{-5} + f^{-5}. \quad (4.12)$$

Os sinais  $g^j$ ,  $j = -1, -2, \dots, -5$ , representam as diferentes componentes de *detalhe* da série de intervalos RR, enquanto  $f^{-5}$  representa o *esboço* ou aproximação da série no nível de resolução 5. Estes sinais apresentam conteúdo de frequência ou informação que se localiza idealmente nas diferentes faixas de frequência mostrada na Figura 4.11. A análise destas componentes eventualmente mais simples foi objeto de estudo nesta fase do trabalho. A



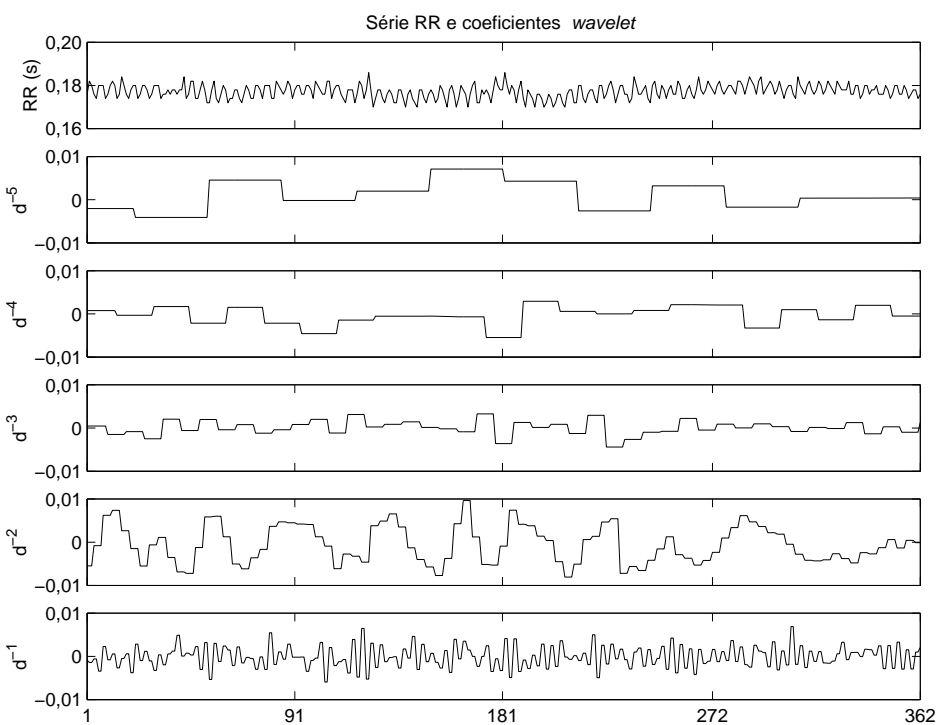


Figura 4.12: Esta figura mostra uma série de intervalos RR do rato 4 (topo) e os coeficientes *wavelet* nos diferentes níveis de resolução, começando embaixo por  $d^{-1}$  (maior nível de *detalhes* da série original), e terminando abaixo da série original com  $d^{-5}$  (menor nível de *detalhes*). Note que o número de coeficientes nos diferentes níveis de resolução decresce a uma taxa de 2 à medida que a decomposição progride de  $V_0$  para  $V_{-5}$ .

Figura 4.13 mostra as componentes *wavelet*  $g^{-1}, \dots, g^{-5}, f^{-5}$  de uma série de intervalos RR de rato, para ilustrar as diferenças de detalhes nos diferentes níveis de resolução.

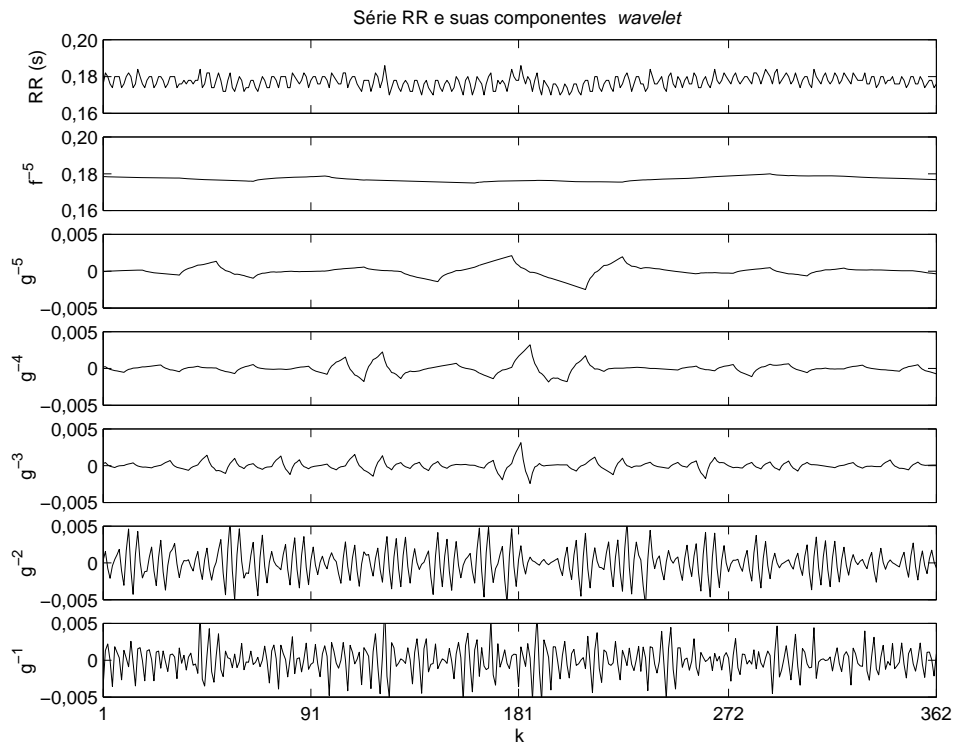


Figura 4.13: Componentes *wavelet*  $g^{-1}, \dots, g^{-5}, f^{-5}$  da série de controle do rato 4 (ctr04). A soma destas componentes é igual à série de intervalos RR original mostrada no topo da figura. Estas componentes apresentam diferentes níveis de resolução e o seu estudo pode elucidar diferentes dinâmicas de modulação autonômica do ritmo cardíaco que, porventura, se apresentam subentendidas na série completa.

#### 4.7.2 Análise das Componentes

Diferentes índices de VFC do domínio do tempo e da frequência foram calculados para a série original e suas componentes *wavelet*  $g^{-1}, \dots, g^{-5}, f^{-5}$ : média, SDNN, RMSSD, MSD, potência total do espectro, potência na faixa de baixas frequências (LF), e potência na faixa de altas frequências (HF). Testes de comparação foram realizados entre os diferentes grupos do proto-

colo experimental dos animais para verificar se as diferenças entre os índices são mais significativas para as componentes do sinal de VFC do que para a série original.

A análise de determinismo também foi realizada. Para tal, 32 *surrogates* foram geradas para todas as componentes do sinal de VFC. A avaliação do índice RMSE foi realizada para verificar se a presença de determinismo na série original se reflete em suas componentes e como que esta dinâmica se distribui entre elas.

## 4.8 Estudo de Caso – Avaliação de Determinismo em Série de Morte Súbita

Esta seção apresenta a metodologia que foi utilizada neste trabalho para investigar, como estudo de caso, se o método de análise de determinismo descrito na seção 4.5 tem algum valor de predição para arritmia cardíaca e morte súbita para a série de intervalos RR apresentada na seção 4.1.3. A idéia é verificar como o grau de determinismo eventualmente presente na série evolui ao longo do traçado da série de morte súbita, comparativamente com as séries de controle do banco de dados de longa duração para humanos (seção 4.2.2).

Inicialmente, foram retirados os pulsos de marcação das ectopias da série de morte súbita, já que estes afetam o algoritmo de avaliação da dinâmica determinística. A Figura 4.14 mostra a série de morte súbita sem as ectopias. A duração total da série sofreu pequena alteração, passando para 5,61h. As seções A e B da série passaram a durar 3,76h (14.083 elementos) e 1,85h (6.069 elementos) respectivamente.

Para a análise da evolução do determinismo ao longo da série de intervalos RR, a seção A foi dividida em 90 janelas de 5min com superposição de 50%, enquanto a seção B foi dividida em 42 janelas com o mesmo grau de superposição. Para cada janela, a média foi retirada, 32 *surrogates* — 16 *random phase* e 16 Gaussianas — foram geradas, e o teste de determinismo descrito na seção 4.5 foi realizado. A partir da curva RMSE, a série de intervalos RR de cada janela foi classificada segundo os *padrões 1, 2, ou 3*, isto é, determinística, não determinística ou supostamente não-estacionária, respectivamente. A classificação baseou-se na observação dos primeiros 8 elementos da curva RMSE, que correspondem a aproximadamente 8 batimentos cardíacos. Em média, a partir deste período, os modelos não conseguiram explicar a dinâmica presente em séries com teste positivo de determinismo. Quando a janela de 5min foi classificada como sendo supostamente não-estacionária (*padrão 3*), ela foi subseqüentemente dividida em duas janelas de 2,5min cada e o seu

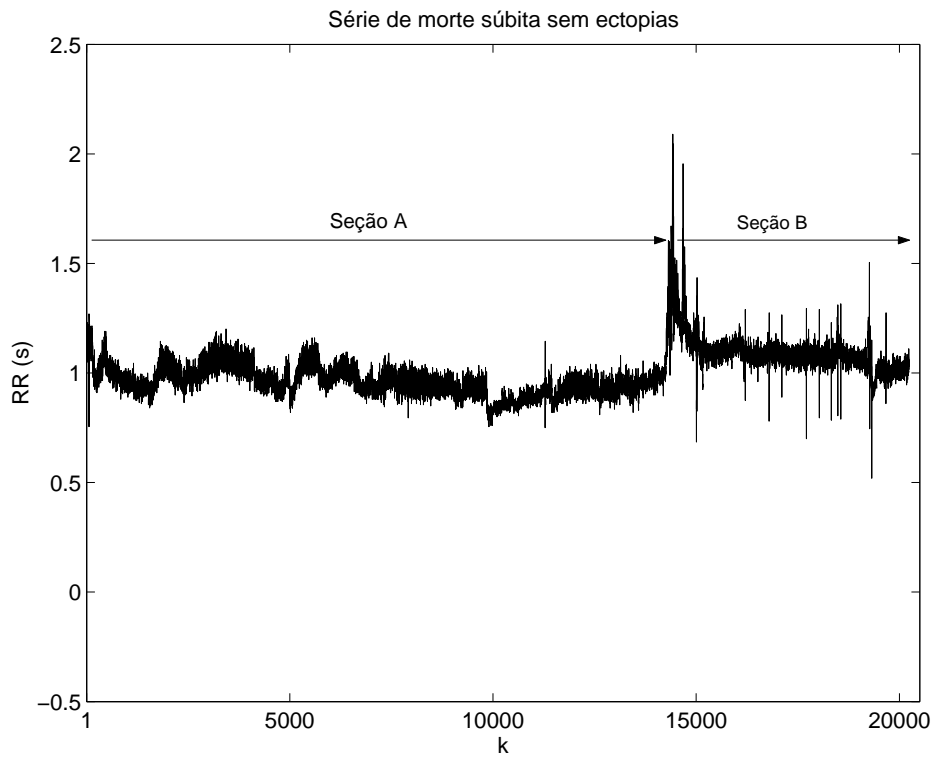


Figura 4.14: Série de intervalos RR obtida de um paciente que teve morte súbita durante realização de exame Holter. As ectopias da série original foram retiradas (veja Figura 4.3 para mais informações). Esta série tem duração de 5,61h e as seções A e B duram 3,76h e 1,85h respectivamente.

determinismo reavaliado. Tal procedimento foi motivado pela observação de que janelas mais curtas têm maior chance de serem estacionárias.

Cada *padrão* recebeu um peso: 1 para o *padrão 1*, -1 para o *padrão 2* e zero para o *padrão 3*, para permitir uma classificação numérica de cada janela de 5min. Estes pesos foram registrados num gráfico de barras, conforme exemplo apresentado na Figura 4.15 (a). A observação visual deste gráfico normalmente permite observar uma tendência do comportamento da dinâmica determinística. Um índice para esta tendência foi definido como sendo a inclinação de uma reta obtida por meio de interpolação polinomial de grau unitário do gráfico de barras, conforme mostrado no exemplo da Figura 4.15 (b).

Esta metodologia de análise da evolução do determinismo foi aplicada também em 7 séries de controle disponíveis no banco de dados de longa duração de humanos. Três intervalos compostos por 45 janelas consecutivas de 5min foram escolhidos de 2 séries de controle. As restantes 5 séries apresentaram intervalos RR mais curtos, resultando em um número muito grande de elementos para cada janela de 5min (cerca de 400, comparado com a média de 300 elementos para as 2 séries anteriores). Sendo assim, um intervalo com 90 janelas de 2,5min foi escolhido aleatoriamente de cada série deste grupo de 5. Este procedimento resultou, então, em 11 séries de controle com duração aproximadamente igual a das seções A e B da série de morte súbita.

Em seguida, foi realizada comparação estatística entre a evolução do determinismo nas seções A e B da série de morte súbita com a evolução média do determinismo nas séries de controle. O teste *t* não pareado foi usado e os dados determinados estatisticamente foram expressos em *média ± erro padrão da média* (SEM - *Standard Error Mean*). As diferenças entre as médias foram consideradas significativas para  $p < 0,05$ .

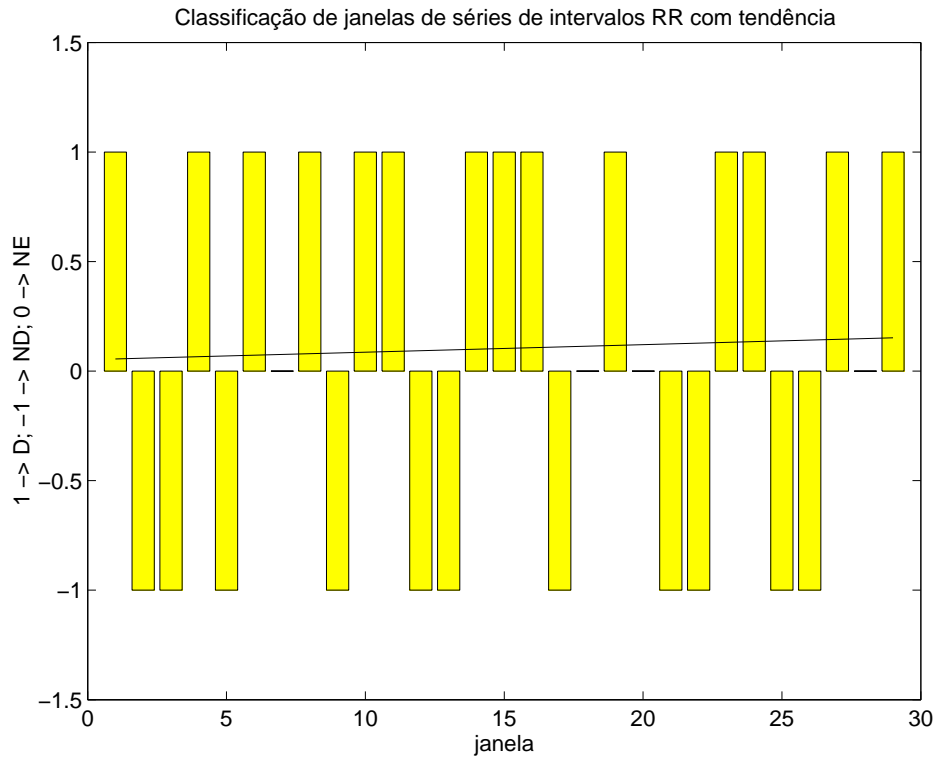


Figura 4.15: Exemplo fictício de classificação de janelas de 5min de uma série de intervalos RR. Este gráfico de barras indica a classificação de cada janela da série: amplitude 1 para janela determinística (*padrão 1*), amplitude -1 para janela não-determinística (*padrão 2*), e amplitude zero para janela supostamente não-estacionária (*padrão 3*). A reta superposta ao gráfico de barras mostra a tendência de evolução do determinismo. Esta reta foi estimada por meio de interpolação polinomial. Neste exemplo, existe uma tendência de aumento do determinismo ao longo de toda a série de intervalos RR.



## Capítulo 5

# Resultados

Este capítulo apresenta os resultados da aplicação do novo método de análise de determinismo proposto neste trabalho ao conjunto de séries de intervalos RR de ratos e de seres humanos. Este método de análise também foi utilizado para verificar se o pré-processamento altera significativamente a eventual componente determinística presente nas séries temporais. A influência do pré-processamento também é avaliada pelo cálculo de diversos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os resultados da aplicação da transformada *wavelet* sobre as séries de intervalos RR são apresentados para verificar se as componentes *wavelet* das séries temporais produzem índices que possam aumentar a significância dos testes que avaliam a modulação autonômica da atividade cardíaca. Finalmente, os resultados de uma avaliação preliminar da aplicabilidade clínica do teste de determinismo são apresentados.

### 5.1 Teste de Determinismo

O teste de determinismo proposto neste trabalho tenta, basicamente, verificar se o desempenho de predição de uma série temporal é melhor que o desempenho de predição médio de *surrogates* associadas. Se este for o caso, sugere-se a presença de determinismo na dinâmica da série sob análise.

#### 5.1.1 Teste de Determinismo do Banco de Dados de Curta Duração para Ratos

O teste de determinismo foi aplicado às 33 séries pré-processadas por interpolação polinomial do banco de dados de séries de curta duração (64s) para ratos



apresentado na Tabela 4.5 (Gomes et al., 2000). De acordo com o algoritmo descrito na seção 4.5.3, para cada série, 32 *surrogates* (16 *random phase* e 16 Gaussianas) foram geradas. Cada série, com 256 elementos, foi dividida em duas seções: a *seção de identificação* composta pelos 200 primeiros elementos, e a *seção de predição* com 56 elementos. Para cada série de intervalos RR e suas respectivas *surrogates*, foram pesquisados 24 modelos NARMA com grau de não-linearidade 2, com número de termos variando entre 2 e 25. O melhor modelo foi escolhido segundo o critério de Akaike. O teste de determinismo de cada série de intervalos RR envolveu, então, o processamento de 792 modelos, totalizando 26.136 modelos para as 33 séries do banco de dados. O modelo escolhido para cada série e para cada *surrogate* foi usado na predição e cálculo da curva RMSE. O tempo computacional médio envolvido foi da ordem de 15h em um computador PC Pentium II 333MHz com 64Mbytes de memória RAM.

A Figura 5.1 apresenta os resultados da aplicação deste teste em quatro séries que apresentaram presença de determinismo (*padrão 1*). Note que, nos quatro casos, a curva RMSE (linha sólida) ficou abaixo da curva RMSE média das *surrogates* durante um determinado intervalo de tempo, indicando que os modelos NARMA foram capazes de explicar parte da dinâmica presente nos sinais de VFC. Assim sendo, pode-se sugerir a presença de uma componente determinística na dinâmica dos dados.

O desempenho de predição das séries reais e das *surrogates* tenderam à similaridade após a 16<sup>a</sup> janela de predição ( $k = 16$  no gráfico Desempenho de Predição). Como o intervalo de amostragem foi de 250ms, o tempo para se alcançar a similaridade foi, em média, de 4 segundos. É importante lembrar da característica de predição livre realizada (*free-run prediction*). Por causa da natureza dos dados, correlações temporais tendem a desaparecer após algum tempo. Conseqüentemente, a análise foi focada nos primeiros 4 segundos da série predita, o que correspondeu a aproximadamente 20 batimentos cardíacos nos ratos.

Se o desempenho de predição entre a série original e as *surrogates* for similar, não se pode rejeitar a hipótese de que a série original é estocástica. Tal consideração resulta do princípio de que as *surrogates* são realizações de um processo estocástico. Neste caso, a presença de determinismo não pode ser inferida (*padrão 2*). A Figura 5.2 apresenta 3 exemplos de séries de intervalos RR que se enquadraram nesta situação. Os modelos NARMA não conseguiram explicar a dinâmica presente nas séries temporais de VFC tanto quanto eles não explicaram a aleatoriedade das *surrogates*.

O desempenho de um preditor ao longo dos dados originais foi, em alguns

casos, significativamente pior que o desempenho das *surrogates*, conforme pode ser observado por meio da Figura 5.3. Nesta situação, pode haver a presença de determinismo, já que o desempenho de predição ainda é diferente. Entretanto, este caso foi excluído da análise. A diferença de desempenho pode ser causada pela eventual falta de estacionariedade nas séries temporais ou por dificuldades associadas à determinação de um modelo adequado para o processo (escolha inadequada de parâmetros de entrada do algoritmo). De toda forma, resultados como o apresentado na Figura 5.3 merecem um estudo mais aprofundado, principalmente no que se refere ao problema da estacionariedade (veja discussão no Capítulo 6).

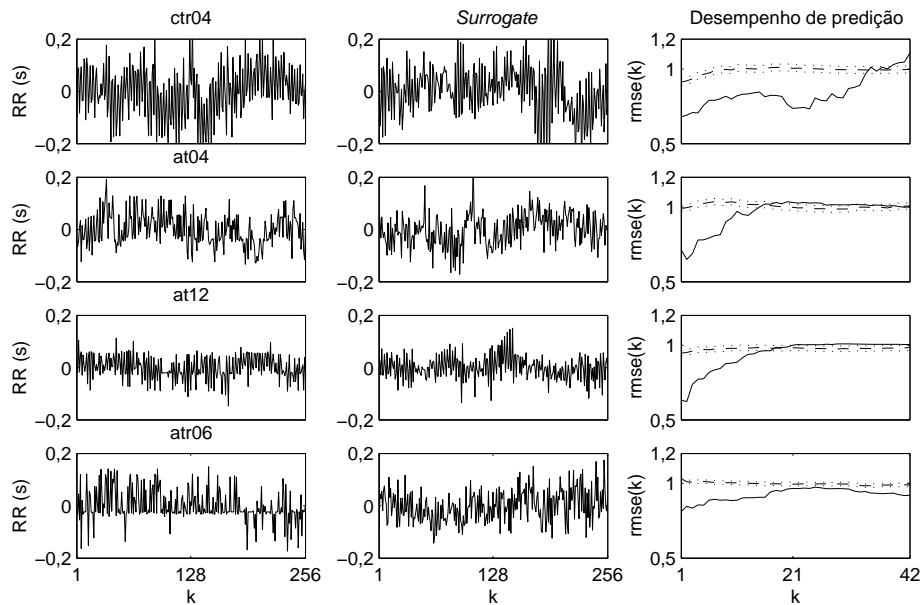


Figura 5.1: Esta figura mostra os resultados da aplicação do teste de determinismo em 4 séries de intervalos RR de 64s de ratos, que foram enquadradas no *padrão 1*. A linha sólida representa a curva RMSE para a série de intervalos RR original, enquanto as linhas pontilhadas definem um intervalo de 2 desvios padrões em torno do RMSE médio das *surrogates*. O melhor desempenho de predição da série original sugere a presença de determinismo.

Analisando todas as 33 séries de intervalos RR do banco de dados de curta duração, notou-se que a maioria dos casos aponta para a presença de determinismo (cenário típico da Figura 5.1). A Tabela 1 mostra em números percentuais os casos que apontaram para a presença de determinismo e

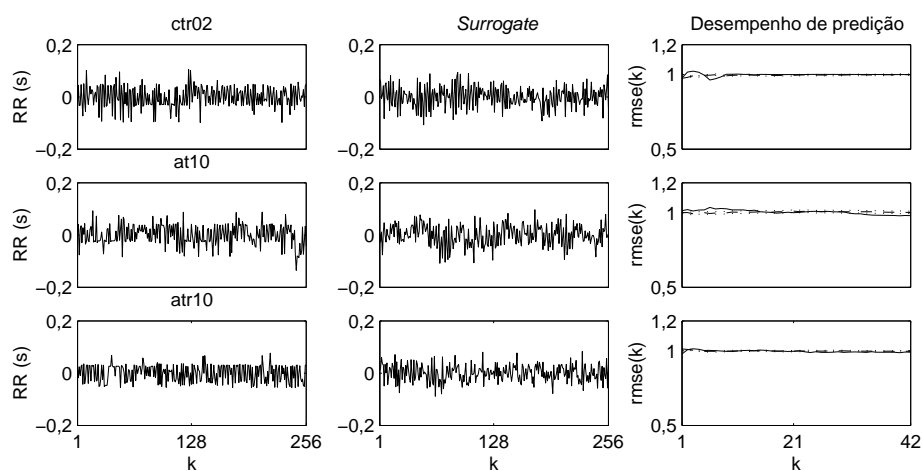


Figura 5.2: Esta figura mostra os resultados da aplicação do teste de determinismo em 3 séries de intervalos RR de 64s de ratos enquadradas no *padrão 2*. A linha sólida representa a curva RMSE para a série de intervalos RR, enquanto as linhas pontilhadas definem um intervalo de 2 desvios padrões em torno do RMSE médio das *surrogates*. O desempenho similar entre a predição da série original e das *surrogates* sugere que a série de intervalos RR é aleatória. O modelo NARMA não conseguiu explicar a suposta dinâmica presente nas séries de intervalos RR, como não conseguiu explicar a aleatoriedade das respectivas *surrogates*.

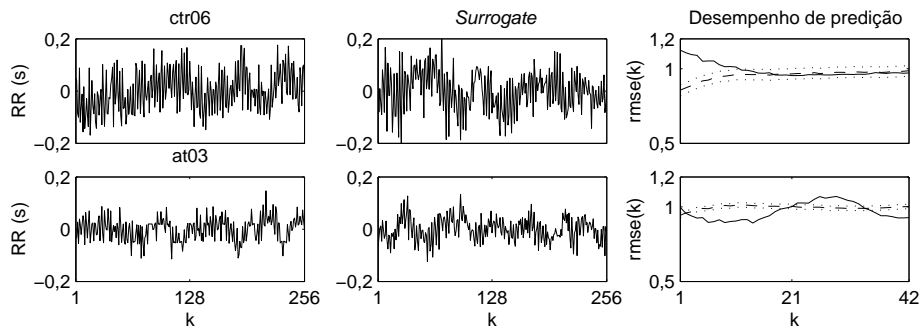


Figura 5.3: Esta figura exemplifica o caso em que o desempenho de um preditor ao longo dos dados originais foi significativamente pior que o desempenho das *surrogates*, ou a curva RMSE da série original se apresenta irregular. É possível que haja determinismo nestas séries de intervalos RR de 64s de ratos, mas o teste não se aplica ao caso. Este resultado pode ser causado pela eventual falta de estacionariedade no sinal de VFC ou por dificuldades associadas à determinação de um modelo adequado para o processo (escolha inadequada de parâmetros de entrada do algoritmo). De toda forma, casos desta natureza não foram considerados como válidos para a aplicação do teste de determinismo, pois a técnica de modelagem NARMA não é compatível com sinais não-estacionários.

aqueles que apontaram para a hipótese de aleatoriedade nos dados. A Tabela foi dividida em três linhas, delimitando as seções do protocolo utilizado na coleta dos dados: *controle*, *atropina*, *atenolol*, *atropina + atenolol*, e *atenolol + atropina*. Das séries de *controle*, 86% sugeriram a presença de dinâmica determinística. É um resultado que mostra evidência de determinismo no sinal de VFC. Entretanto, é interessante observar que as séries dos demais grupos do protocolo experimental não apresentaram tantos casos sugerindo determinismo. Isto sugere que a aplicação de bloqueadores do sistema nervoso autônomo pode reduzir o grau de determinismo na variabilidade da frequência cardíaca.

Tabela 5.1: Resultados do teste de determinismo sobre as séries de intervalos RR dos grupos do protocolo experimental do banco de dados de curta duração (64s) para ratos. As seguintes informações são apresentadas nesta tabela: *Padrão 1 (P1)* – Número de casos em valores percentuais que sugerem a presença de determinismo nos dados (o índice RMSE dos dados reais é menor que o índice RMSE médio das respectivas *surrogates*); *Padrão 2 (P2)* – Número de casos em valores percentuais que não demonstram a presença de determinismo, ou seja, o desempenho de predição das séries reais é similar ao desempenho médio de predição das *surrogates*; *Padrão 3 (P3)* – Mostra o percentual de séries que foram excluídas da análise de determinismo por apresentarem suposta não-estacionariedade. A coluna *Sugere Determinismo* mostra o percentual corrigido de séries que apresentam determinismo (**P3** excluída). Pelos resultados apresentados, existe evidência da presença de uma componente determinística na dinâmica das séries de intervalos RR de ratos, e o grau de determinismo parece ser reduzido com a aplicação de bloqueadores autonômicos.

<b>Grupos</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>Sugere Determinismo</b>
Controle	55%	9%	36%	86%
Atropina	20%	60%	20%	25%
Atenolol	33%	50%	17%	40%
Atropina + Atenolol	20%	40%	40%	33%
Atenolol + Atropina	17%	66%	17%	20%

### 5.1.2 Teste de Determinismo do Banco de Dados de Curta Duração para Humanos

O teste de determinismo foi aplicado às 17 séries de intervalos RR do banco de dados de séries de curta duração (5min) para humanos apresentado na Tabela 4.6. De forma equivalente ao processamento das séries de ratos, 32 *surrogates* (16 *random phase* e 16 Gaussianas) foram geradas para cada série de intervalos RR. Cada série foi dividida em duas seções: a *seção de identificação* com os primeiros 78% dos elementos, e a *seção de predição* com o restante dos elementos. Para cada série de intervalos RR e suas *surrogates*, foram pesquisados 24 modelos NARMA com grau de não-linearidade 2, com número de termos variando entre 2 e 25. O melhor modelo foi escolhido segundo o critério de Akaike. No caso dos humanos, o teste de determinismo envolveu o processamento de 792 modelos para cada série, totalizando 13.464 modelos.

A Figura 5.4 apresenta os resultados da aplicação deste teste em três séries de intervalo RR de 5min, que apresentaram presença de determinismo (*padrão 1*). O desempenho de predição da série original foi superior (RMSE menor que 1) ao desempenho médio de predição das *surrogates*.

A Figura 5.5 apresenta 2 casos que se enquadram no *padrão 2*. Os modelos NARMA não conseguiram explicar a dinâmica presente nas séries de intervalos RR e pode-se sugerir que as séries não apresentam determinismo.

Para os humanos, o desempenho de predição das séries reais e das *surrogates* tenderam à similaridade após um tempo médio de 8s, o que correspondeu a aproximadamente 8 batimentos cardíacos.

Das 17 séries de intervalos RR, uma foi classificada como não-estacionária (*padrão 3*). Das 16 restantes, 63% apresentaram algum grau de determinismo (*padrão 1*).

## 5.2 Influência do Pré-Processamento sobre a VFC

Os resultados apresentados nesta seção têm por objetivo verificar se o pré-processamento de séries de intervalos RR alteram significativamente os principais índices lineares e não-lineares de VFC que caracterizam os mecanismos patofisiológicos da modulação da frequência cardíaca.

Conforme detalhado no Capítulo 4, a população estudada consistiu-se de 11 ratos submetidos a bloqueio autonômico farmacológico e 17 seres humanos sem sinais de doenças cardiovasculares. A partir do ECG dos ratos, foram obtidas 33 séries de intervalos RR com duração aproximada de 15min (séries

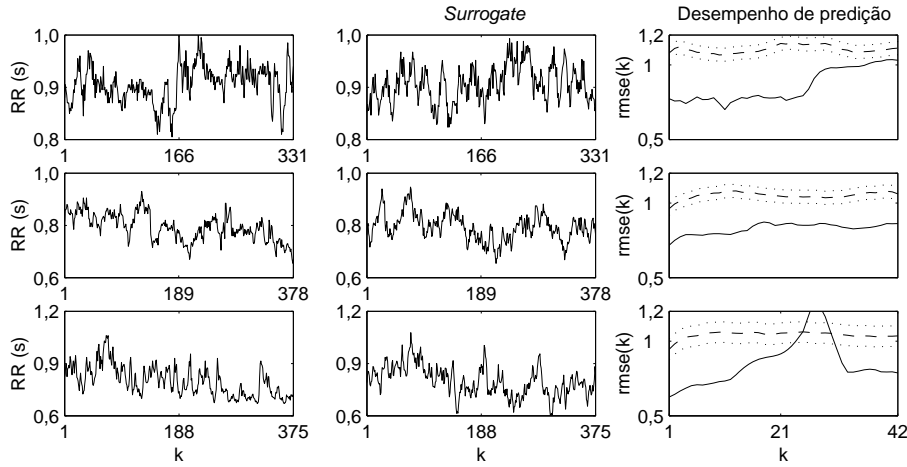


Figura 5.4: Esta figura mostra os resultados da aplicação do teste de determinismo em 3 séries de intervalos RR de 5min de humanos enquadradas no *padrão 1*. O melhor desempenho de predição da série original de intervalos RR sugere a presença de determinismo. A linha sólida representa a curva RMSE para a série de intervalos RR original, enquanto as linhas pontilhadas definem um intervalo de 2 desvios padrões em torno do RMSE médio das *surrogates*.

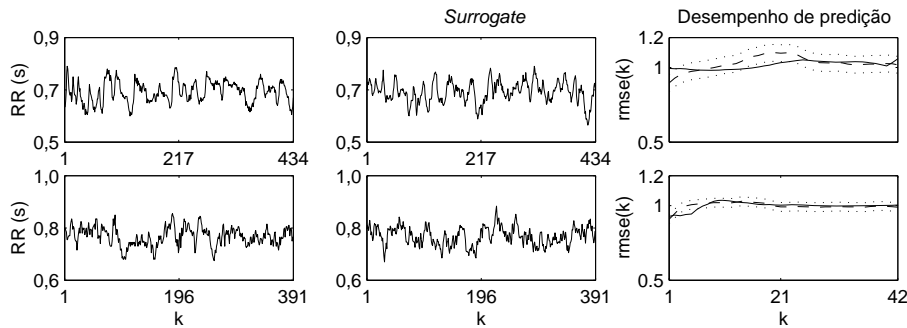


Figura 5.5: Esta figura mostra os resultados da aplicação do teste de determinismo em 2 séries de intervalos RR de 5min de humanos, que foram enquadradas no *padrão 2*. A linha sólida representa a curva RMSE para a série de intervalos RR, enquanto as linhas pontilhadas definem um intervalo de 2 desvios padrões em torno do RMSE médio das *surrogates*. O desempenho similar entre a predição da série original e das *surrogates* sugere que a série de intervalos RR é aleatória. O modelo NARMA não conseguiu explicar a suposta dinâmica presente nas séries de intervalos RR, como não conseguiu explicar a aleatoriedade das respectivas *surrogates*.

de longa duração) (Guimarães, 1996) e 33 séries de 64s (séries de curta duração). A partir de exames Holter, foram obtidas 17 séries de intervalos RR com duração mínima de 18h (longa duração) (Ribeiro, 1996) e 17 séries de 5min (curta duração). Estas séries de intervalos RR foram pré-processadas por intermédio dos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial, conforme descrição apresentada na seção 4.2.

### 5.2.1 Comparação dos Índices de VFC

Para ilustrar as variações que eventualmente possam ocorrer na densidade de potência espectral por causa do pré-processamento, a Figura 5.6 mostra um exemplo obtido a partir das séries de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas do rato 4. As séries temporais dos grupos *controle*, *atropina* e *atropina + atenolol* são apresentadas junto com as densidades de potência espectral. Visualmente, não se observam diferenças significativas nos espectros. Este resultado já era esperado, tendo em vista que os métodos de pré-processamento buscam gerar séries com amostragem uniforme que tenham as mesmas características espectrais das séries de intervalos RR originais.

A Figura 5.7 mostra um gráfico similar para o caso de seres humanos, onde pode ser observada a densidade de potência espectral para uma série de intervalos RR de 5min e para as respectivas séries pré-processadas. A inspeção visual não revela diferenças significativas entre o espectro do sinal original e o espectro dos sinais pré-processados.

A avaliação da influência do pré-processamento foi realizada a partir da comparação estatística de diversos índices de variabilidade da frequência cardíaca. A média e o erro padrão da média (SEM - *Standard Error Mean*) dos índices calculados para os diferentes grupos de séries de intervalos RR de ratos e respectivas séries pré-processadas são mostrados na Figura 5.8. Como pode ser observado, na maioria dos casos, os índices de VFC das séries de intervalos RR são estatisticamente iguais aos índices das séries pré-processadas. As diferenças encontradas no índice RMSSD já eram esperadas. O método de convolução com janela retangular requer um tempo de amostragem quatro vezes menor que o tempo de amostragem requerido pelo método de interpolação cúbica. A frequência de amostragem utilizada no método de interpolação cúbica foi de 4Hz (vale lembrar que a faixa de altas-freqüências das séries de intervalos RR de ratos vai de 0,15 a 1,2Hz), enquanto que uma freqüência de amostragem de 16Hz foi utilizada para o método de convolução (note na Figure 5.6 que as séries *convRR* tem quatro vezes mais elementos que as séries *cubicRR*). Desta forma, o algoritmo de convolução impõe uma diferença menor nos intervalos RR adjacentes, promovendo uma redução do



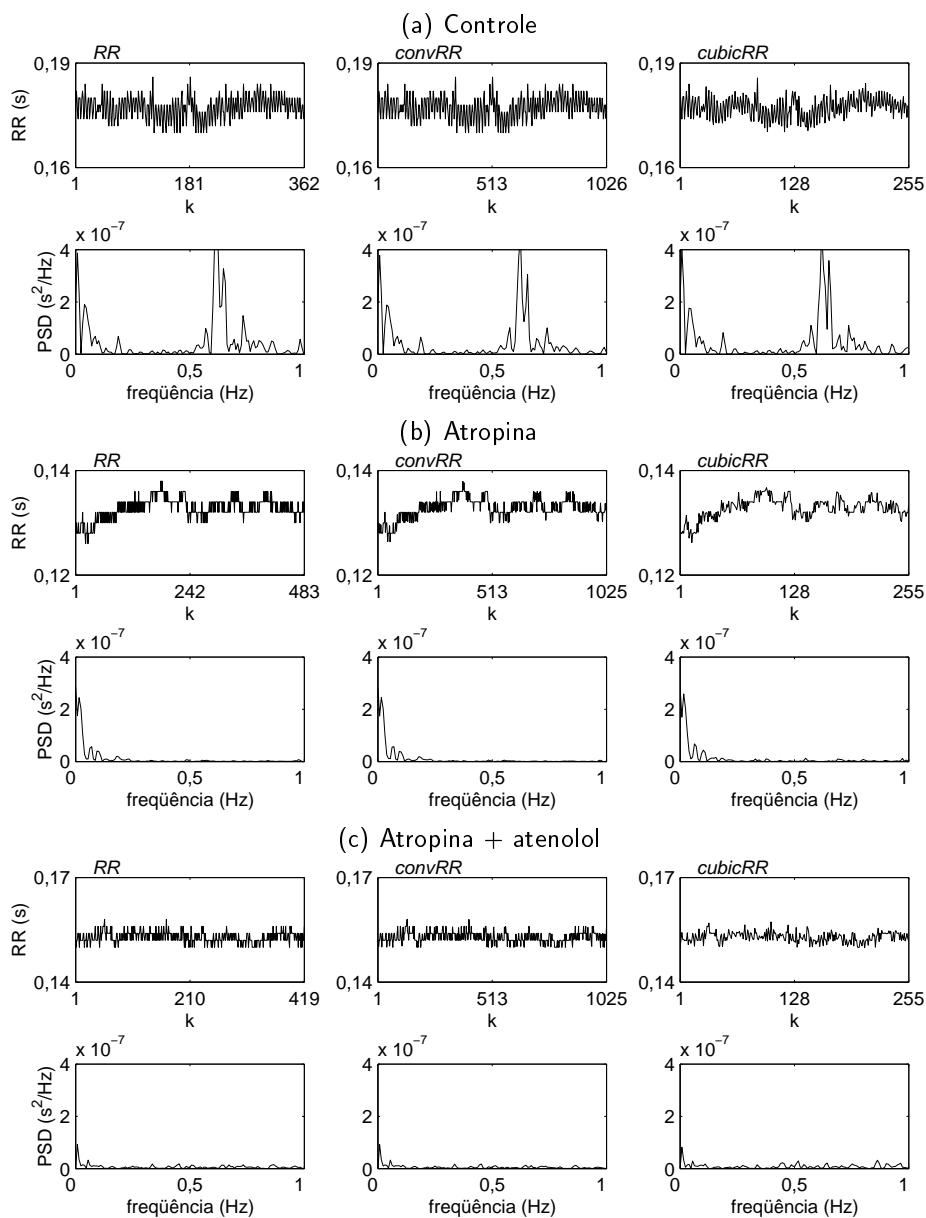


Figura 5.6: Densidade de potência espectral das séries de intervalos RR de curta duração (64s) e respectivas séries pré-processadas dos grupos (a) *controle*, (b) *atropina* e (c) *atropina + atenolol* do rato 4. A observação visual sugere que o pré-processamento não altera significativamente os espectros das séries originais.

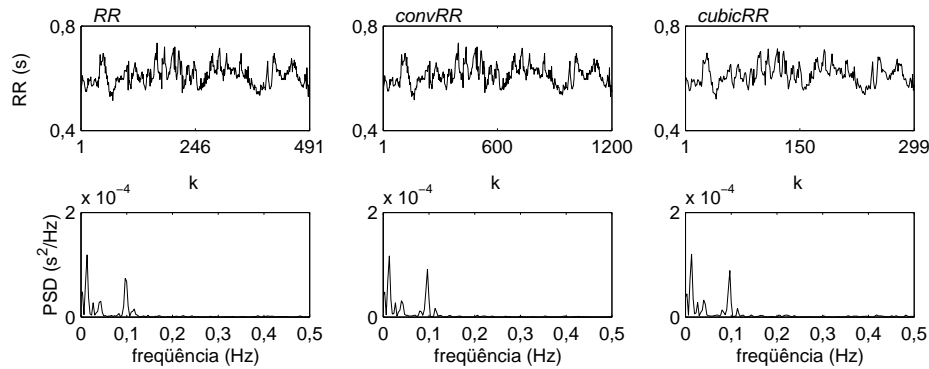


Figura 5.7: Densidade de potência espectral de uma série de intervalos RR de curta duração (5min) de humano (O100) e respectivas séries pré-processadas. A inspeção visual sugere que o pré-processamento não altera significativamente o espectro do sinal de VFC.

índice RMSSD.

Os índices de VFC para a população de seres humanos são apresentados na Figura 5.9. Ela mostra a média e o SEM dos índices de VFC do domínio do tempo e da frequência para séries de 5min e 24h e respectivas séries pré-processadas. Considerando que os valores de SDNN, LF, HF, e potência espectral total dependem da duração das séries, eles são muito diferentes para as séries de 5min e 24h. Como pode ser observado, o pré-processamento parece não alterar significativamente estes índices de VFC, exceto novamente o RMSSD. No caso dos seres humanos, o algoritmo de interpolação cúbica foi realizado com uma frequência de amostragem de 1Hz (vale lembrar que a faixa de altas-freqüências das séries de intervalos RR de humanos vai de 0,15 a 0,4Hz), enquanto que o algoritmo de convolução requereu uma frequência de amostragem de 4Hz (pode-se observar a partir da Figura 5.7 que as séries pré-processadas *convRR* possuem quatro vezes mais elementos que as séries *cubicRR*). Esta diferença na frequência de amostragem impõe uma redução entre os intervalos RR adjacentes e, conseqüentemente, do índice RMSSD.

A entropia aproximada foi calculada para as séries de intervalos RR de curta duração (64s) e de longa duração (15min) para ratos. A Figura 5.10 mostra a média e o SEM deste índice. Pode-se observar que o pré-processamento das séries de intervalos RR alterou significativamente a entropia aproximada ( $p < 0,05$ ).

Para as séries de longa duração, tanto para ratos quanto para seres humanos, foram calculados 3 índices derivados da análise DFA —  $\alpha$ ,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$

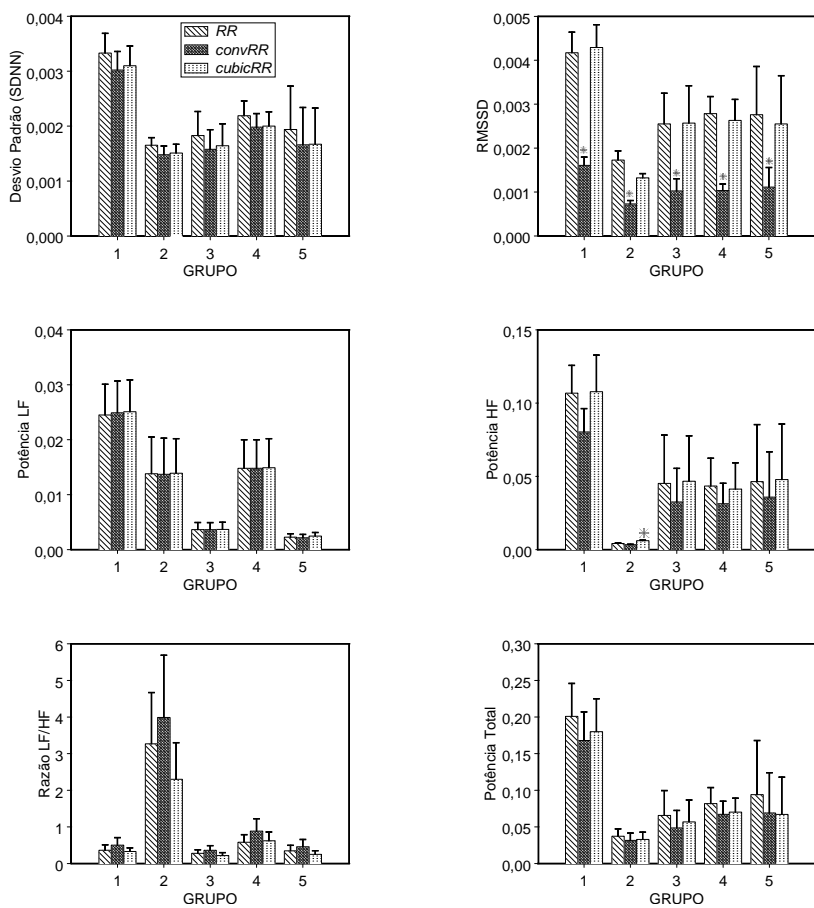


Figura 5.8: Média e SEM dos índices SDNN, RMSSD, potência LF, potência HF, relação LF/HF e potência espectral total de cada grupo de séries de intervalos RR do banco de dados de séries de curta duração de ratos (Tabela 4.5) e respectivas séries pré-processadas. Diferenças significativas não foram observados na maioria dos casos entre os índices de VFC das séries originais e das séries pré-processadas ( $*p < 0,05$ ), exceto para RMSSD, conforme comentado no texto.

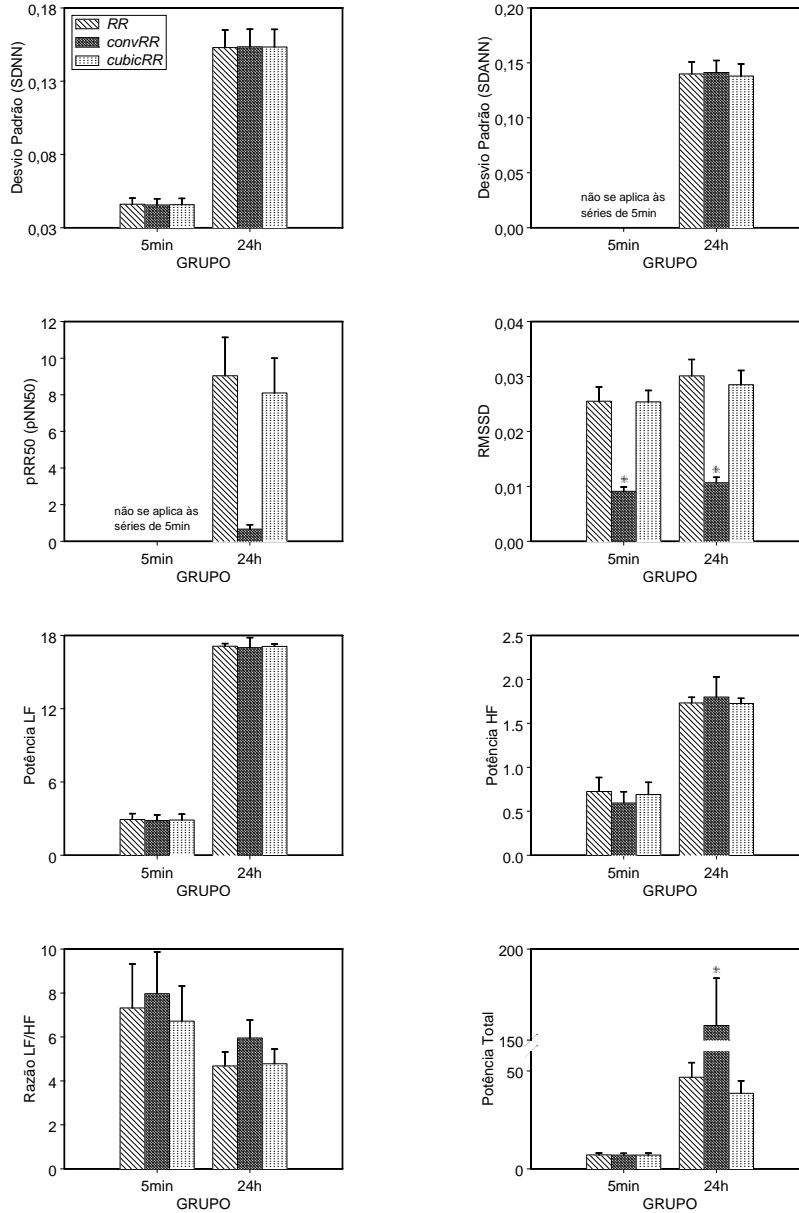


Figura 5.9: Média e SEM dos índices SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, LF power, HF power, relação LF/HF e potência espectral das séries de intervalos RR de 5min e 24h de humanos (Tabelas 4.2 e 4.6) e respectivas séries pré-processadas. Diferenças significativas não foram observados entre os índices das séries originais e das séries pré-processadas ( $*p < 0,05$ ), exceto para RMSSD, conforme comentado no texto.

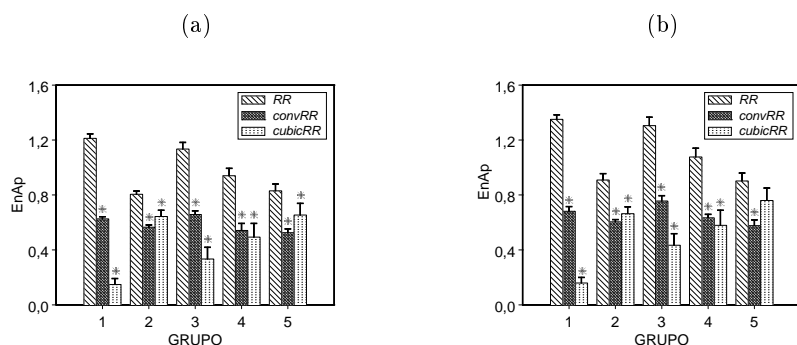


Figura 5.10: Média e SEM da entropia aproximada (EnAp) para séries de (a) 64s e (b) 15min de ratos e respectivas séries pré-processadas. Diferenças significativas foram observadas para as séries pré-processadas pelos métodos de convolução com janela retangular e interpolação polinomial cúbica ( $*p < 0,05$ ).

Goldberger et al. (2000). A Figura 5.11 mostra a média e o SEM destes índices calculados para os dados de ratos, enquanto a Figura 5.12 mostra a média e o SEM dos índices DFA calculados para as séries de humanos. Pode-se observar que o pré-processamento das séries de intervalos RR pelo método da convolução com janela retangular alterou significativamente os índices de VFC derivados da técnica de análise DFA ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, o método de interpolação polinomial cúbica não promoveu alterações significativas nos índices.

### 5.2.2 Comparação do Determinismo

A Figura 5.13 (a) mostra a série de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas de curta duração do rato 4, juntamente com uma de suas *surrogates* e com as curvas de predição RMSE. Este é o cenário do *padrão 1*, que sugere a presença de dinâmica determinística nas séries temporais. Conforme já foi discutido, o erro de predição das séries originais (linha cheia) é menor que o erro de predição das *surrogates* (linha tracejada). À medida que o tempo avança, o erro de predição aumenta e se aproxima do erro médio de predição das *surrogates*, indicando que o modelo NARMA vai perdendo a capacidade de explicar a dinâmica presente na janela de predição. Para efeito de teste de determinismo, comparou-se o índice RMSE nos primeiros 4s da janela de predição, que corresponde a aproximadamente 22 batimentos cardíacos nas séries originais, a exatamente 16 elementos nas séries pré-processadas pela técnica de interpolação polinomial cúbica (intervalo de amostragem de

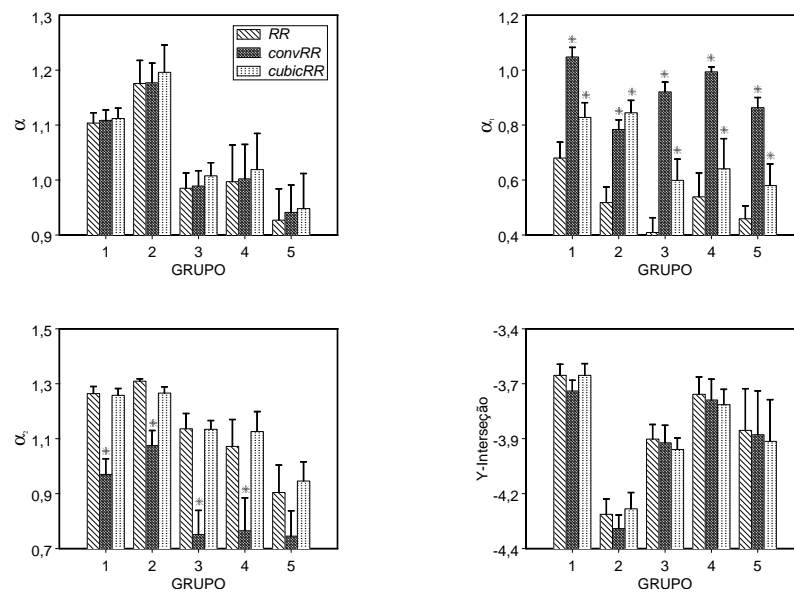


Figura 5.11: Média e SEM dos índices DFA  $\alpha$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e interseção com eixo y para séries de 15min de ratos e respectivas séries pré-processadas. Diferenças significativas foram observadas para as séries pré-processadas pelo método de convolução com janela retangular ( $*p < 0,05$ ).

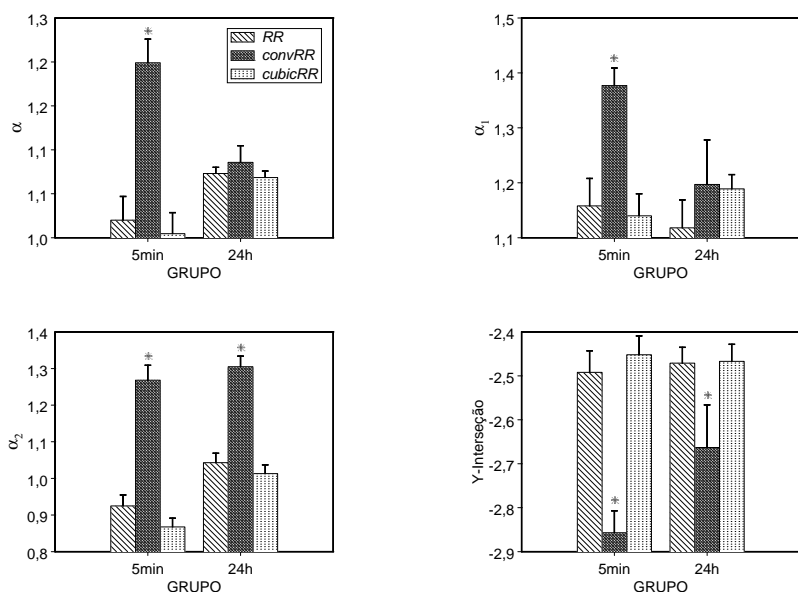


Figura 5.12: Média e SEM dos índices DFA  $\alpha$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e interseção com eixo  $y$  para séries de 5min e 24h de humanos e respectivas séries pré-processadas. Não foram observadas diferenças significativas decorrentes do pré-processamento pela interpolação cúbica. O pré-processamento por convolução com janela retangular alterou significativamente estes índices ( $*p < 0,05$ ).

250ms), e a exatamente 64 elementos nas séries pré-processadas pela técnica de convolução (intervalo de amostragem de 62,5ms). A inspeção visual desta figura sugere que o pré-processamento não alterou significativamente o grau de determinismo presente na série original.

O *padrão 2* é o cenário da Figura 5.13 (b). Como o desempenho de predição da série original é similar ao desempenho médio das *surrogates*, não se pode rejeitar a hipótese de que a série é aleatória. Este resultado não sugere a presença de determinismo na série de intervalos RR. Mais uma vez, a inspeção visual deste resultado sugere que o pré-processamento não alterou significativamente a dinâmica presente na série original.

Das 33 séries temporais de intervalos RR da população de ratos, 7 foram excluídas da análise, por não se enquadrarem nos *padrões 1* e *2*. As demais 26 séries e respectivas séries pré-processadas foram analisadas e 62% destas apresentaram algum grau de determinismo. Este resultado corrobora o que foi observado na seção anterior, isto é, existem evidências da presença de dinâmica determinística nos sinais de VFC.

Resultados obtidos para a população de seres humanos apresentaram resultados similares. A Figura 5.14 (a) é o cenário do *padrão 1*, em que se pode sugerir a presença de determinismo nas séries de intervalos RR. O desempenho de predição das séries pré-processadas também apresenta similaridade com o desempenho da série original. Em alguns casos (17%), como o que está apresentado nesta figura, o desempenho de predição das séries pré-processadas pela convolução com janela retangular (*convRR*) não foi satisfatório. A curva RMSE se ajusta ao *padrão 3*, ao invés do *padrão 1*. Estas séries pré-processadas têm uma taxa de amostragem 4 vezes maior que a taxa de amostragem da série pré-processada pela interpolação polinomial, e o seu número de elementos é desta ordem de grandeza maior que o número de elementos das séries originais. Esta diferença pode ser a causa dos modelos não se ajustarem adequadamente nestes casos. De toda forma, para o conjunto das 17 séries, os resultados obtidos sugerem que o pré-processamento não altera significativamente a dinâmica presente nos sinais de VFC dos humanos.

O *padrão 2* é exemplificado na Figura 5.14 (b). O desempenho de predição das séries de intervalos RR é semelhante ao desempenho médio das *surrogates*, sugerindo que as séries temporais não apresentam dinâmica determinística.

Conforme foi observado na predição das séries de ratos, o desempenho de predição deteriora-se à medida que o tempo avança na janela de predição. Para efeito de teste de determinismo, comparou-se o índice RMSE nos primeiros 8s da janela de predição, o que corresponde a aproximadamente 8 batimentos cardíacos nas séries originais, e a exatamente 8 elementos nas



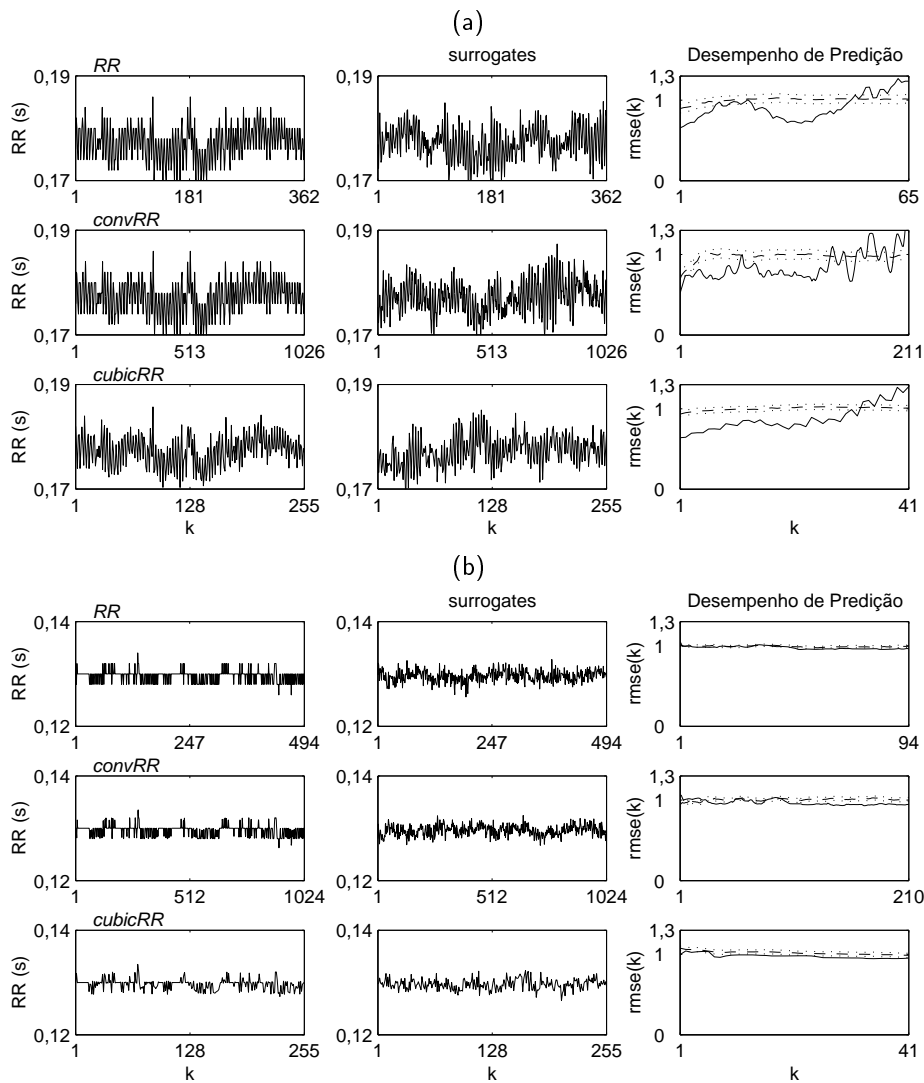


Figura 5.13: Exemplo de um série de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas obtidas do rato 4, juntamente com uma de suas *surrogates* e com a curva de predição RMSE. (a) Estes resultados sugerem a presença de determinismo nos dados (*padrão 1*). O índice de predição RMSE da série original (linha cheia) foi consistentemente melhor que o desempenho médio de predição das *surrogates* (linha tracejada). (b) Neste caso, não é possível assumir a presença de dinâmica determinística nos dados, já que o desempenho de predição das séries originais foi similar ao desempenho das *surrogates*. Tanto em (a) como em (b), o desempenho de predição das séries de intervalos RR e das respectivas séries pré-processadas foi similar, sugerindo que o pré-processamento não alterou significativamente a dinâmica presente nas séries.

séries pré-processadas pela técnica de interpolação polinomial cúbica (intervalo de amostragem de 250ms), e a exatamente 32 elementos nas séries pré-processadas pela técnica de convolução. A inspeção visual desta figura sugere que o pré-processamento não altera significativamente o grau de determinismo presente na série original.

As 17 séries de 5min de intervalos RR analisadas aqui passaram no teste de estacionariedade, mas 3 delas apresentaram desempenho de predição coerentes com o *padrão 3*. Estas 3 séries foram excluídas da análise de determinismo. O estudo das 14 séries restantes demonstrou que 50% delas apresentaram diferentes graus de determinismo.

A comparação estatística entre o grau de determinismo presente nas séries de intervalos RR e o determinismo presente nas séries pré-processadas foi realizada com a medida de determinismo definida no Capítulo 4 — área entre a curva de predição média das *surrogates* e a curva de predição da séries original dentro do intervalo de tempo de 4s para ratos e 8s para humanos. A Figura 5.15 (a,b) mostra a média e o SEM calculados (a) para a população de ratos e (b) para a população de humanos. Note que a medida de determinismo foi sempre positiva, sugerindo que a componente determinística foi prevalente nos dados, conforme discutido acima. Valores maiores da média indicam maior grau de determinismo, já que a área média é maior, ou seja, a curva de predição RMSE das séries originais está mais distante da curva de predição média das *surrogates*. A partir desta figura, pode-se sugerir que o pré-processamento não afeta significativamente o determinismo presente nos dados ( $p < 0,05$ ). Este resultado corrobora o que foi inferido visualmente a partir das Figuras 5.13 e 5.14.

### 5.3 Decomposição por meio da Transformada *Wavelet*

As 33 séries de intervalos RR do banco de dados curta duração (64s) da população de ratos foram decompostas em 5 níveis de resolução por meio da transformada *wavelet*, resultando em 6 componentes, aqui denominadas componentes *wavelet*, que foram analisadas por intermédio dos índices de VFC utilizados neste trabalho e mediante teste de determinismo apresentado na seção 5.1.

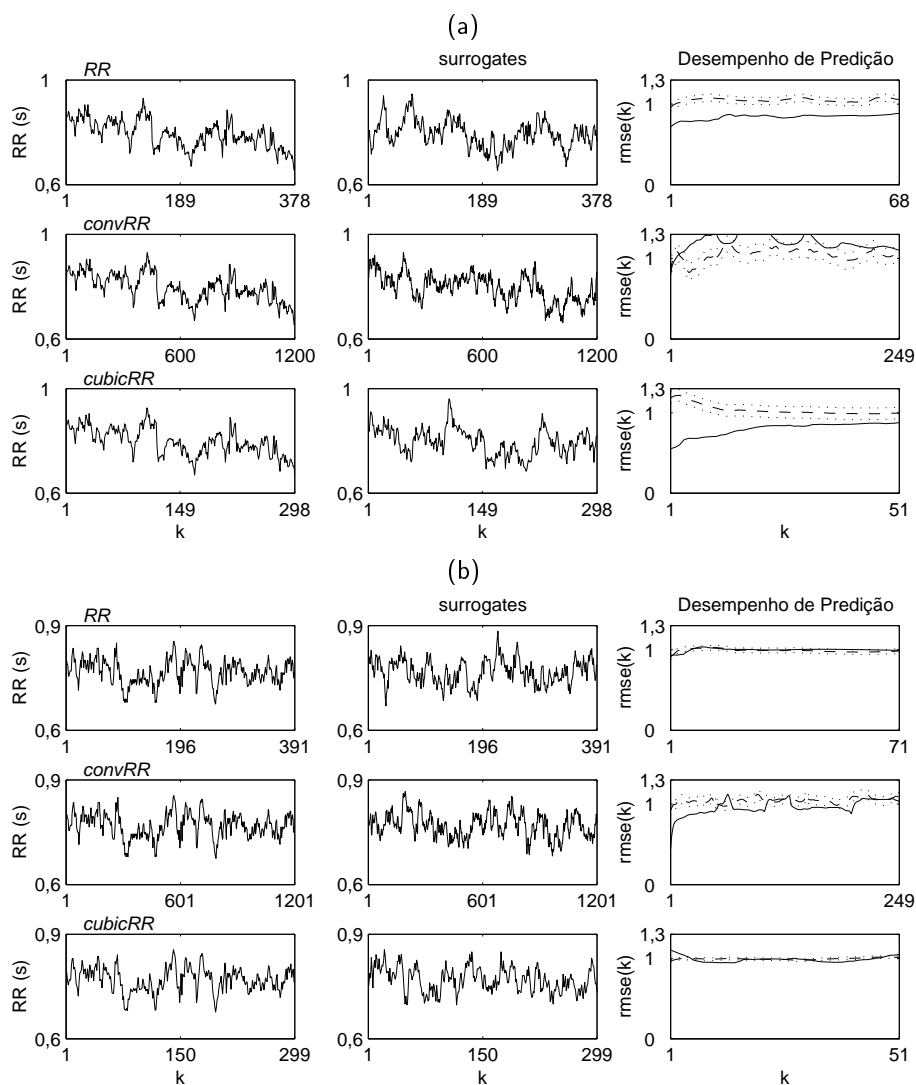


Figura 5.14: Exemplo de um série de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas obtidas da população de humanos (O219), juntamente com uma de suas *surrogates* e com a curva RMSE. Em (a), os resultados sugerem a presença de determinismo nos dados (*padrão 1*). Em alguns casos (17%), como o que está apresentado nesta figura, o desempenho de predição das séries pré-processadas pela convolução com janela retangular (*convRR*) se enquadrou no *padrão 3*. Estas séries têm 4 vezes mais elementos do que as séries originais; esta diferença pode ser a causa dos modelos não se ajustarem adequadamente nestes casos. (b) Para este voluntário (O223), não foi possível assumir a presença de dinâmica determinística nos dados, já que o desempenho de predição das séries originais foi similar ao desempenho das *surrogates* (*padrão 2*). Os resultados sugerem que o pré-processamento não alterou significativamente o desempenho de predição das séries pré-processadas.

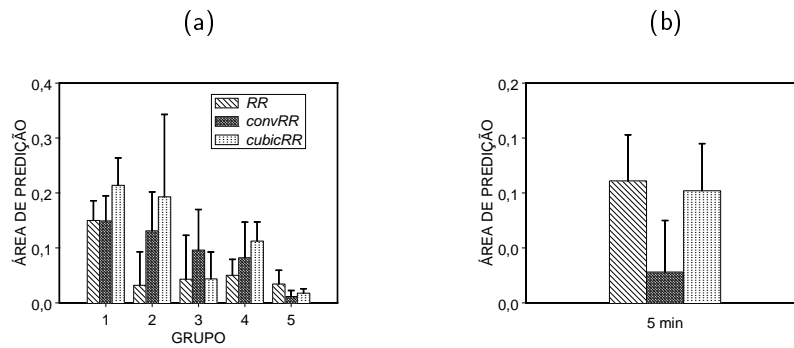


Figura 5.15: Média e SEM da medida de determinismo das séries de intervalos RR e respectivas séries pré-processadas de curta duração de (a) ratos e (b) seres humanos. Estas medidas foram calculadas para as séries que se enquadraram nos *padrões 1 e 2*. Não foram observadas diferenças significativas entre as medidas de determinismo das séries de intervalos RR e suas respectivas séries pré-processadas ( $p < 0,05$ ).

### 5.3.1 Decomposição em Multirresolução e Densidade de Potência Espectral

O primeiro resultado a ser apresentado procura demonstrar que as diferenças observadas na densidade de potência espectral do sinal de VFC, sob diferentes condições de bloqueio autonômico farmacológico, estão presentes no conjunto das 6 componentes do referido sinal. As Figuras 5.16 (a,b,c) apresentam as séries de intervalos RR e suas componentes *wavelet*, com as respectivas densidades de potência espectral, obtidas do rato 4 para os grupos (a) *controle*, (b) *atropina* e (c) *atropina + atenolol* do protocolo experimental. As densidades de potência das séries originais revelaram as diferenças que decorrem da modulação autonômica da frequência cardíaca. A aplicação de atropina inibiu a atividade parassimpática, que se revelou claramente no espectro como uma redução drástica da potência na faixa de frequência em torno de 1,2Hz — observe transição da parte (a) para a parte (b) da Figura 5.16. A injeção de atenolol, por sua vez, promoveu a inibição do simpático, que se revelou no espectro como uma discreta redução da potência na faixa de 0,1Hz — transição da parte (b) para a parte (c) da Figura 5.16. O bloqueio autonômico refletiu-se também na variação das potência em outras faixas, mas estas duas citadas são proeminentes e servem de referência para os estudos da VFC (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

O que foi importante verificar neste fase do trabalho foram as variações de potência espectral observadas nas componentes *wavelet*. Cada componente contém informação focada numa determinada faixa de frequência. Assim, as componentes da série de controle mostradas na Figura 5.16 (a) apresentaram espectro distribuído ao longo das diferentes faixas de frequência. Por exemplo, a componente *d2*, que contém informações na faixa de aproximadamente 0,7 a 1,4Hz apresentou o maior pico de potência exatamente na faixa de 1,2Hz, conforme se observou na série original. As demais componentes de frequência não apareceram em *d2*. A componente *d1*, de maior *detalhe*, também apresentou vestígios de potência da faixa da arritmia sinusal respiratória. As demais componentes apresentaram níveis de potência que demonstraram atividade nas demais faixas de frequência.

A observação da Figura 5.16 (b) permite verificar que a potência espectral da componente *d2* foi drasticamente reduzida por causa da aplicação de atropina. As demais componentes também apresentaram potência compatível com o efeito produzido pela droga. A Figura 5.16 (c) também mostra redução da potência na componente *d4* devido à aplicação de atenolol. Esta componente foi detentora da maior parte da informação contida na faixa de aproximadamente 0,175 a 0,35Hz, que está na vizinhança da faixa de baixas frequências (LF) definida pela Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). As demais componentes também demonstraram variação de potência compatível com o bloqueio autonômico promovido pela droga. Este resultado demonstra que o conjunto de componentes *wavelet* contém, de fato, informação sobre a modulação autonômica a nível cardíaco, mas distribuída em cada uma delas. O que será verificado adiante é que as diferenças de potência observadas devido ao bloqueio autonômico farmacológico são maiores quando se analisam os índices de VFC do domínio da frequência calculados a partir das componentes *wavelet* da série de intervalos RR.

A fim de ilustrar variações de densidade de potência espectral nos grupos *controle*, *atenolol*, e *atenolol + atropina*, as Figuras 5.17 (a,b,c) mostram as séries de intervalos RR e suas componentes *wavelet* com as respectivas curvas de potência espectral obtidas do rato 7. As densidades de potência das séries originais revelaram as diferenças que decorrem da modulação autonômica devido à aplicação de atenolol e, em seguida, atropina. Mas é importante observar que estas variações também se refletiram nas componentes *wavelet* das séries. A aplicação de atenolol reduziu a potência da componente de *detalhe* *d4*, focada em torno da faixa de baixas frequências (LF) do sinal de VFC. Por outro lado, a aplicação de atropina reduziu a potência da componente

$d2$ , focada na faixa de altas frequências (HF) da VFC de ratos.

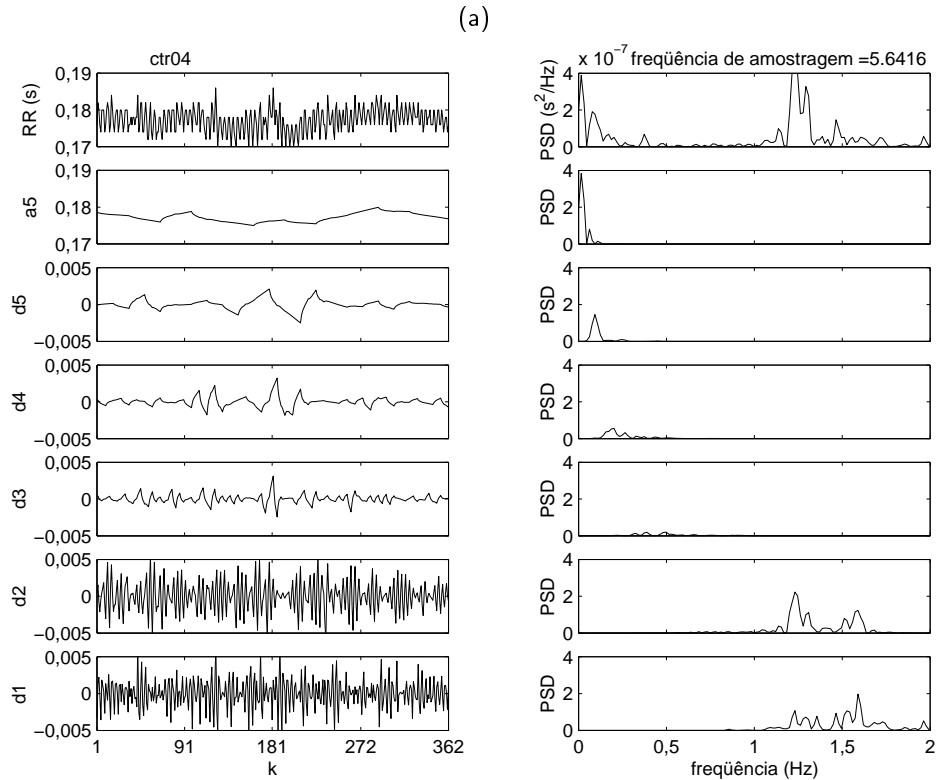
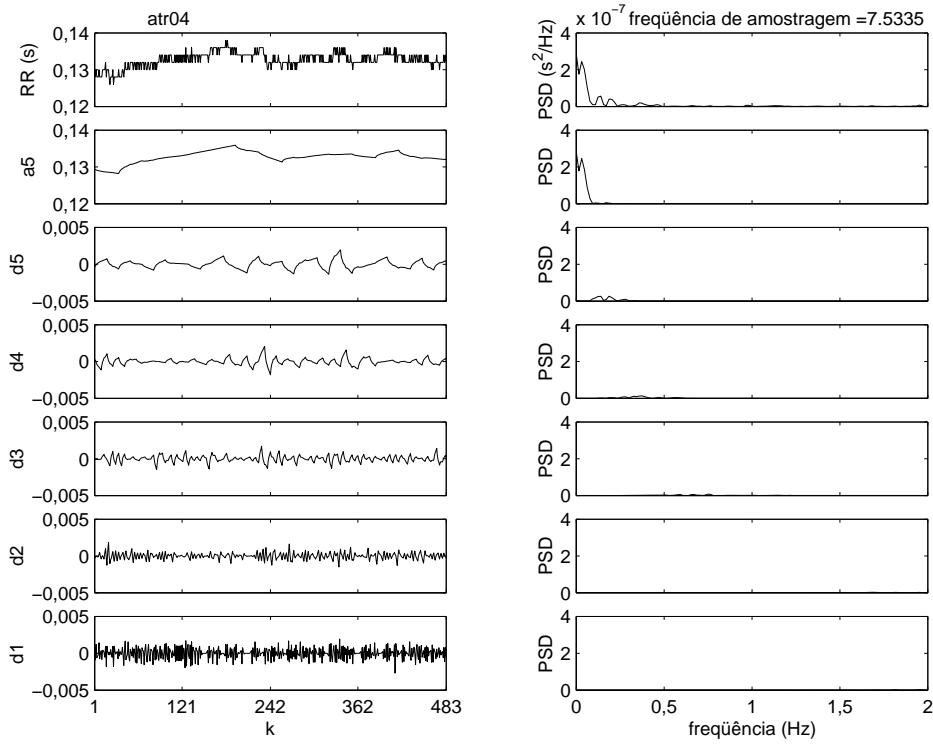


Figura 5.16: Séries de intervalos RR pertencentes aos grupos (a) *controle*, (b) *atropina*, e (c) *atropina + atenolol* do rato 4, com suas respectivas componentes *wavelet*  $d1$ ,  $d2$ ,  $d3$ ,  $d4$ ,  $d5$  e  $a5$ , e densidades de potência espectral. O efeito do bloqueio autonômico farmacológico pode ser observado na variação do espectro da série inteira e também no espectro das componentes *wavelet* de cada série temporal, demonstrando que estas componentes contém informação sobre a modulação autonômica a nível cardíaco, mas focada na faixa de frequência específica associada à cada componente.

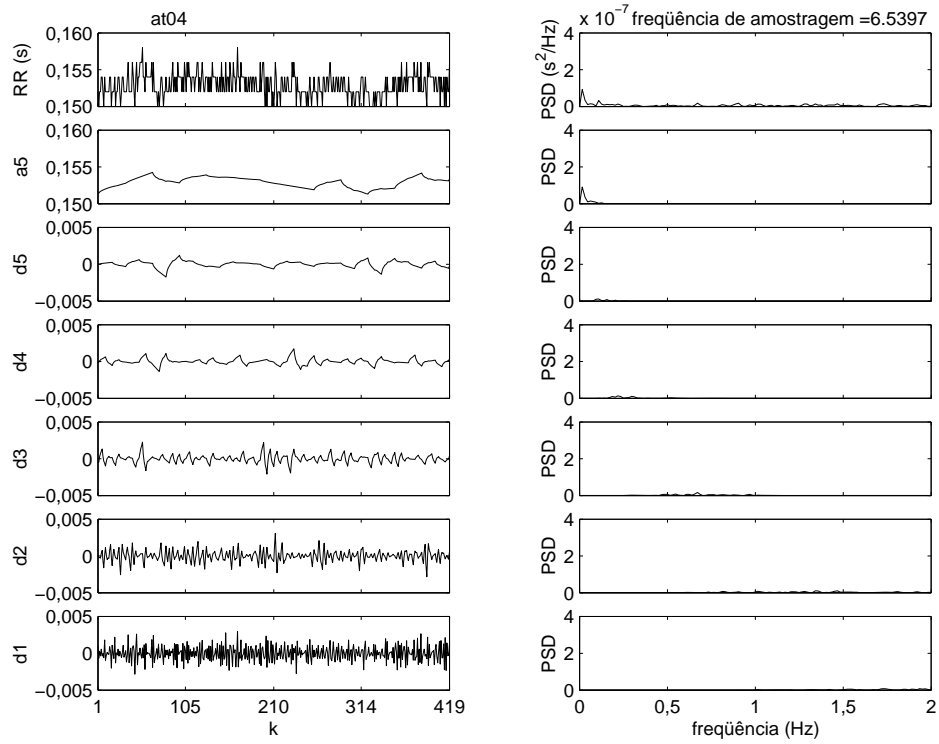
### 5.3.2 Significância dos Índices de VFC

Os resultados apresentados nesta seção procuram mostrar se as componentes *wavelet* de uma série de intervalos RR produzem diferenças mais significativas entre os índices de VFC sob diferentes condições de bloqueio autonômico farmacológico. A Tabela 5.2 mostra o nível de significância  $p$  na comparação

Parte (b) da Figura 5.16



Parte (c) da Figura 5.16





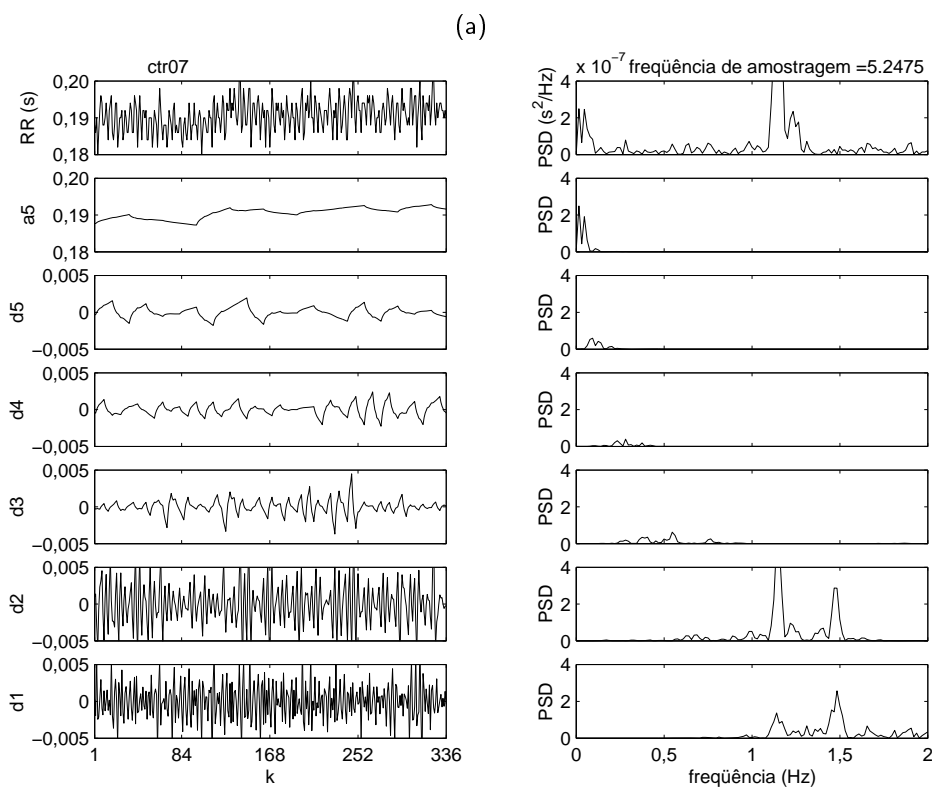
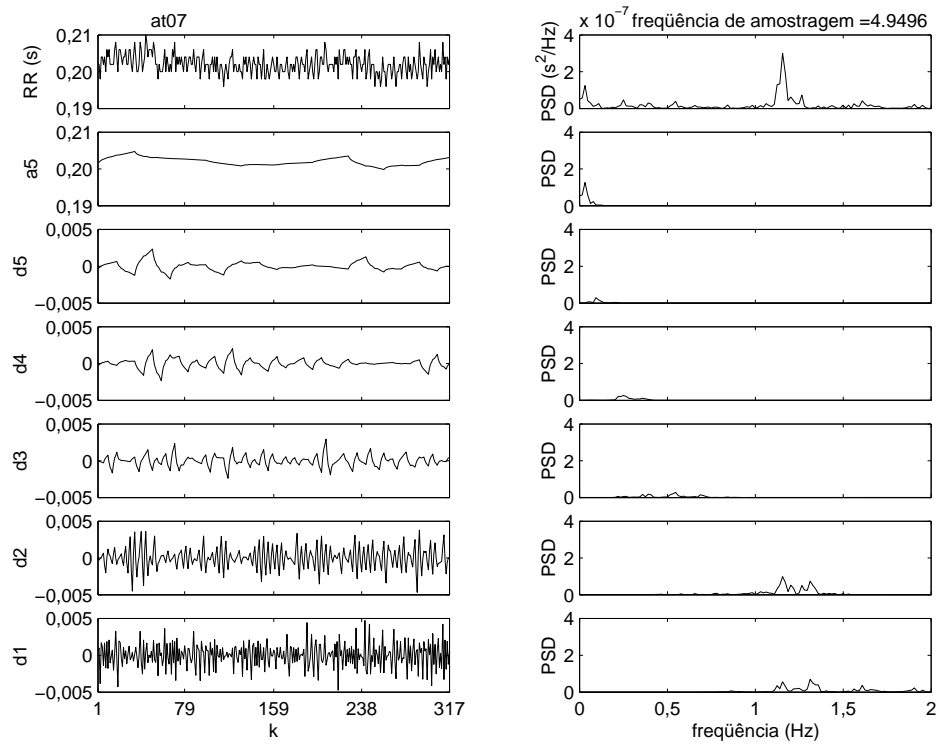
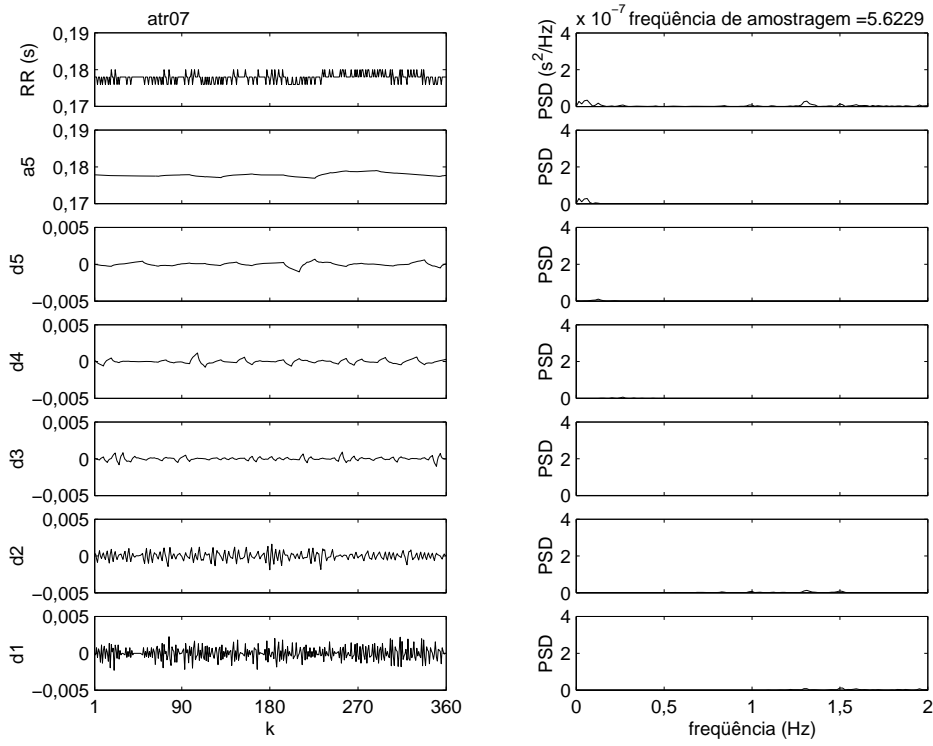


Figura 5.17: Séries de intervalos RR pertencentes aos grupos (a) *controle*, (b) *atenolol*, e (c) *atenolol + atropina* do rato 7, com suas respectivas componentes *wavelet*  $d1$ ,  $d2$ ,  $d3$ ,  $d4$ ,  $d5$  e  $a5$ , e densidades de potência espectral. O efeito do bloqueio autonômico farmacológico pode ser observado na variação do espectro da série inteira e também no espectro das componentes *wavelet* de cada série temporal, demonstrando que estas componentes contém informação sobre a modulação autonômica a nível cardíaco, mas focada na faixa de frequência específica associada à cada componente.

Parte (b) da Figura 5.17



Parte (c) da Figura 5.17



entre os índices de VFC das séries de intervalos RR do grupo *controle* e os índices de VFC do grupo *atropina* para a população de ratos. Os resultados demonstraram que, em geral, as componentes *wavelet* associadas à redução da atividade parassimpática apresentaram um nível de significância  $p$  menor que aquele calculado para as séries originais. Isso indica que as diferenças entre estes índices são mais significativas quando as componentes do sinal são analisadas. Por exemplo, o índice SDNN calculado para a série original foi diferente entre os dois grupos do protocolo experimental com uma significância  $p = 0,024$ , enquanto que este índice calculado para as componentes de alta frequência ( $d2$  e  $d1$ ) apresentaram diferenças significativas com  $p$  em torno de  $0,01$ . Além disso, pode-se observar a contribuição de cada componente na variação do índice SDNN. A componente de aproximação da série  $a5$  não contribuiu com a variação do índice de VFC, isto é, o desvio padrão das componentes de frequências muito baixas não foram alteradas por causa do bloqueio parassimpático (a média de  $a5$ , por outro lado, foi significativamente muito diferente com  $p = 0$ ). Tais observações, a serem discutidas mais detalhadamente no Capítulo 6, sugerem que a análise das componentes *wavelet* da série de intervalos RR pode revelar mais informações sobre as condições patofisiológicas da atividade cardiovascular do que a análise da série original.

A Tabela 5.3 mostra o nível de significância  $p$  na comparação entre os índices de VFC do grupo *controle* e do *atenolol*. Mais uma vez, os resultados demonstraram que, em geral, as componentes *wavelet* associadas à redução da atividade simpática apresentaram um nível de significância  $p$  menor que aquele calculado para as séries originais, embora estas diferenças tenham sido discretas no estudo destes dois grupos. É ainda interessante observar como cada componente contribuiu com a variação dos índices de VFC. O índice SDNN, por exemplo, não foi estatisticamente diferente para as componentes de frequência muito baixa, mas foi influenciado inclusive pelas componentes de alta frequência. A aplicação de atenolol alterou o desvio padrão da componente  $d4$ , que está na faixa LF, mas também alterou a componente  $d1$  de alta frequência, sugerindo que a inibição dos neurotransmissores simpáticos também produziu alterações em mecanismos de modulação autonômica que operam em frequências mais altas. Maiores discussões serão apresentadas no próximo capítulo.

Conforme já foi adiantado, os resultados apresentados nas Tabelas 5.2 e 5.3 sugeriram que a utilização das componentes *wavelet* de uma série de intervalos RR pode aumentar o nível de significância dos índices de VFC utilizados neste trabalho, e, por conseguinte, aumentar eventualmente o poder de predição de problemas patofisiológicos associados à VFC.

Tabela 5.2: Índice de significância  $p$  da comparação dos índices de VFC entre o grupo *controle* e o grupo *atropina* da população de ratos. Um índice  $p$  menor (marcado) indica que a diferença é mais significativa. Nesta tabela, o código  $s$  representa as séries de intervalos RR, enquanto os demais códigos representam as componentes *wavelet*, a saber:  $a5$  – componente de aproximação (*esboço* do sinal);  $d5$  – componente de menor *detalhe*;  $d4$ ,  $d3$ ,  $d2$ ,  $d1$  – demais componentes de *detalhe*, onde  $d1$  apresenta maior nível de *detalhe*.

	<b>s</b>	<b>a5</b>	<b>d5</b>	<b>d4</b>	<b>d3</b>	<b>d2</b>	<b>d1</b>
Média	0,0	0,0√	0,56	0,34	0,7	0,85	0,19
SDNN	0,024	0,24	0,014√	0,092	0,044	0,016√	0,011√
RMSSD	0,013	0,052	0,043	0,096	0,042	0,016	0,011√
MSD	0,016	0,054	0,051	0,089	0,038	0,016√	0,011√
Potência Total	0,046	0,96	0,2	0,16	0,072	0,036√	0,025√
Potência LF	0,73	0,93	0,21	0,13	0,2	0,31	0,14
Potência HF	0,035	0,071	0,19	0,15	0,29	0,037	0,031√

Tabela 5.3: Índice de significância  $p$  da comparação dos índices de VFC entre o grupo *controle* e o grupo *atenolol* da população de ratos. Um índice  $p$  menor (marcado) indica que a diferença é mais significativa. Nesta tabela, o código  $s$  representa as séries de intervalos RR, enquanto os demais códigos representam as componentes *wavelet*, a saber:  $a5$  - componente de aproximação (*esboço* do sinal);  $d5$  - componente de menor *detalhe*;  $d4$ ,  $d3$ ,  $d2$ ,  $d1$  - demais componentes de *detalhe*, onde  $d1$  apresenta maior nível de *detalhe*.

	<b>s</b>	<b>a5</b>	<b>d5</b>	<b>d4</b>	<b>d3</b>	<b>d2</b>	<b>d1</b>
Média	0,18	0,17	0,26	0,39	0,92	0,49	0,66
SDNN	0,026	0,45	0,5	0,027	0,15	0,13	0,024√
RMSSD	0,029	0,89	0,24	0,022√	0,15	0,18	0,027√
MSD	0,019	0,83	0,15	0,015√	0,13	0,17	0,025
Potência Total	0,11	0,51	0,17	0,13	0,28	0,2	0,046√
Potência LF	0,40	0,58	0,38	0,35	0,21	0,83	0,84
Potência HF	0,082	0,87	0,21	0,12	0,33	0,22	0,13

### 5.3.3 Teste de Determinismo

O teste de determinismo foi aplicado às séries de intervalos RR de curta duração (64s) de ratos e às suas respectivas componentes *wavelet*. A Tabela 5.4 mostra o percentual de séries determinísticas (*padrão 1*), não-determinísticas (*padrão 2*) e não-estacionárias (*padrão 3*) para os 5 grupos do protocolo experimental. Os percentuais apresentados corroboram os resultados já observados anteriormente: existe evidência de determinismo nas séries de controle e o mesmo se reduz nas séries obtidas do bloqueio autonômico farmacológico. De uma maneira geral, esta tendência foi observada nas componentes *wavelet* associadas às principais faixas de frequência, mas alguns resultados discrepantes ocorreram. Fica claro que a componente de aproximação *a5* apresentou alto índice de determinismo (em torno de 70%), provavelmente explicado pelas pequenas flutuações observadas, enquanto a componente de maior *detalhe d1* foi muito pouco determinística (em torno de 13%). Entre as demais componentes, observa-se a tendência de redução do determinismo com o bloqueio autonômico farmacológico: por exemplo, a componente *d2* associada à faixa de frequência de 1,2Hz foi menos determinística com a aplicação de atropina, e a componente *d4* associada à faixa de frequência de 0,1Hz foi também menos determinística com a aplicação de atenolol. O bloqueio autonômico duplo gerou resultados não explicados em *d4* – o determinismo aumentou, chegando a 100%. As componentes *d5* e *d3* apresentaram resultados oscilatórios.

As Figuras 5.18 e 5.19 mostram duas séries de intervalos RR do banco de dados de curta duração de ratos e as respectivas componentes *wavelet* para os casos em que há presença e ausência de determinismo, respectivamente.

## 5.4 Evolução do Determinismo na Série de Morte Súbita

Os resultados apresentados nesta seção comparam o componente determinístico presente na dinâmica da série de morte súbita com o determinismo presente em 11 séries de controle.

Inicialmente, a tabela 5.5 lista o percentual de janelas determinísticas, não-determinísticas e supostamente não-estacionárias em cada uma das séries observadas. Ela também mostra os percentuais de janelas determinísticas e não-determinísticas quando as janelas não-estacionárias são excluídas da análise. Pode-se observar que a seção A da série de morte súbita apresentou um percentual de determinismo ligeiramente menor que os percentuais das séries de controle, mas ele está próximo da média destas últimas (um desvio

Tabela 5.4: Percentual de séries determinísticas (**D**), não-determinísticas (**ND**) e não-estacionárias (**NE**) do banco de dados de curta duração para ratos (*s*) e respectivas componentes *wavelet* *a5*, *d5*, *d4*, *d3*, *d2* e *d1*. As séries foram classificadas de acordo com os padrões do teste de determinismo: *Padrão 1* – sugere a presença de determinismo nos dados (o índice RMSE dos dados é menor que o índice RMSE médio das respectivas *surrogates*); *Padrão 2* – sugere aleatoriedade nos dados (o desempenho de predição das séries reais é similar ao desempenho médio de predição das *surrogates*); *Padrão 3* – sugere não-estacionariedade. A coluna *Sugere Determinismo* não inclui as séries que se enquadraram no *padrão 3*.

Grupo	Componente	D	ND	NE	Sugere Determinismo
1. Controle	s	64%	18%	18%	78%
	a5	91%	0%	9%	100%
	d5	73%	27%	0%	73%
	d4	64%	18%	18%	78%
	d3	18%	18%	64%	22%
	d2	55%	36%	9%	60%
	d1	18%	64%	18%	22%
2. Atropina	s	20%	40%	40%	33%
	a5	60%	0%	40%	60%
	d5	20%	60%	20%	25%
	d4	60%	20%	20%	75%
	d3	40%	40%	20%	50%
	d2	20%	20%	60%	50%
	d1	0%	80%	20%	0%
3. Atenolol	s	33%	33%	34%	50%
	a5	50%	0%	50%	100%
	d5	50%	17%	33%	75%
	d4	33%	33%	34%	50%
	d3	17%	50%	33%	25%
	d2	33%	33%	34%	50%
	d1	17%	67%	16%	20%
4. Atropina + Atenolol	s	20%	40%	40%	33%
	a5	80%	0%	20%	100%
	d5	20%	40%	40%	33%
	d4	60%	0%	40%	100%
	d3	40%	20%	40%	67%
	d2	20%	60%	20%	25%
	d1	20%	60%	20%	25%
5. Atenolol + Atropina	s	17%	67%	16%	20%
	a5	83%	0%	17%	100%
	d5	50%	33%	17%	60%
	d4	33%	50%	17%	40%
	d3	0%	67%	33%	0%
	d2	17%	67%	16%	20%
	d1	0%	100%	0%	0%

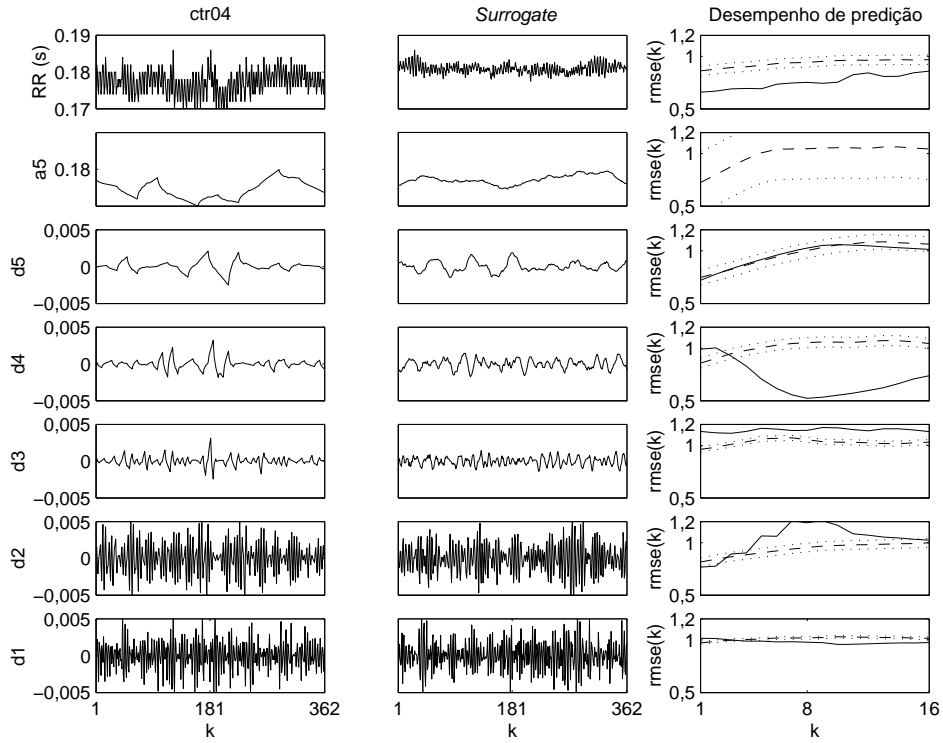


Figura 5.18: Esta figura mostra os resultados da aplicação do teste de determinismo em uma série de intervalos RR do rato 4 e em suas respectivas componentes *wavelet*  $a_5$ ,  $d_5$ ,  $d_4$ ,  $d_3$ ,  $d_2$  e  $d_1$ . A classificação das séries foi realizada conforme padrões definidos para o teste de determinismo: *Padrão 1* – sugere a presença de determinismo nos dados, pois o índice RMSE da série original é menor que o índice RMSE médio das *surrogates*); *Padrão 2* – o desempenho de predição da série original é similar ao desempenho médio de predição das *surrogates*, e neste caso a hipótese de aleatoriedade na VFC não pode ser rejeitada; *Padrão 3* – sugere não-estacionariedade, já que a curva RMSE da série original se torna errática.



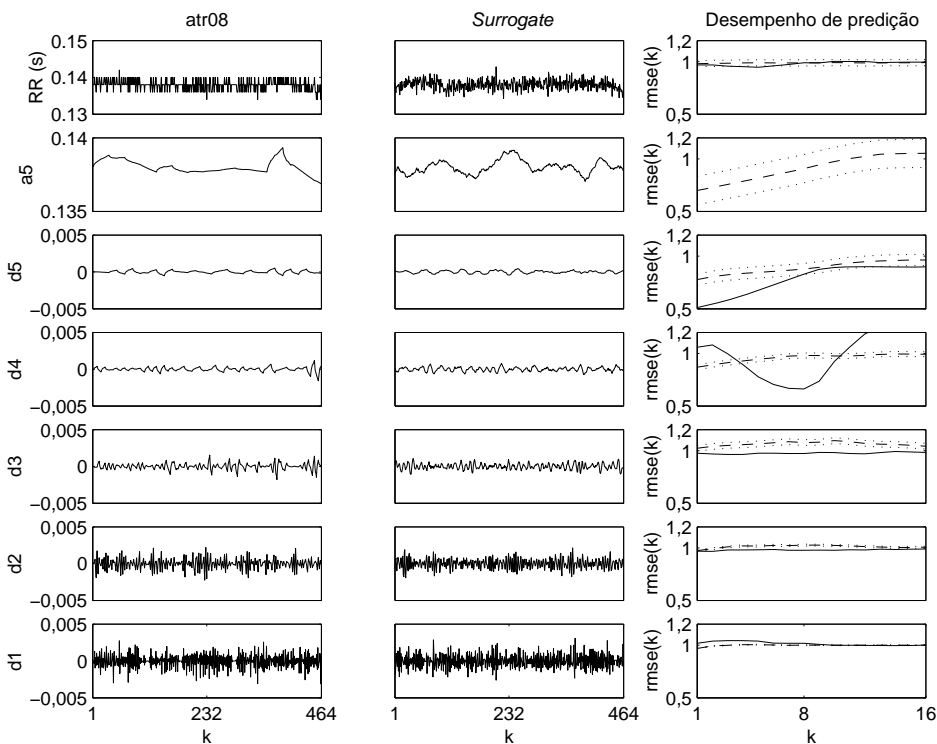


Figura 5.19: Esta figura mostra os resultados da aplicação do teste de determinismo em uma série de intervalos RR do rato 8 e em suas componentes *wavelet*  $a_5$ ,  $d_5$ ,  $d_4$ ,  $d_3$ ,  $d_2$  e  $d_1$ . Na maioria dos casos, as séries se enquadraram no *padrão 2*, isto é, o desempenho similar entre a predição da série original e das *surrogates* sugere ausência de determinismo. O gráfico de desempenho de predição apresenta uma linha sólida que representa a curva RMSE para a série sob análise, enquanto as linhas pontilhadas definem um intervalo de 2 desvios padrões em torno do RMSE médio das *surrogates*.

padrão). Vale lembrar que a seção A apresenta ritmo cardíaco aparentemente normal, com raras ectopias. Por outro lado, a seção B, que começa a pouco menos de duas horas do evento fatal, apresenta um índice de determinismo significativamente inferior à média das séries de controle. A tabela mostra também que a redução do determinismo na seção B (passou de 59% na seção A para 38%) foi, de certa forma, trocada por um aumento de janelas não-estacionárias.

Tabela 5.5: As três primeiras colunas desta tabela apresentam o percentual de janelas determinísticas (**D**), não-determinísticas (**ND**) e supostamente não-estacionárias (**NE**) das seções A e B da série de morte súbita e das séries de controle. As duas últimas colunas apresentam o percentual de janelas determinísticas e não-determinísticas quando as janelas não-estacionárias não participam da análise.

Série	Todas as Janelas			Janelas Estacionárias	
	D%	ND%	NE%	D%	ND%
<b>Morte Súbita</b>					
Seção A	59	32	9	65	35
Seção B	38	33	29	53	47
<b>Controle</b>					
CTRL1a	50	13	37	79	21
CTRL1b	51	18	31	74	26
CTRL1c	51	21	28	70	30
CTRL2a	49	8	43	86	14
CTRL2b	53	14	33	80	20
CTRL2c	48	17	35	74	26
CTRL3	38	23	39	62	38
CTRL4	35	14	41	70	30
CTRL5	58	20	22	74	26
CTRL6	36	24	40	60	40
CTRL7	48	17	35	74	26
Média	47	17	33	73	27
Desvio	7	5	7	8	8

A tabela 5.5 apresentou uma visão macroscópica do grau de determinismo na dinâmica das séries em estudo. Para a observação de maiores detalhes, a Figura 5.20 mostra gráficos de barras que indicam a classificação de cada janela das séries de intervalos RR: amplitude 1 para janela determinística, amplitude  $-1$  para janela não-determinística, e amplitude zero para janela

supostamente não-estacionária. A inspeção visual destes gráficos sugere que a distribuição de janelas determinísticas ocorre de maneira uniforme ao longo das séries de controle, enquanto o grau de determinismo evolui de maneira decrescente ao longo da série de morte súbita, com destacada redução na seção B.

Uma outra forma de visualizar a evolução do determinismo ao longo da série de morte súbita e das séries de controle foi submeter as curvas dos gráficos de barras apresentados na Figura 5.20 a um filtro de média móvel de ordem 4. Assim, por exemplo, uma seqüência determinismo (D) – determinismo (D) – não-estacionário (NE) – não-determinismo (ND) fica com grau 0,25 de determinismo, outra seqüência D–D–ND–ND fica com grau 0 de determinismo, e assim por diante para outras combinações. Com este filtro, o determinismo passou a ser graduado com 9 valores possíveis, ao invés de apenas 3, e as janelas supostamente não estacionárias, que não trazem informação sobre a dinâmica (elas podem ou não ter determinismo), passaram a contribuir na redução do grau de determinismo de cada janela, isto é, na redução do conhecimento sobre a dinâmica. A ordem do filtro de média móvel foi escolhida para minimizar o número de janelas com grau de determinismo zero. Valores maiores que 4 poderiam ser usados, mas o gráfico de barras começa a se tornar muito amortecido. Os resultados são apresentados na Figura 5.21

Para quantificar a tendência de evolução do determinismo nas séries de morte súbita e nas séries de controle, definiu-se no Capítulo 4 um índice como sendo a inclinação de uma reta obtida por meio de interpolação polinomial de grau unitário do gráfico de barras mostrado na Figura 5.20, excluindo-se as janelas não-estacionárias (como a dinâmica das janelas não-estacionárias não é conhecida, elas não podem ser consideradas no cálculo da tendência). A Figura 5.22 mostra a classificação das janelas determinísticas e não-determinísticas das seções A e B da série de morte súbita, com a superposição da reta de tendência de evolução do determinismo. A observação visual da reta sugere uma tendência de redução do determinismo ao longo da série de morte súbita, com maior grau nas duas últimas horas antes do óbito (seção B).

Da mesma forma, a Figura 5.23 mostra o gráfico de barras das janelas determinísticas e não-determinísticas das séries de controle, juntamente com a reta de tendência do determinismo.

As retas de tendência também foram determinadas para os gráficos de barras mostrados na Figura 5.21, já que as janelas não-estacionárias foram, de certa forma, incorporadas nas janelas vizinhas por meio da filtragem de média móvel. Os valores das inclinações das retas mostradas nas Figuras 5.22

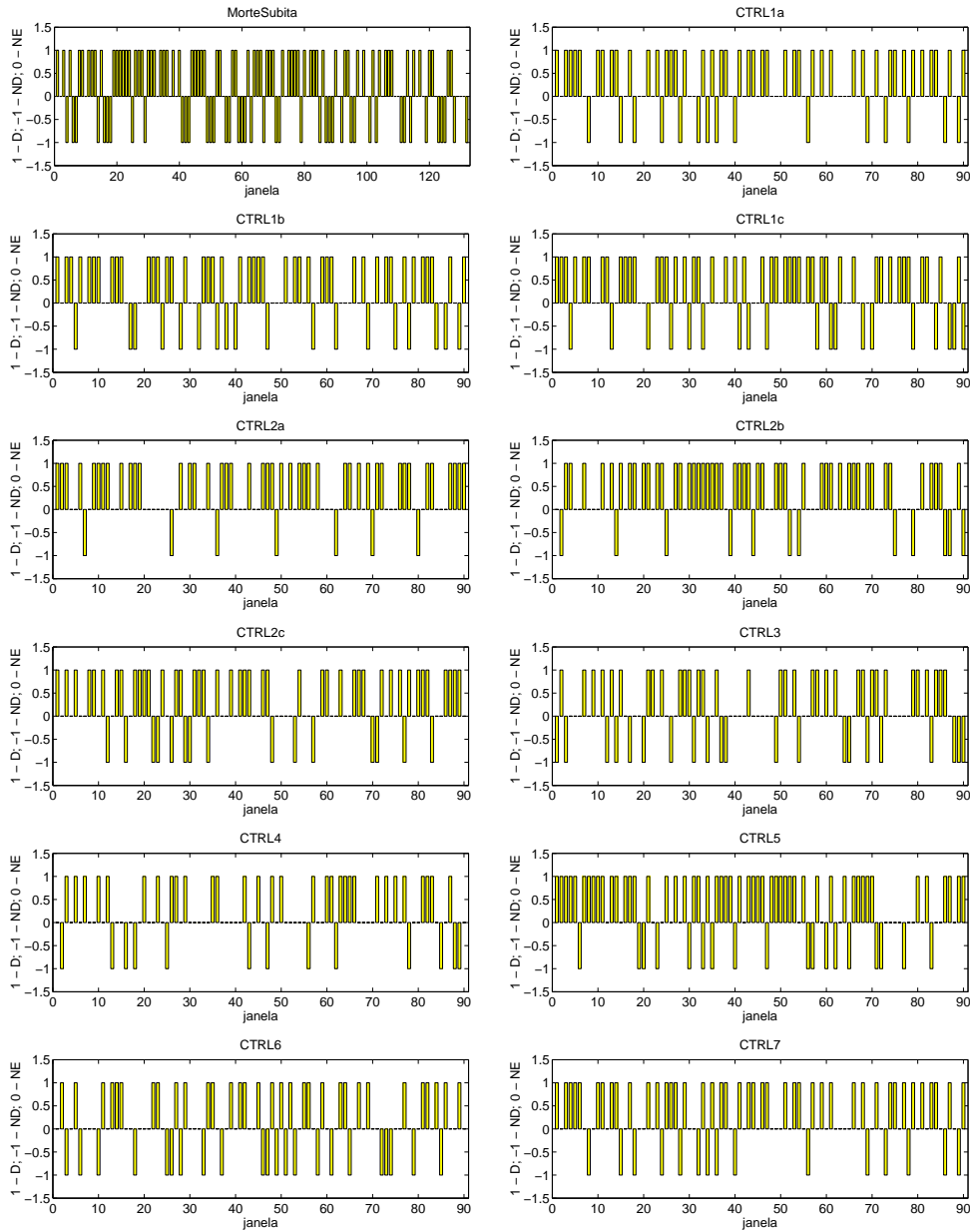


Figura 5.20: Classificação da dinâmica presente ao longo das janelas das séries de intervalos RR de morte súbita e de controle: amplitude 1 para janela determinística, amplitude -1 para janela não-determinística e amplitude zero para janela supostamente não-estacionária.

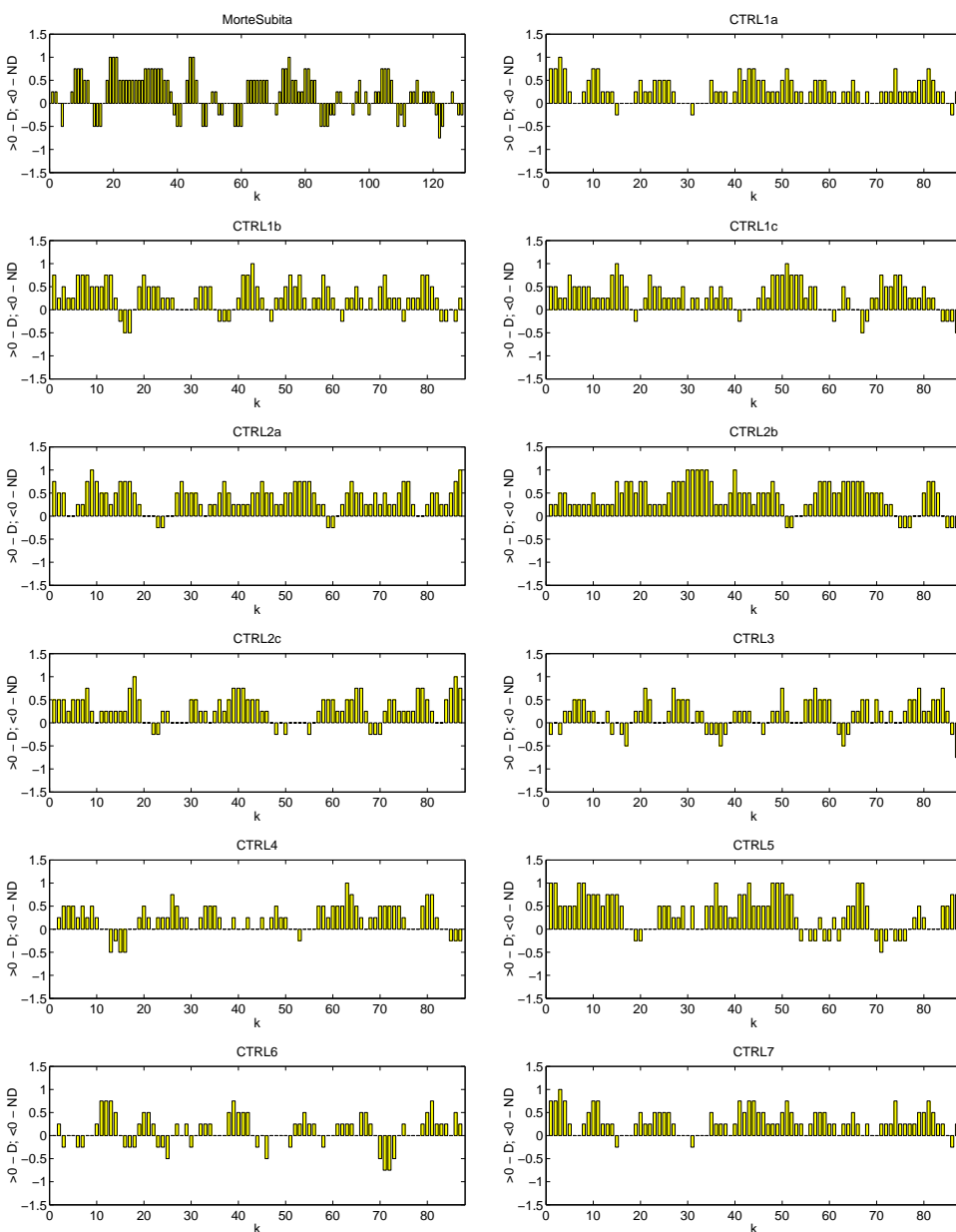


Figura 5.21: Classificação da dinâmica presente ao longo das janelas das séries de intervalos RR de morte súbita e de controle após filtragem de média móvel de ordem 4 dos pulsos nos gráficos de barras mostrados na Figura 5.20: amplitude positiva para janela determinística e amplitude negativa para janela não-determinística. A amplitude zero deve indicar, neste caso, um desconhecimento da dinâmica, mas assume-se que ela não é determinística.

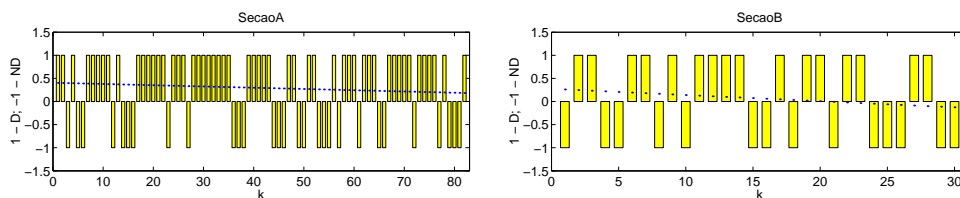


Figura 5.22: Classificação da dinâmica presente ao longo das janelas de intervalos RR de 5min das seções A e B da série de morte súbita: amplitude 1 para janela determinística e amplitude -1 para janela não-determinística. As janelas não-estacionárias foram excluídas. A reta pontilhada superposta aos gráficos de barras mostra a tendência de evolução do determinismo ao longo das séries.

e 5.23 e aqueles calculados para os gráficos da Figura 5.21 são mostrados na Tabela 5.6. Os resultados da comparação estatística (teste  $t$ ) entre os índices das séries de controle e os índices das seções A e B da série de morte súbita são apresentados na Figura 5.24. Pode-se verificar que a tendência média de evolução do determinismo nas séries de controle é estatisticamente igual à tendência de evolução da seção A da série de morte súbita (seção com raras ectopias e aparente normalidade). Por outro lado, esta tendência é significativamente diferente ( $p < 0,05$ ) da tendência de evolução da dinâmica determinística na seção B da série de morte súbita. Para este estudo de caso, os resultados sugerem que o grau de determinismo decai mais rapidamente num quadro de arritmia cardiovascular que evolui para um evento fatal.

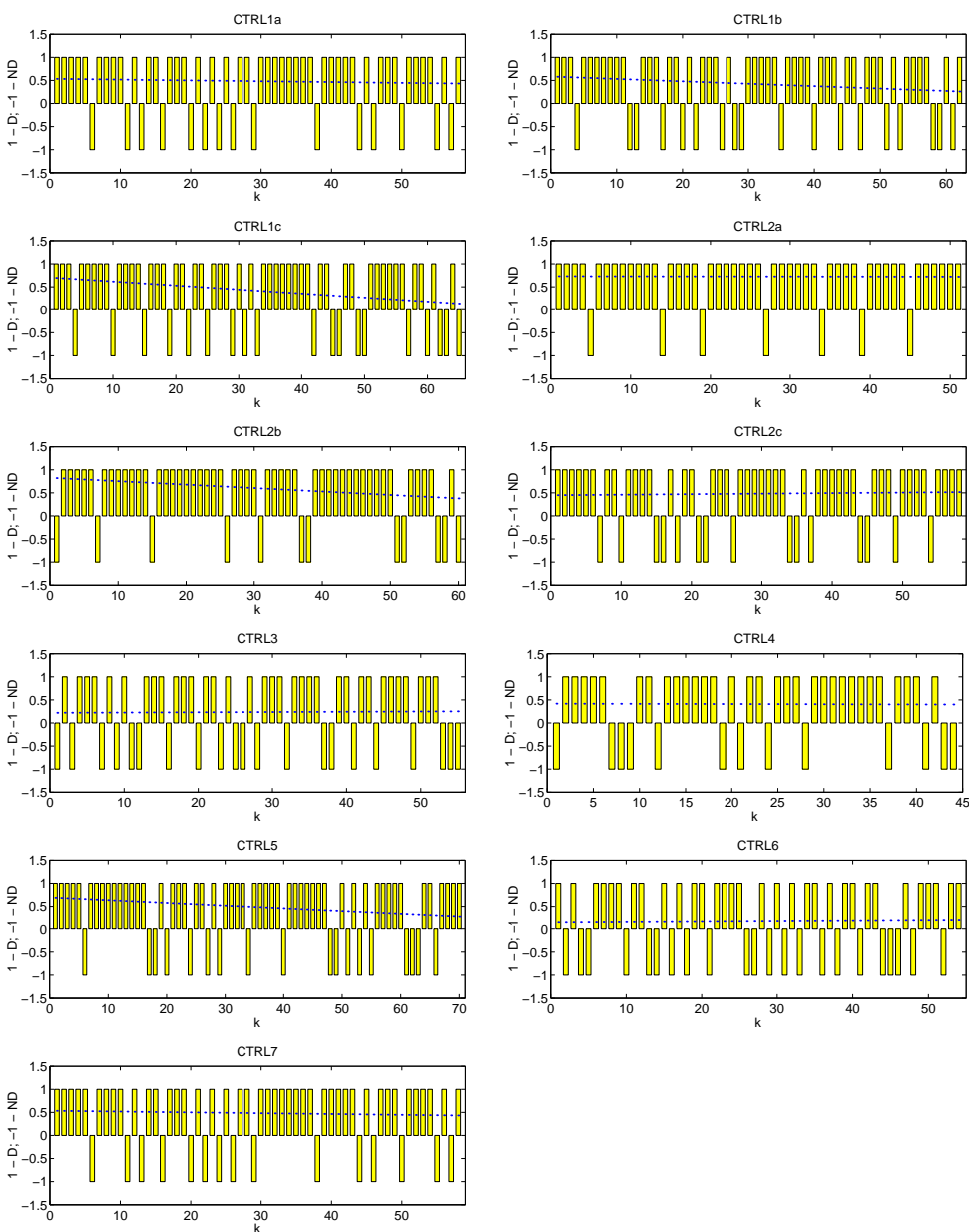


Figura 5.23: Classificação da dinâmica presente ao longo das janelas de intervalos RR de 2,5min das séries de controle de duração equivalente à da série de morte súbita: amplitude 1 para janela determinística e amplitude -1 para janela não-determinística. As janelas não-estacionárias foram excluídas. A reta pontilhada mostra a tendência de evolução do determinismo.

Tabela 5.6: Esta tabela mostra os índices de evolução do determinismo das seções A e B da série de morte súbita e das séries de controle para os gráficos de classificação da dinâmica mostrados nas Figuras 5.22 e 5.23 (tomam-se apenas janelas estacionárias). Estes índices também foram determinados para os gráficos da Figura 5.21 (utiliza-se filtragem de média móvel). Os índices são calculados como a inclinação da reta que interpola os gráficos de barras mostrados nestas figuras.

Série	Com Janelas Estacionárias	Com Filtragem Média Móvel
<b>Morte Súbita</b>		
Seção A	-0,0027	-0,0017
Seção B	-0,0133	-0,0078
<b>Controle</b>		
CTRL1a	-0,0018	-0,0011
CTRL1b	-0,0052	-0,0022
CTRL1c	-0,0087	-0,0034
CTRL2a	-0,0002	0,0002
CTRL2b	-0,0074	-0,0032
CTRL2c	0,0012	0,0005
CTRL3	0,0006	0,0016
CTRL4	-0,0004	0,0012
CTRL5	-0,0059	-0,0053
CTRL6	0,0009	0,0003
CTRL7	-0,0018	-0,0011
Média	-0,0026	-0,0011
SEM	0,0011	0,0007

SEM (*Standard Error Mean*) - erro padrão da média



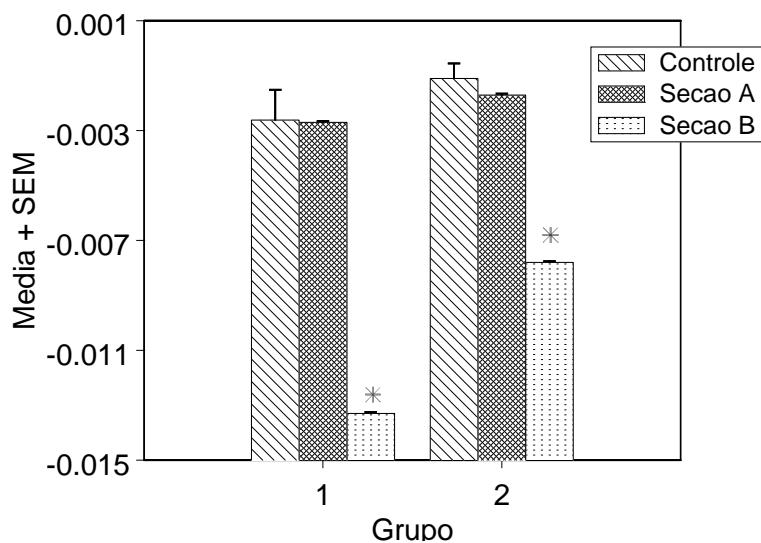


Figura 5.24: Média e erro padrão da média (SEM - *Standard Error Mean*) dos índices de evolução do determinismo das seções A e B da série de morte súbita e das séries de controle. O grupo 1 refere-se aos índices calculados a partir de janelas estacionárias (determinísticas e não-determinísticas - Figuras 5.22 e 5.23), e o grupo 2 refere-se aos índices calculados a partir dos gráficos de barras com filtragem de média móvel (Figura 5.21). Não foram observadas diferenças significativas entre a tendência de evolução do determinismo da seção A da série de morte súbita e a tendência média das séries de controle, enquanto esta última foi significativamente diferente da tendência da seção B da série de morte súbita ( $*p < 0,05$ ).

## Capítulo 6

# Discussão

### 6.1 Método para Investigação de Determinismo

Uma das contribuições deste trabalho foi o desenvolvimento de uma nova metodologia para a investigação de determinismo em séries temporais (Gomes et al., 2000, 1999a). Existem alguns métodos que se destacam na literatura, mas uma das dificuldades na aplicação destes na engenharia biomédica está no requisito de estacionariedade. As principais técnicas para detecção de determinismo exigem um grande número de observações do processo que se está analisando. Na situação mais favorável, este número chega a poucos milhares de observações. Os sinais biológicos com esta duração usualmente já são não-estacionários. Como será discutido a seguir, o método proposto neste trabalho é bastante adequado à solução deste problema.

Uma das técnicas que se destaca na literatura para testar determinismo foi proposta por Kaplan e Glass (1993). Esta técnica analisa uma série temporal gerada por um sistema dinâmico de dimensão  $d$ ,  $f(\cdot) : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ , imersa em um espaço de fases de dimensão  $d_e$ . O método avalia a direção de vetores tangentes às trajetórias de  $y(t)$  em pequenas caixas que cobrem o espaço  $\mathbb{R}^{d_e}$ . Teoricamente, se o sistema dinâmico é determinístico, as tangentes têm direções similares; por outro lado, se o sistema é estocástico, os vetores tangentes apresentam-se com direções aleatórias. Este resultado é válido quando a dimensão de imersão  $d_e$  define um espaço de fases topologicamente equivalente ao espaço de fases do sistema dinâmico sob análise (Takens, 1981). Quando  $d_e$  é suficientemente grande, no limite, quando o volume da caixa tende a zero, os sistemas determinísticos apresentam os vetores da trajetória perfeitamente alinhados. Na prática, esta condição não é atingida por diversas razões que são discutidas no trabalho. O método não é robusto o suficiente, e mesmo

processos estocásticos podem apresentar trajetórias pontuais que são paralelas. Estas dificuldades levaram os autores a estender o método, introduzindo o teste de hipótese, em que a hipótese nula é definida para o processo estocástico Gaussiano. Assim, uma estatística é calculada a partir do conjunto de vetores tangentes às diversas caixas que cobrem  $\mathcal{R}^{d_e}$ , para diversos valores da dimensão  $d_e$  do espaço de fases reconstruído. Se não for encontrada nenhuma dimensão de imersão para a qual a estatística é significativamente diferente daquela calculada para o processo estocástico Gaussiano, então rejeita-se a hipótese de determinismo. Se uma diferença estatisticamente significativa for encontrada, o método sugere a presença de determinismo, não obstante o máximo que se pode dizer é que a série temporal é inconsistente com um processo estocástico Gaussiano ou com uma transformação não-linear estática de um processo Gaussiano.

A metodologia acima é similar à metodologia usada no teste de determinismo do presente trabalho, onde o uso das *surrogates* torna a hipótese nula mais específica. À medida que as *surrogates* são aleatórias, mas mantêm determinadas características da série original, a rejeição da hipótese nula sugere que alguma regra de evolução da dinâmica existia na série original, isto é, alguma regra determinística que, em última instância, poderia ser representada por algum conjunto de equações diferenciais ou de diferenças.

A necessidade de equivalência geométrica entre o espaço  $\mathcal{R}^d$  e o espaço de reconstrução  $\mathcal{R}^{d_e}$  força o uso de séries temporais longas quando  $d$  é grande. Mesmo para dimensões moderadas, algumas centenas de elementos podem ser necessários para uma análise adequada.

Kaplan e Glass (1993) aplicaram este método na busca de determinismo em uma série de intervalos RR, mas não encontraram evidência de sua presença. No entanto, eles usaram uma série temporal com 2048 elementos, equivalente a um período de 30 minutos de observação do marcapasso cardíaco. Uma série mais curta não foi utilizada por causa da exigência do teorema de Takens, já que o sinal apresentava grande complexidade. Os resultados encontrados pelos autores podem ter sido afetados pela provável presença de não-estacionariedade no sinal. Séries de intervalos RR mais curtas, como as de 5min, poderiam ser consideradas quase estacionárias (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996), mas é difícil assumir estacionariedade numa série de 30 minutos. Vale ressaltar também que, no exaustivo estudo realizado no presente trabalho, uma pequena parcela das séries de intervalos RR não rejeita a hipótese nula e se enquadra no *padrão 2*. Kaplan e Glass (1993) podem ter analisado uma série deste tipo.

A maioria dos testes de determinismo, como o proposto nesta tese, apresentam similaridades: buscam na série temporal sob análise características estruturais que a diferenciam de alguma classe relevante de processos estocásticos. Kaplan (1994) propôs um método que se diferencia destes. Ele se baseia no fato de que sistemas dinâmicos determinísticos apresentam continuidade localizada, isto é, pontos próximos tendem a ter imagens próximas, mesmo que para um pequeno conjunto de pontos. Para testar a continuidade de um mapa, consideram-se dois pontos próximos  $y_j$  e  $y_k$ , cuja distância  $\delta_{j,k} = |y_j - y_k|$ , e a distância entre as suas imagens  $\epsilon_{j,k} = |y_{j+1} - y_{k+1}|$ . A média  $\epsilon(r)$  é dada por  $\epsilon(r) \equiv \bar{\epsilon}_{j,k}$  para valores de  $j$  e  $k$  que satisfaçam  $r \leq \delta_{j,k} < r + \delta r$ , sendo que  $\delta r$  determina a região onde a média é calculada. Kaplan (1994) mostrou que  $\lim_{r+\delta r \rightarrow 0} \epsilon(r) = 0$  para sistemas dinâmicos determinísticos. O método pode ser aplicado em séries temporais relativamente curtas, mas ele não foi testado em sinais de VFC.

Outro método para testar a presença de determinismo em séries temporais e ainda verificar se tal determinismo tem atributos caóticos foi proposto por Chon et al. (1997, 2000). Eles consideram sistemas dinâmicos que têm partes determinística e estocástica, e tentam modelá-los por meio da modelagem NAR (nonlinear autoregressive)  $y_n = G[y_{n-1}, \dots, y_{n-k}]$ , sendo que  $y$  é a saída do sistema. A idéia do método é ajustar um modelo determinístico à série temporal e calcular os expoentes de Lyapunov da componente determinística do modelo. Os autores usaram diferentes sistemas dinâmicos discretos para testar seu algoritmo e os resultados obtidos foram satisfatórios, isto é, o procedimento foi capaz de detectar a presença de componente determinística com expoente característico positivo. Em geral, as séries temporais usadas tinham aproximadamente 5000 elementos. O método foi testado em sinais de VFC com 8192 elementos. O modelo NAR foi ajustado aos primeiros 4096 elementos da série de intervalos RR e a validação foi realizada com predição de um passo à frente nos demais 4096 elementos. Os expoentes de Lyapunov obtidos a partir do correspondente Jacobiano foram negativos, o que sugere que a dinâmica da VFC não apresenta traços de caos determinístico, ou seja, a componente determinística da VFC não é caótica, no sentido de que não há extrema sensibilidade às condições iniciais. O método é interessante, já que considera as componentes determinística e estocástica do sistema sob análise. A estacionariedade dos dados não foi mencionada, mas ela é exigida já que a modelagem NAR é usada. Os resultados obtidos com a série de VFC podem estar mascarados com a presença de não-estacionariedades. É de se esperar que as séries sejam não-estacionárias já que 8192 elementos foram usados.

Um trabalho que compartilha de determinadas características similares ao

teste de determinismo proposto nesta tese foi publicado por Barahona e Poon (1996). O método, que eles advogaram ser superior aos métodos descritos até então (Sugihara e May, 1990; Kennel e Isabelle, 1992; Kaplan e Glass, 1993; Kaplan, 1994), compara o poder de predição da série temporal sob análise com a respectiva *surrogate*. O modelo usado no processo de identificação do sistema dinâmico é uma versão da série de Volterra, que originou um modelo NAR de ordem  $k$  e grau de não-linearidade  $d$ , ou seja (mantendo a mesma notação dos autores),

$$\begin{aligned} y_n^{calc} &= a_0 + a_1 y_{n-1} + \dots + a_k y_{n-k} + \\ &+ a_{k+1} y_{n-1}^2 + a_{k+2} y_{n-1} y_{n-2} + \dots + a_{M-1} y_{n-k}^d \end{aligned} \quad (6.1)$$

sendo que  $M$  é a dimensão do espaço de imersão da série temporal. A predição de um passo a frente é realizada e o erro é calculado por uma equação equivalente à do índice RMSE:

$$\epsilon(k, d)^2 \equiv \frac{\sum_{n=1}^N (y_n^{calc}(k, d) - y_n)^2}{\sum_{n=1}^N (y_n - \bar{y})^2} \quad (6.2)$$

onde  $\bar{y}$  é o valor médio dos elementos da série  $y_n$ . A ordem e o grau de não-linearidade do modelo são estimados por meio do critério de Akaike (Akaike, 1974).

O teste de determinismo não-linear envolve a modelagem linear ( $d = 1$ ) e não-linear ( $d > 1$ ) da série original e suas respectivas *surrogates*. Quatro valores de erros de predição são então calculados:  $\epsilon_{orig}^{lin}$ ,  $\epsilon_{orig}^{nl}$ ,  $\epsilon_{surr}^{lin}$  e  $\epsilon_{surr}^{nl}$ . Como as *surrogates* preservam a função de autocorrelação linear da série temporal original, então, normalmente,  $\epsilon_{surr}^{lin} \approx \epsilon_{surr}^{nl}$ . A série temporal é considerada determinística quando os erros de predição  $\epsilon_{orig}^{lin}$ ,  $\epsilon_{surr}^{nl}$ , e  $\epsilon_{surr}^{lin}$  são maiores que  $\epsilon_{surr}^{nl}$ .

Os autores testaram o método com uma grande variedade de séries temporais consideradas curtas, tipicamente com 1000 elementos. Incluem-se o ruído Gaussiano colorido, um processo estocástico auto-regressivo, entre outros sistemas não-determinísticos. Para estes,  $\epsilon^{lin} \leq \epsilon^{nl}$ , e a hipótese linear não pode ser rejeitada. Esta técnica apresentou também resultados satisfatórios para sistemas dinâmicos determinísticos, incluindo sistemas discretos (mapa logístico, de Hénon, Ikeda, entre outros) e sistemas contínuos (Rössler, Duffing, Lorenz, entre outros).

Barahona e Poon (1996) aplicaram esta técnica na análise da VFC, comparando a dinâmica de pacientes normais com pacientes com insuficiência

cardíaca congestiva. É de se notar que os autores não mencionaram a exigência de estacionariedade para a aplicação de seu método. Nenhuma referência foi feita sobre a robustez do método para a análise de sinais quase estacionários ou não-estacionários. Apesar de consideradas curtas, as séries temporais utilizadas ainda são relativamente longas quando se trata de séries biológicas.

As principais diferenças entre o método de Barahona e Poon (1996) e o método proposto nesta tese são as seguintes. Inicialmente, o objetivo é diferente. Barahona e Poon (1996) procuram por indícios de não-linearidades nos dados. Com este objetivo, eles buscam ajustar modelos lineares e não-lineares aos dados e às suas respectivas *surrogates*. Se os modelos não-lineares mostram desempenho de predição superior, a hipótese dos dados serem estocásticos é rejeitada. Na proposta que se apresenta nesta tese, o objetivo é investigar a presença de determinismo nos dados, que poderia ser tanto linear quanto não-linear. A segunda diferença marcante está na definição da estrutura do modelo. O modelo utilizado por Barahona e Poon (1996) não permite escolha de estrutura. A ordem dos termos é predefinida e é sempre a mesma. Aqui, um critério de informação também é utilizado para definir o número de termos que irá compor o modelo, mas usa-se um critério (ver equação (3.18)) para ordenar os termos candidatos segundo a sua importância na explicação da dinâmica presente nos dados. Este último critério conduz a melhores modelos. Em terceiro lugar, considerando que a estrutura do modelo NARMA é cuidadosamente escolhida no método da tese, predições livres (*free-run prediction*) estáveis podem ser realizadas na maioria dos casos. Este tipo de predição é muito mais difícil de ser realizada do que a predição de um passo a frente (*one-step-ahead prediction*) usada por Barahona e Poon, mas ela é muito mais reveladora e mais adequada para o fim a que se destina neste trabalho, que é a procura de dinâmica determinística. Finalmente, a presente proposta usa um modelo auto-regressivo para se ajustar aos dados e um modelo de média móvel para se ajustar aos resíduos, de forma que  $\xi(k)$  se torna branco e a polarização dos parâmetros fica reduzida.

Outros trabalhos sugerem que o determinismo está presente no sinal de VFC (Roach e Sheldon, 1998; Suder et al., 1998; Kanters et al., 1994). Entretanto, os métodos utilizados, similares aos discutidos até aqui, testam séries temporais com pelo menos 1000 batimentos cardíacos, e o problema da estacionariedade não é discutido com a profundidade necessária.

A idéia de usar predição para obter determinadas características de uma série temporal não é nova. Sugihara e May (1990) usaram técnicas de predição para distinguir o caos determinístico do ruído (caos de alta dimensão). Casdagli (1991) usou modelos de predição para quantificar o grau de deter-

minismo e de não-linearidade em diversos grupos de sinais. Outros métodos para detecção de não-linearidades baseados em técnicas de predição podem ser encontrados em Schreiber (1999). Mais recentemente, a predição vem sendo usada em testes de determinismo em inúmeros tipos de sinais, inclusive dados fisiológicos (Cao e Mees, 2000; Govindan et al., 1998). Um característica comum na maioria dos trabalhos apresentados na literatura é que a predição usada é baseada em técnicas de predição linear localizada (Farmer e Sidorowich, 1987), que normalmente requerem longas séries temporais para a sua aplicação.

Um aspecto importante a ser considerado na investigação de determinismo introduzido neste trabalho é a hipótese nula de que a série temporal é aleatória. Testar esta hipótese é mais simples do que testar a hipótese de não-linearidade e caos determinístico, como geralmente se encontra na literatura. Os sinais de VFC são muito complexos e é bastante plausível acreditar que a hipótese nula de aleatoriedade é verdadeira na falta de alguma evidência que prove o contrário. É geralmente aceito que as *surrogates* são realizações de processos estocásticos lineares, Gaussianos e estacionários. Assim sendo, é preciso cuidado ao se testar estas *surrogates* contra as séries de intervalos RR, sabendo-se que elas são provavelmente não-lineares, não-Gaussianas e não-estacionárias.

A estatística usada para se testar a hipótese nula foi o erro de predição de modelos NARMA ajustados às séries de intervalos RR, representada pelo índice RMSE. Esta estatística não é, pelo menos em princípio, influenciada pelas prováveis características de não-linearidade e não-estacionariedade. De fato, se a série de intervalos RR for aleatória, Gaussiana ou não, o modelo NARMA não conseguirá se ajustar aos dados e, provavelmente, a melhor predição será a da média. Neste caso, a hipótese nula não será rejeitada. Por outro lado, se o índice RMSE da série de intervalos RR for melhor que o índice médio das *surrogates* (em torno da unidade), o modelo poderá ser capaz de explicar parte da dinâmica presente na série, e, portanto, poder-se-á sugerir que a série de intervalos RR apresenta certo grau de determinismo. Neste caso, a hipótese nula será provavelmente rejeitada, isto é, a idéia que a série é puramente aleatória será descartada. Nenhuma outra característica dinâmica ou classe de processos é defendida além daquilo que é objeto da hipótese nula.

A técnica de modelagem e predição NARMA funciona bem com sistemas dinâmicos lineares e não-lineares. O algoritmo procura o melhor modelo para cada série temporal sob teste, independentemente desta série ser uma *surrogate* ou a série original de intervalos RR. Foi observado que os modelos para

as *surrogates*, como esperado, possuíam mais termos lineares. Estes argumentos sugerem que a modelagem NARMA não violará, em princípio, a hipótese nula se os dados forem não-lineares.

A modelagem NARMA requer estacionariedade. Neste trabalho, procurou-se escolher séries de curta duração para reduzir as chances de sofrer os efeitos da não-estacionariedade. Os testes de estacionariedade não são infalíveis, mas, dentro do possível, buscou-se encontrar séries biológicas que fossem o mais estacionárias possível. Além disso, já foi mostrado que os modelos NARMA são capazes de fazer previsões de dados biológicos que eram geralmente não-estacionários (Aguirre et al., 1999). Considerando estes aspectos, e sabendo que a técnica de modelagem NARMA pode ser usada com um número modesto de elementos (o que amplia a margem de estacionariedade nos dados), acredita-se que o teste com as *surrogates* pode ser usado com certa segurança para testar a hipótese nula de aleatoriedade nas séries de intervalos RR.

Tendo em vista estas argumentações, considera-se que a hipótese nula de aleatoriedade nos dados pode ser testada por meio das *surrogates* e da técnica de modelagem e previsão NARMA sem violação quando os dados são não-lineares e não-Gaussianos.

Conforme algoritmo do teste de determinismo apresentado na Seção 4.5.3, são pesquisados automaticamente vários modelos NARMA com número de termos variando geralmente entre 2 e 25 e atraso máximo nos regressores podendo chegar a 10. O *melhor* modelo NARMA é escolhido de acordo com critérios de detecção de estrutura. Tal procedimento automático tem a vantagem de reduzir a intervenção humana e possibilitar o desenvolvimento de equipamentos para realização de tais testes. Entretanto, foi observado que a pesquisa e o ajuste manual de parâmetros pode fornecer um modelo melhor ajustado à série temporal. Tomando aleatoriamente algumas séries que foram classificadas automaticamente como não-determinísticas (*padrão 2*), poucas tiveram a classificação alterada para determinísticas depois do ajuste manual dos parâmetros do modelo NARMA. Não foi objetivo do trabalho analisar com rigor estes resultados e não se sabe o impacto que isto pode trazer quando da eventual implementação de um sistema automático de teste de determinismo. De toda forma, este é um objetivo de mais longo prazo. Antes da implementação de um sistema como este, com possíveis aplicações clínicas, cuidadosos estudos fisiológicos e clínicos precisariam ser realizados.

O teste de determinismo prevê a classificação das séries temporais de acordo com os *padrões 1, 2 e 3*. Na maior parte do trabalho, esta classificação foi realizada de forma subjetiva, a partir da comparação visual entre a



curva do erro de predição RMSE da série original e a curva do erro médio de predição das *surrogates*. Tal procedimento, além de consumir muito tempo, torna o critério de classificação muito exigente, isto é, a série é classificada como determinística se a curva RMSE da série original estiver bem abaixo da curva RMSE das *surrogates*. Uma estatística precisa ser definida para que a classificação possa ser realizada segundo procedimentos estatísticos bem definidos. Durante a comparação do componente determinístico entre a série de intervalos RR original e as séries pré-processadas, a estatística usada foi calculada como a área entre a curva RMSE da série e a curva do RMSE médio das *surrogates*. Esta estatística precisa ser melhor avaliada, ou outras estatísticas precisariam ser definidas, para que o teste de determinismo possa ter um critério de classificação automático.

As *surrogates* usadas neste trabalho foram escolhidas por causa de sua popularidade, simplicidade do algoritmo e de sua capacidade de gerar, em princípio, uma hipótese nula adequada ao teste de determinismo (Kaplan e Glass, 1993; Schreiber e Schmitz, 1996; Barahona e Poon, 1996; Govindan et al., 1998; Schreiber e Schmitz, 2000). Nenhuma informação *a priori* tornou-se disponível para justificar o uso de outras *surrogates* ou o projeto de *surrogates* específicas para os sinais de VFC. Em um artigo estudado, uma *surrogate* foi desenvolvida em função do sinal analisado. Kaplan e Glass (1993) projetaram uma *surrogate* para estudar um sistema sabendo-se da forte evidência de característica *dente-de-serra* dos sinais envolvidos. Possivelmente, *surrogates* dedicadas aos sinais de VFC poderiam aumentar o poder de discriminação da hipótese nula, entretanto mais investigação seria necessária para estabelecer tal requisito.

As *surrogates* Gaussianas são ditas realizações de um processo Gaussiano linear com a mesma densidade de potência espectral da série original (Theiler et al., 1992). Schreiber e Schmitz (1996) mostraram que, na prática, tais *surrogates* geralmente não têm distribuição Gaussiana, e a densidade de potência espectral é ligeiramente diferente da densidade do sinal original. Em testes típicos de não-linearidade, os resultados podem ser mascarados por causa destas discrepâncias. De fato, estas características foram observadas nas *surrogates* geradas no presente trabalho. No entanto, isto não foi uma preocupação, já que a hipótese nula não pressupõe nada além da aleatoriedade, conforme já foi discutido acima.

O número de *surrogates* tem um papel importante no poder de discriminação do teste. Schreiber e Schmitz (2000) sugerem que sejam geradas pelo menos  $M = \frac{1}{\beta} - 1$  *surrogates*, sendo que  $\beta$  é a probabilidade de rejeição falsa. Para um valor típico de  $\beta = 0,05$ , são necessárias 19 *surrogates*. O valor 32

usado neste trabalho satisfaz plenamente tal requisito, e se mostrou adequado no teste de validação do método de investigação de determinismo.

O teste de determinismo consome um tempo de processamento considerável para cada série de curta duração e suas 32 *surrogates* (em torno de 20min em um computador Pentium II 333MHz). Como o desempenho de predição médio das *surrogates* mantém-se normalmente em torno de um valor  $RMSE = 1$ , especula-se se o teste não poderia ser aplicado apenas à série original. Tal alteração do algoritmo seria necessária para viabilizar a utilização do teste em tempo real, mas estudos adicionais precisam ser conduzidos para avaliar esta possibilidade.

## 6.2 Teste de Determinismo em Sinais de VFC

A aplicação do teste de determinismo nos sinais de variabilidade da frequência cardíaca veio contribuir para reforçar a hipótese de que uma componente determinística está presente na dinâmica dos processos fisiológicos associados ao marcapasso cardíaco. Conforme alguns exemplos sumariamente discutidos acima, a literatura vem mostrando evidências da presença de determinismo no sistema cardiovascular e na variabilidade da frequência cardíaca (Wagner e Persson, 1998; Dabire et al., 1998; Roach e Sheldon, 1998; Suder et al., 1998; Barahona e Poon, 1996; Hagerman et al., 1996; Kanter et al., 1994; Mansier et al., 1996; Kaplan e Goldberger, 1991). Trabalhando com séries temporais com uma média de 300 elementos apenas, o método apresentado neste trabalho demonstrou evidência de determinismo nas séries de intervalos RR de ratos e de humanos. Tais séries podem não ser plenamente estacionárias, apesar de terem passado por testes de estacionariedade, mas pode-se considerá-las plenamente compatíveis com a metodologia utilizada. O teste de determinismo em si forneceu uma indicação para aqueles casos em que a série foi eventualmente não-estacionária (*padrão 3*). Além disso, o método não assume a presença de caos determinístico e nem utiliza estatísticas que derivam desta teoria para testar a dinâmica. Buscou-se apenas testar a hipótese nula de aleatoriedade das séries de intervalos RR, que é bastante plausível tendo em vista a complexidade destes sinais.

Havendo maior evidência da presença de determinismo na VFC, pode-se sustentar a aplicação das técnicas de análise de sinais derivadas de sistemas dinâmicos não-lineares na elucidação de novas informações sobre a interrelação entre o sistema cardiovascular e os sistemas de regulação associados, e na determinação de novos índices que possam ter aplicações em estudos fisiológicos e clínicos.

A redução do determinismo ocorrida devido ao bloqueio autonômico farmacológico tem sido observada na literatura. De fato, Mansier et al. (1996) observaram uma redução na predictibilidade da VFC com preditores lineares, após injeção de atropina em ratos. Eles também observaram um aumento na dimensão de correlação, independentemente do valor da dimensão de imersão, o que sugere um aumento da complexidade da dinâmica associada ao sinal de VFC. Entretanto, existem resultados controversos. Dabire et al. (1998) mostraram que o determinismo estimado através de gráficos de recorrência (Casdagli, 1997) aumentou com o bloqueio autonômico através de atropina em ratos. Hagerman et al. (1996) também mostraram que a predictibilidade de sinais de VFC aumentou depois de bloqueio autonômico com a aplicação de propranolol e atropina e com o exercício em bicicleta ergométrica.

Outra observação que se faz diante dos resultados obtidos nesta tese é que o bloqueio autonômico modula o grau de determinismo, mas aparentemente não o elimina. A provável redução de determinismo sob efeito de bloqueadores autonômicos farmacológicos pode ter implicações fisiológicas importantes. No entanto, mais investigação é necessária para elucidar os complexos mecanismos de interrelação das diversas variáveis envolvidas na atividade cardíaca.

### 6.3 Pré-processamento da VFC

As técnicas de pré-processamento dos sinais de VFC propiciam a geração de sinais equivalentes com intervalos de amostragem uniforme (Berger et al., 1986; Guimarães e Santos, 1998). A finalidade destes métodos é possibilitar o uso da transformada de Fourier na análise espectral da VFC. Desta forma, a densidade de potência espectral (PSD) dos sinais pré-processados é similar à PSD da série de intervalos RR original. É de se esperar, então, que os índices de VFC do domínio da frequência não apresentem diferenças significativas quando calculados para os sinais originais ou quando calculados para os sinais pré-processados. De fato, os resultados apresentados neste trabalho estão coerentes com a literatura.

A contribuição deste trabalho está na avaliação de outros índices de VFC obtidos a partir de sinais pré-processados. Não se conhece na literatura os efeitos que o pré-processamento pode gerar, principalmente, nos índices não-lineares, que prometem ser promissores no estudo da variabilidade da frequência cardíaca.

As técnicas de pré-processamento utilizadas neste trabalho, baseadas na interpolação polinomial e na convolução com janela retangular, são muito populares na literatura (veja Guimarães e Santos (1998) para uma revisão

deste assunto). Diferentes índices de VFC foram calculados para as séries de intervalos RR e para as séries pré-processadas por estes métodos. Os índices clássicos do domínio do tempo foram utilizados, bem como índices mais modernos, como aqueles derivados do método DFA (*Detrended Flunctuation Analysis*) (Peng et al., 1995) e da entropia aproximada (Pincus, 1991; Pincus e Goldberger, 1994), e do método de investigação de determinismo introduzido neste trabalho.

No domínio do tempo, os índices clássicos SDNN, SDANN, RMSSD e pNN50 foram calculados para as séries de intervalos RR. Índices equivalentes foram calculados para as séries pré-processadas. Não se atribuiu as denominações acima para os índices dos sinais pré-processados, pois definições recentes da Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) atribuem estes índices a intervalos RR normais (NN – *Normal-to-Normal RR intervals*). Os resultados mostraram que a técnica de interpolação polinomial cúbica não alterou significativamente nenhum destes índices ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, a técnica de convolução alterou o índice RMSSD. Tal resultado já era esperado, conforme foi explicado no Capítulo 5.

Com relação aos índices não-lineares, ainda não existe uma padronização quanto à sua definição. Normalmente, estes índices são calculados a partir das séries de intervalos RR normais. Mas, para efeito de recomendação, é importante saber se o pré-processamento afeta tais números. Mais uma vez, a interpolação polinomial cúbica não afetou significativamente os índices não-lineares e o componente determinístico presente nos sinais de VFC, enquanto que o pré-processamento pela convolução afetou a maioria dos índices.

Estas diferenças podem ser atribuídas às frequências de amostragem envolvidas. O intervalo de amostragem das séries pré-processadas pela interpolação polinomial está próximo do intervalo RR médio dos sinais de VFC; estes sinais são apenas suavizados pela técnica (filtragem do erro de quantização) sem sofrer grandes alterações do ponto de vista morfológico e fisiológico. Comparado com este método, a técnica de pré-processamento pela convolução com janela retangular torna os intervalos entre as amostras da série 4 vezes menor. Do ponto de vista morfológico, as séries se parecem, mas contém 4 vezes mais elementos; do ponto de vista fisiológico, a duração média dos intervalos fica longe do intervalo RR médio das séries originais. Esta elevada frequência de amostragem pode afetar o desempenho da modelagem NARMA e, conseqüentemente, do teste de determinismo. Quando a frequência de amostragem é alta, as amostras podem ficar fortemente correlacionadas, causando problemas como mal condicionamento da matriz de regressores

e dificuldades na determinação da estrutura do modelo (Billings e Aguirre, 1995). A decimação da série pré-processada poderia resolver este problema, mas a técnica de convolução com janela retangular não prevê este procedimento. Algumas séries pré-processadas pela convolução se enquadraram como não-determinísticas ou não-estacionárias, enquanto que as séries originais e as pré-processadas pela interpolação polinomial foram determinísticas.

Diante deste resultados, recomenda-se que, quando necessário, o método de interpolação polinomial seja usado, preterindo-se o método de convolução com janela retangular.

## 6.4 Decomposição pela Transformada *Wavelet*

As séries de intervalos RR foram decompostas em 5 componentes de *detalhes* e uma componente de aproximação. Estas componentes *wavelet* apresentaram correlação com diferentes faixas de frequência do sinal de VFC e ritmos associados a fenômenos fisiológicos. A densidade de potência espectral e os índices de VFC do domínio da frequência destas componentes apresentaram-se consistentes com a faixa de frequência ocupada por cada componente *wavelet*. Por exemplo, a componente *d2* esteve predominantemente associada à faixa de frequências altas (HF) do sinal de VFC, compreendida entre 0,4 e 1,2Hz nos ratos, correspondente à frequência respiratória e, de forma marcante, ao tônus vagal. A faixa contida no intervalo entre 0,04 e 0,15Hz, denominada de baixa frequência (LF), esteve associada predominantemente à componente *d4*, refletindo contribuições dos principais ramos do sistema nervoso autônomo, com ênfase no simpático. A componente de aproximação *a5* associou-se à faixa de frequências muito baixas (VLF), que cobre frequências menores que 0,04Hz, e que tem sua origem nos ritmos de longa duração, provavelmente derivados do sistema renina-angiotensina e de outros fatores humorais. A informação contida nesta faixa não é relevante neste caso, já que a série de VFC é curta (64s para ratos).

Os índices do domínio do tempo também foram calculados para as componentes *wavelet*. Neste caso, índices equivalentes foram considerados, já que as componentes *wavelet* não apresentam intervalos RR normais, e sim, conteúdo de informação associado a diferentes mecanismos de controle fisiológico. Os índices calculados para as componentes discutidas acima apresentaram-se muito significativos, e em alguns casos, com um nível de significância maior que aqueles calculados para a série original.

Estes resultados sugerem que as informações contidas nas componentes *wavelet* podem ser usadas no estudo dos fenômenos patofisiológicos associados

à variabilidade da frequência cardíaca, e que os índices de VFC associados a estas componentes podem ter um papel mais significativo do que os índices calculados para a série completa. Desta forma, a continuação deste estudo é recomendada.

Os testes de determinismo realizados nas componentes *wavelet* corroboraram os resultados dos testes realizados nas séries completas. O determinismo esteve também presente nas componentes das séries de intervalos RR e o mesmo se reduziu nas séries obtidas pelo bloqueio autonômico farmacológico. De uma maneira geral, esta tendência foi observada nas componentes *wavelet* associadas às principais faixas de frequência. A componente de aproximação *a5* apresentou o maior índice de determinismo (em torno de 70%). Esta componente, associada a ritmos biológicos de longa duração, é muito curta para exprimir muita informação sobre a dinâmica da variabilidade da frequência cardíaca. De toda forma, como ela não é complexa e evolui de forma bastante suave, a identificação de um bom modelo NARMA é facilitada, possibilitando uma boa predição dos dados. A componente de maior detalhe *d1* foi muito pouco determinística (em torno de 13%). Esta componente parece não conter muita informação sobre a dinâmica contida na VFC e pode ser predominantemente aleatória, como sugerem os resultados. Entre as demais componentes, observa-se a tendência de redução do determinismo com o bloqueio autonômico farmacológico: por exemplo, a componente *d2* associada à faixa de frequência de 1,2Hz foi menos determinística com a aplicação de atropina, e a componente *d4* associada à faixa de frequência de 0,1Hz foi também menos determinística com a aplicação de atenolol. O bloqueio autonômico duplo gerou resultados não explicados em *d4* – o determinismo aumentou, chegando a 100%. As componentes *d5* e *d3* apresentaram resultados oscilatórios, que não puderam ser explicados.

De uma maneira geral, não se obteve acréscimo de informação com a aplicação do teste de determinismo nas componentes *wavelet*, mesmo considerando a coerência dos resultados. A utilização destas componentes se destaca enquanto os índices de VFC se mostram mais significativos do que os índices calculados para a série inteira. Vale investigar séries de longa duração, que não foram objetos de estudo nesta fase do trabalho, e verificar se as componentes *wavelet* podem contribuir nos estudos da VFC em aplicações clínicas.

## 6.5 Série de Morte Súbita

Inicialmente, vale ressaltar que o teste com a série de morte súbita e com as 11 séries de controle veio mais uma vez demonstrar que o determinismo é prevalente no sinal de VFC. Estas séries foram divididas em janelas de 5min, com superposição de 50%, e, em alguns casos, houve uma subsequente divisão em janelas de 2,5min para se garantir a estacionariedade dos dados. As séries de controle mostraram, em média, 73% de janelas com algum grau de determinismo; incluindo a seção A da série de morte súbita, que apresentou dinâmica significativamente igual às de controle, este percentual foi a 69%. Mesmo para a seção B da série de morte súbita, que apresentou índice mais baixo de determinismo, o percentual chegou a 53%.

Este estudo de caso, envolvendo uma série muito especial, foi de destacada importância para este trabalho. Mesmo considerando que o teste envolveu apenas uma série, os resultados se mostraram consistentes. A seção A da série de morte súbita, com duração de 3,76h, apresentou raras extra-sístoles, sugerindo ausência de arritmias como nas séries de controle. Conforme mostraram os resultados, não foram observadas diferenças significativas entre a dinâmica desta seção e a dinâmica das séries de controle, no que se refere ao determinismo. Por outro lado, a seção B da série de morte súbita, com duração de 1,86h, mostrou a presença bradicardia sinusal e um ritmo arritmico que culminou com o óbito do paciente. O gráfico de barras que classifica cada janela da seção B (*padrões 1, 2 ou 3*) foi visualmente diferente dos gráficos das demais séries e apresentou tendência de evolução do determinismo significativamente diferente ( $p < 0,05$ ).

Este resultado, apesar de preliminar e apesar de ter sido obtido a partir de um estudo de caso, sugere que o método de investigação de determinismo apresentado neste trabalho merece ser estudado em estudos clínicos envolvendo a variabilidade da frequência cardíaca. Como o método pode ser aplicado em outros sinais, sugere-se também que outras séries biomédicas, como as da pressão arterial, sejam avaliadas.

Observando-se os gráficos de barras que classificam os *padrões* das janelas das seções A e B da série de morte súbita (e mesmo das séries de controle), verifica-se que o *padrão 3* (suposta falta de estacionariedade nos dados) apresenta uma tendência: a estacionariedade parece diminuir com a evolução da série de morte súbita e permanece aproximadamente uniforme nas séries de controle. Pode-se especular se o *padrão 3* não poderia também ser usado como algum indicador de disfunção cardiovascular. De fato, com o aumento do ritmo arritmico, pode-se também especular se a dinâmica da VFC não estaria mais sujeita a alterações, fazendo com que o modelo NARMA ajustado

aos dados gerasse índices RMSE erráticos. Entretanto, mais investigação é requerida para elucidar tais questões.

## 6.6 Estacionariedade dos Dados

A preocupação com o problema da estacionariedade dos dados esteve sempre presente ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Além dos testes de estacionariedade utilizados neste trabalho, a literatura vem mostrando novos testes que buscam analisar outros invariantes da série temporal (Islíker e Kurths, 1993; Manuca e Savit, 1996; Casdagli, 1997; Schreiber, 1997; Witt et al., 1998). Estas novas técnicas merecem ser testadas na detecção de segmentos estacionários do sinal de VFC. Alguns trabalhos mais recentes têm usado alguns destes novos métodos, mas ainda não existe um trabalho sistemático que aponte para uma padronização, mesmo que provisória, para o teste de estacionariedade da VFC.

Islíker e Kurths (1993) apresentaram um método para identificar estacionariedade que supera os métodos tradicionais que avaliam somente as propriedades estatísticas de segunda ordem da série temporal. Como é usual, a série temporal  $y(n)$  é dividida em  $L$  segmentos  $S_1, \dots, S_L$ . Para procurar segmentos estacionários com um comprimento máximo,  $l$  segmentos são agrupados consecutivamente para formar uma união  $S_{i_0}, \dots, S_{i_0+l-1}$ , denominada  $S_0^{\text{all}}$ , sendo que  $l$  normalmente assume todas as possíveis potências de 2. Para cada união, considera-se também a sua primeira metade, denominada  $S_0^{\text{half}}$ . Em seguida, determina-se um histograma com  $m$  classes disjuntas  $I_1, \dots, I_m$  para cada conjunto  $S_0^{\text{all}}$  e  $S_0^{\text{half}}$ , e contam-se as freqüências de ocorrências  $n_k(S_0^{\text{all}})$  e  $n_k(S_0^{\text{half}})$  tal que  $n_k(S) = \#\text{ocorrencia}_j \in I_k, j \in S$  para  $k = 1, \dots, m$ ,  $S = S_0^{\text{all}}$  e  $S = S_0^{\text{half}}$ . A distribuição de probabilidade  $p_k(S_0^{\text{all}})$  e  $p_k(S_0^{\text{half}})$  é dada por

$$p_k(S) = \frac{n_k(S)}{\sum_k n_k(S)} \quad (6.3)$$

para  $S = S_0^{\text{all}}$  e  $S = S_0^{\text{half}}$ . O conjunto  $S$  é estacionário se as distribuições de probabilidade são estatisticamente similares.

O número de classes disjuntas  $m$  deve ser escolhido com cuidado. Se ele for muito pequeno, os detalhes da dinâmica presentes na série temporal são perdidos, e dificilmente o teste apontará estacionariedade nos dados. Se  $m$  aumenta, o erro relativo na estimação das distribuições  $p_k^{\text{all}}$  também aumenta.

Este método foi utilizado por Braun et al. (1998) no estudo de não-linearidades presentes no sinal de VFC. Eles analisaram séries de intervalos



RR obtidas de registros de ECG de 24 e 48 horas. Durante o período de sono, os autores chegaram a encontrar em dois voluntários um segmento estacionário composto por 32.768 batimentos cardíacos. Trata-se de um segmento extremamente longo, que admite questionamentos quanto ao grau de estacionariedade presente, mesmo considerando que ele ocorreu no período de sono. Em geral, os autores encontraram vários segmentos estacionários com 1024 batimento cardíacos. Maior grau de estacionariedade apareceu no período noturno, entre 0:00h e 6:00h, quando os voluntários estavam dormindo.

Outro trabalho dedicado ao problema da estacionariedade foi publicado por Manuca e Savit (1996). Eles introduziram uma nova classe de métodos para testar, modelar e descrever processos não-estacionários, com especial atenção para os processos não-lineares, que apresentam peculiaridades que podem mascarar resultados de testes de estacionariedade baseados na teoria de sistemas lineares (Schreiber, 1999). Este algoritmo não foi testado em sinais de VFC. Existem problemas associados ao número de elementos da série requerido para o teste, já que a análise é feita por meio de integrais de correlação determinadas num espaço de fases representativo para a dinâmica do sistema. Entretanto, o teste levou em consideração a possibilidade de dinâmica não-linear e suas peculiaridades, que certamente estão presentes no sinal de VFC.

Outros testes de estacionariedade encontrados na literatura foram propostos por Witt et al. (1998), Casdagli (1997) e Schreiber (1997). O próprio teste de determinismo apresentado neste trabalho pode ter um papel na verificação da estacionariedade, como sub-produto. Uma investigação pode ser conduzida para verificar se o *padrão 3* é condição suficiente para a não-estacionariedade dos dados. Seria extremamente recomendável avaliar criteriosamente a aplicação dos principais testes de estacionariedade para se estabelecer recomendações sobre a matéria, e permitir que diferentes ferramentas de análise possam ser adequadamente usadas no estudo da VFC e dos sistemas de regulação da função cardiovascular.

## Capítulo 7

# Conclusão

Este trabalho evoluiu buscando inicialmente responder a algumas questões importantes sobre a dinâmica envolvida na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A partir do desenvolvimento de uma nova metodologia para investigar determinismo em séries temporais, mostrou-se que esta característica é prevalente nas séries de intervalos RR. Verificou-se que o bloqueio autonômico farmacológico reduz o grau de determinismo presente nestes sinais. Estes resultados contribuem para dirimir controvérsias da literatura e sinalizam que as modernas técnicas de análise de sinais derivadas de sistemas dinâmicos não-lineares podem ser usadas no estudo da VFC e dos mecanismos associados à regulação da atividade cardiovascular.

Os índices clássicos de VFC e importantes índices não-lineares, como a entropia aproximada e os indicadores  $\alpha$ ,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  de correlação fractal, foram largamente aplicados neste trabalho. Na comparação entre as séries de intervalos RR e as séries pré-processadas, verificou-se que estes índices são, geralmente, afetados pela técnica de pré-processamento baseada na convolução com janela retangular, enquanto que a maioria dos índices não é afetada pela técnica de interpolação polinomial cúbica. Os resultados sugerem que, se necessário, os sinais pré-processados pelo método de interpolação polinomial podem ser usados na caracterização da variabilidade do marcapasso cardíaco.

Buscando compreender um pouco mais a dinâmica envolvida na VFC, as séries de intervalos RR foram decompostas por meio da transformada *wavelet*. Índices equivalentes de VFC foram calculados para cada componente do sinal, e estes se mostraram, em geral, mais significativos na indicação de alterações autonômicas após bloqueio farmacológico. Além disto, o grau de determinismo presente nas componentes foi consistente com os resultados observados para a série inteira. Entretanto, nenhum padrão de distribuição

de componentes determinísticas foi observado de forma que pudesse relacionar o determinismo com os eventuais mecanismos fisiológicos de regulação do marcapasso cardíaco presentes nas diferentes componentes *wavelet*.

Finalmente, um estudo preliminar sobre a aplicabilidade clínica do método de investigação de determinismo apresentado neste trabalho foi realizado com uma série de intervalos RR obtida de um paciente que teve morte súbita durante realização de exame Holter. Os resultados mostraram que o determinismo evoluiu de forma diferente na série de morte súbita quando comparado com o grupo controle. Apesar de ser considerado um estudo de caso, estes resultados sugerem que o teste de determinismo merece ser mais investigado em estudos clínicos associados à VFC.

# Bibliografia

- Abarbanel, H. (1992). Local and global Lyapunov exponents on a strange attractor. In Casdagli, M. and Eubank, S., editors, *Nonlinear Modeling and Forecasting*, pages 229–247. Addison Wesley, New York.
- Abarbanel, H. D. I., Brown, R., Sidorowich, J. J., and Tsimring, L. S. (1993). The analysis of observed chaotic data in physical systems. *Rev Modern Phys*, 65(4):1331–1392.
- Addison, P. S., Watson, J. N., Clegg, G. R., Holzer, M., Sterz, F., and Robertson, C. E. (2000). Evaluating arrhythmias in ECG signals using wavelet transforms. *IEEE Eng Med Biol*, 19(5):104–109.
- Aguirre, L. A. (1994). Some remarks on structure selection for nonlinear models. *Int J Bifurcation Chaos*, 4(6):1707–1714.
- Aguirre, L. A. (1995). A nonlinear correlation function for selecting the delay time in dynamical reconstructions. *Phys Lett A*, 203:88–94.
- Aguirre, L. A. (1996a). A tutorial introduction to nonlinear dynamics and chaos, part i: tools and benchmarks. *SBA Controle & Automação*, 7(1):29–49.
- Aguirre, L. A. (1996b). A tutorial introduction to nonlinear dynamics and chaos, part ii: modeling and control. *SBA Controle & Automação*, 7(1):50–66.
- 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., and Souza, A. V. P. (1999). Nonlinear multivariable modeling and analysis of sleep apnea time series. *Comput Biol Med*, 29(3):207–228.
- Aires, M. M. (1999). *Fisiologia*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2a. edition.
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control*, 19:716–723.

- Akansu, A. N. and Haddad, R. A. (1992). *Multiresolution Signal Decomposition*. Academic Press, Inc.
- Akay, M. (1997). *Time-Frequency and Wavelets in Biomedical Signal Processing*. IEEE Press.
- Akselrod, S., Eliash, S., Oz, O., and Cohen, S. (1987). Hemodynamic regulation in SHR: Investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*, 253:H176–H183.
- Akselrod, S., Gordon, D., Madwed, J. B., Snidman, N. C., Shannon, D. C., and Cohen, R. J. (1985). Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*, 249:H867–H875.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Barger, A. C., and Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213:220–222.
- Aldroubi, A. and Unser, M. (1996). *Wavelets in Medicine and Biology*. CRC Press.
- Allen, C. E., Menke, J. A., and Hayes, J. (1995). Nonlinearity of heart-rate in the neonate. *Am J Perinatol*, 12(2):116–121.
- Along, Y., Oz, O., and Akselrod, S. (1999). Correlation dimension estimation: Can this nonlinear description contribute to the characterization of blood pressure control in rats? *IEEE Trans Biomed Eng*, 46(5):535–547.
- Andresen, D., Brüggemann, T., Behrens, S., and Ehlers, C. (1995). Heart rate response to provocative maneuvers. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 267–274. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Anrep, G. V., Pascual, W., and Rossler, R. (1936). Respiratory variations of the heart rate. *Proc R Soc Lond*, 119:191–217.
- Appel, M. L., Berger, R. D., Saul, J. P., Smith, J. M., and Cohen, R. J. (1989). Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*, 14:1139–1148.
- Babloyantz, A. and Destexhe, A. (1988). Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol Cybern*, 58:203–206.
- Bainbridge, F. A. (1915). The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J Physiol (London)*, 50:65–84.
- Barahona, M. and Poon, C. (1996). Detection of nonlinear dynamics in short, noisy time series. *Nature*, 381:215–217.
- Bellavere, F. (1995). Heart rate variability in patients with diabetes and other noncardiological diseases. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 507–516. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.

- Bellavere, F., Balzani, I., Giovanni, M., Carraro, M., Carezza, P., Cobelli, C., and Thomaseth, K. (1992). Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*, 41:633–640.
- Bellavere, F., Cardone, C., and Ferri, M. (1987). Standing to lying heart rate variation. a new simple test in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med*, 4(1):41–43.
- Bendat, J. S. and Piersol, A. G. (1986). *Random data: Analysis and measurement procedures*. John Wiley & Sons, New York.
- Benedetto, J. J. and Frazier, M. W. (1994). *Wavelets: Mathematics and Applications*. CRC Press.
- Berger, R. D., Akselrod, S., Gordon, D., and Cohen, R. J. (1986). An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng*, 33:900–904.
- Bernardi, L., Radaelli, A., Solda, P., Coats, A., Reeder, M., Calciati, A., Garrard, C., and Sleight, P. (1996). Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves. *Clin. Sci.*, 90:345–355.
- Berne, R. M. and Levy, M. N. (1998). *Physiology*. Mosby–Year Book.
- Bernston, G. G., Quigley, K. S., and Jang, J. F. (1990). An approach to artifact identification: application to heart period data. *Psychophysiology*, 27:586–598.
- Berntson, G. G., Bigger, JR., J. T., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., Nagaraja, H. N., Porges, S. W., Saul, J. P., Stone, P. H., and Van Der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34:623–648.
- Bianchi, A., Bontempi, B., Cerutti, S., Gianoglio, P., Comi, G., and Sora, M. G. N. (1990). Spectral analysis of heart rate variability signal and respiration in diabetic subjects. *Med Biol Eng Comput*, 28:205–211.
- Bigger, J. T., Albrecht, P., Steinman, R. C., and et al. (1989). Comparison of time- and frequency-domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 64:536–538.
- Bigger, J. T., Fleiss, J., Steinman, R. C., and et al (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 85:164–171.
- Bigger, J. T. J., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Fleiss, J. L., Albrecht, P., and Cohen, R. J. (1996). Power law behavior of rr-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation*, 93:2142–2151.

- Billings, S. A. and Aguirre, L. A. (1995). Effects of the sampling time on the dynamics and identification of nonlinear models. *Int J Bifurcation Chaos*, 5(6):1541–1556.
- Billings, S. A. and Fadzil, M. B. (1985). The practical identification of systems with nonlinearities. In *Proc. 7th IFAC Symposium on Identification and System Parameter Estimation*, pages 155–160, York, U. K.
- Billman, G. E. and Dujardin, J. P. (1990). Dynamic changes in cardiac vagal tone as measured by time-series analysis. *Am J Physiol*, 258:H896–H902.
- Blackman, R. B. and Tukey, J. W. (1958). *The measurements of power spectra*. Dover Publ., New York.
- Bosner, M. S. and Kleiger, R. E. (1995). Heart rate variability and risk stratification after myocardial infarction. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 331–340. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Box, G. E. P. and Jenkins, G. M. (1976). *Time Series Analysis - Forecasting and Control*. Holden Day, San Francisco.
- Bradie, B. (1996). Wavelet packet-Based compression of single lead ECG. *IEEE Trans Biomed Eng*, 43(5):493–501.
- Braun, C., Kowallik, P., Freking, A., Haderler, D., Kniffki, K., and Meesmann, M. (1998). Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol*, 275(44):H1577–H1584.
- Burrus, C. S., Gopinath, R. A., and Guo, H. (1998). *Introduction to Wavelets and Wavelet Transforms: A Primer*. Prentice Hall, Inc.
- Buzug, T. and Pfister, G. (1992). Comparison of algorithms calculating optimal embedding parameters for delay coordinates. *Physica D*, 58:127–137.
- Cabal, L. A., Siassi, B., Zanini, B., Hodgman, J. E., and Hon, E. E. (1980). Factors affecting heart rate variability in preterm infants. *Pediatrics*, 65:50–56.
- Camm, A. J. and Fei, L. (1995). Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 369–392. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Cao, L. and Mees, A. (2000). Deterministic structure in multichannel physiological data. *Int J Bifurcation Chaos*, 10(12):2767–2780.
- Casaleggio, A., Cerutti, S., and Signorini, M. G. (1997). Study of the lyapunov exponents in heart rate variability signals. *Methods Inform Med*, 36(4–5):274–277.

- Casdagli, M. (1991). Chaos and deterministic *versus* stochastic non-linear modelling. *J R Stat Soc*, B54:303–328.
- Casdagli, M. (1992). A dynamical systems approach to modeling input-output systems. In Casdagli, M. and Eubank, S., editors, *Nonlinear Modeling and Forecasting*. Addison Wesley, New York.
- Casdagli, M., Eubank, S., Farmer, J. D., and Gibson, J. (1991). State space reconstruction in the presence of noise. *Physica D*, 51:52.
- Casdagli, M. C. (1997). Recurrence plots revisited. *Physica D*, 108:12–44.
- Casolo, G., Balli, E., Fazi, A., Gori, C., Freni, A., and Gensini, G. (1991). Twenty-four-hour spectral analysis of heart rate variability in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 67:1154–1158.
- Casolo, G., Balli, E., and Taddei, T. (1989). Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 64:1162–1167.
- Casolo, G. C. (1995). Heart rate variability in patients with heart failure. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 449–465. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Celka, P., Vesin, J. M., Vetter, R., Grueter, R., Thoret, G., Pruvot, E., Duplain, M., and Scherrer, U. (1999). Parsimonious modeling of biomedical signals and systems: Application to the cardiovascular system. In Akay, M., editor, *Nonlinear Biomedical Signal Processing*. IEEE Press.
- Celka, P., Vetter, R., Scherrer, U., Pruvot, E., and Karrakchou, M. (1996). Analysis of the relationship between muscle sympathetic nerve activity and blood pressure signals using subband multi-input modeling. *J Biomed Engineering-Applications, Basis & Communications*, 8:518–528.
- Chaffin, D. G., Goldberg, C. C., and Reed, K. L. (1991). The dimension of chaos in the fetal heart-rate. *Am J Obstet Gynecol*, 165(5):1425–1429.
- Chen, S. and Billings, S. A. (1989). Representations of nonlinear systems: the NARMAX model. *Int J Cardiol*, 49(3):1013–1032.
- Chen, S., Billings, S. A., and Luo, W. (1989). Orthogonal least squares methods and their application to nonlinear system identification. *Int J Control*, 50(5):1873–1896.
- Chialina, S., Hasler, M., and Premoli, A. (1994). Fast and accurate calculation of Lyapunov exponents for piecewise linear systems. *Int J Bifurcation Chaos*, 4(1).
- Chon, K. H., Kanters, J. K., Cohen, R. J., and Holstein-Rathlou, N. (1997). Detection of chaotic determinism in time series from randomly forced maps. *Physica D*, 99:471–486.



- Chon, K. H., Yip, K. P., Camino, B. M., Marsh, D. J., and Holstein-Rathlou, N. H. (2000). Modeling nonlinear determinism in short time series from noise driven discrete and continuous systems. *Int J Bifurcation Chaos*, 10(12):2745–2766.
- Chui, C. K. (1992). *An Introduction to Wavelets*. Academic Press, Inc.
- Cooley, J. W. and Tukey, J. W. (1965). An algorithm for machine calculation of complex fourier series. *Math Comput*, 19:297–301.
- Copie, X., LeHeuzey, J. Y., Iliou, M. C., Khouri, R., Lavergne, T., Pousset, F., and Guize, L. (1996). Correlation between time-domain measures of heart rate variability and scatterplots in postinfarction patients. *Pace-Pac Clin Electrophys*, 19(3):342–347.
- Cripps, T. R., Malik, M., Farrell, T. S., and et al (1991). Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J*, 65:14–19.
- Cuiwei, L., Chongxun, Z., and Changfeng, T. (1995). Detection of ecg characteristics points using wavelet transforms. *IEEE Trans Biomed Eng*, 42(1):22–28.
- Culman, J. and Unger, T. (1992). Central mechanisms regulating blood pressure: circuits and transmitters. *Eur Heart J*, 13(suppl A):10–17.
- Curione, M., Bernardini, F., Cedrone, L., Proietti, E., Danese, C., Pellegrino, A. M., De Rosa, R., Di Siena, G., Vacca, K., Cammarota, C., and Cugini, P. (1998). The chaotic component of human heart rate variability shows a circadian periodicity as documented by the correlation dimension of the time-qualified sinusual R-R intervals. *Clin Ter*, 149(6):409–412.
- Cutler, C. D. (1995). A theory of correlation dimension for stationary time series. *Philosoph Trans Royal Soc London A*, 348:343.
- Dabire, H., Mestivier, D., Jarnet, J., Safar, M. E., and Chau, N. P. (1998). Quantification of sympathetic and parasympathetic tones by nonlinear indexes in normotensive rats. *Am J Physiol*, 44(4):H1290–H1297.
- Daubechies, I. (1988). Orthonormal bases of compactly supported wavelets. *Comm Pure and Appl Math*, 41:909–996.
- Daubechies, I. (1992). *Ten Lectures on Wavelets*. SIAM.
- DeBoer, R. W., Karemaker, J. M., and Strackee, J. (1984). Comparing spectra of a series of point events particularly of heart rate variability data. *IEEE Trans Biomed Eng*, 31:384–387.
- Denton, T. A., Diamond, G. A., Helfant, R. H., Khan, S., and Karagueuzian, H. (1990). Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology. *Am Heart J*, 120:1419–1440.

- di Renzo, G. C., Montani, M., Fioriti, V., Clerici, G., Branconi, F., Pardini, A., Indraccolo, R., and Cosmi, E. V. (1996). Fractal analysis: a new method for evaluating fetal heart rate variability. *J Perinat Med*, 24(3):261–269.
- Ding, M., Grebogi, C., Ott, E., Sauer, T., and Yorke, J. A. (1993). Estimating correlation dimension from a chaotic time series: when does plateau onset occur? *Physica D*, 69:404–424.
- Eckberg, D. L. and Sleight, P. (1992). *Human Baroreflexes in Health and Disease*. Oxford University Press, Oxford, England.
- Eckberg, D. W. (1980). Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. *Am J Physiol*, 239:H581–H593.
- Eckmann, J. P., Kamphorst, S. O., Ruelle, D., and Ciliberto, S. (1986). Liapunov exponents from time series. *Phys Rev A*, 34(6):4971–4979.
- Elbert, T., Ray, W. J., Kowalik, Z. J., Skinner, J. E., Graf, K. E., and Birbaumer, N. (1994). Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev*, 74(1):1–47.
- Ewing, D. J. (1991). Heart rate variability: an important new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clin Cardiol*, 14:683–685.
- Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J., and et al (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: ten years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 8:491–498.
- Ewing, D. J., Neilson, J. M. M., and Travis, P. (1984). New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J*, 52:396–402.
- Farmer, J. D. and Sidorowich, J. J. (1987). Predicting chaotic time series. *Phys Rev Lett*, 59(8):845–848.
- Farrell, T. G., Bashir, Y., Cripps, T., and et al (1991). Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 18:687–697.
- Fei, L. and Malik, M. (1995). Short-term and long-term assessment of heart rate variability for postinfarction risk stratification. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 341–346. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Ferrario, C. M. (1990). The renin-angiotensin system: importance in physiology and pathology. *J Cardiovasc Pharmacol*, 15(suppl 3):S1–S5.

- Fiedler-Ferrara, N. and Prado, C. P. C. (1994). *Caos - Uma Introdução*. Editora Edgard Blücher.
- Fleisher, L. A., Pincus, S. M., and Rosenbaum, S. H. (1993). Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology*, 78:683–692.
- Fortrat, J. O., Formet, C., Frutoso, J., and Gharib, C. (1999). Even slight movements disturb analysis of cardiovascular dynamics. *Am J Physiol*, 46(1):H261–H267.
- Franchini, K. G. (1998). Função e disfunção autonômica na doença cardiovascular. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 8(2). <http://www.soces.org.br/revista>.
- Fraser, A. M. and Swinney, H. L. (1986). Independent coordinates for strange attractors from mutual information. *Phys Rev A*, 33(2):1134–1140.
- Freeman, R., Saul, J. P., Roberts, M. S., Berger, R. D., Broadbridge, C., and Cohen, R. J. (1991). Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol*, 48:185–190.
- Frey, A. W., Uberfuhr, P., Achakri, H., Fuchs, A., Reichart, B., and Theisen, K. (1998). Detecting acute graft rejection in patients after orthotopic heart transplantation: Analysis of heart rate variability in the frequency domain. *J Heart Lung Transplant*, 17(6):578–585.
- Furlan, R., Guzzetti, S., Crivellaro, W., and et al (1990). Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and rr variabilities in ambulant subjects. *Circulation*, 81:537–547.
- Furnival, C. M., Linden, R. J., and Snow, H. M. (1973). The inotropic effect on the heart of stimulating the vagus in the dog, duck and toad. *J Physiol (London)*, 230:155–170.
- Gabor, D. (1946). Theory of communication. *J IEE*, 93:429–457.
- Ganong, W. F. (1997). *Review of Medical Physiology*. Appleton-Lange, 18th edition.
- Gautschy, B., Weidmann, P., and Gnädinger, M. P. (1986). Autonomic function tests as late; red to age and gender in normal man. *Klin Wochenschrift*, 64:499–505.
- Geist, K., Parlitz, U., and Lauterborn, W. (1990). Comparison of different methods for computing lyapunov exponents. *Prog Theor Phys*, 83:875.
- Giuliani, A., Piccirillo, G., Marigliano, V., and Colosimo, A. (1998). A nonlinear explanation of aging-induced changes in heartbeat dynamics. *Am J Physiol*, 44(4):H1455–H1461.

- Glass, L. (2001). Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*, 410(6825):277–284.
- Glass, L. and Kaplan, D. (1993). Time series analysis of complex dynamics in physiology and medicine. *Medical Progress through Technology*, 19:115–128.
- Glass, L. and Mackey, M. C. (1988). *From clocks to chaos: the rhythms of life*. Princeton University Press.
- Glenny, R. W., Robertson, H. T., Yamashiro, S., and Bassingthwaite, J. B. (1991). Applications of fractal analysis to physiology. *J Appl Physiol*, 70:2351–2367.
- Goldberger, A. L. (1990). Nonlinear dynamics, fractals and chaos: applications to cardiac electrophysiology. *Ann Biomed Eng*, 18(2):195–198.
- Goldberger, A. L., Amaral, L. A. N., Glass, L., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Mark, R. G., Mietus, J. E., Moody, G. B., Peng, C. K., and Stanley, H. E. (2000). Physiobank, physiotoolkit, and physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101(23):e215–e220. [Circulation Electronic Pages; <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>].
- Goldberger, A. L., Mietus, J. E., Rigney, D. R., wood, M. L., and Fortney, S. M. (1994). Effects of head-down bed rest on complex heart-rate-variability – Response to LBNP testing. *J Appl Physiol*, 77(6):2863–2869.
- Goldberger, A. L., Rigney, D. R., and West, B. J. (1990). Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am*, 262:42–49.
- Goldman, B. and Raschke, F. (1979). Fast automatic spectral analysis of heart rate rhythms over 24 h. *Chronobiologia*, 6:101.
- Goldstein, B. and Buchman, T. G. (1998). Heart rate variability in intensive care. *J Intensive Care Med*, 13(5):252–265.
- Gomes, M. E. D., Aguirre, L. A., Guimarães, H. N., and Souza, A. V. P. (1999a). Evidência de determinismo na variabilidade da frequência cardíaca. In *Anais da XIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE*, page 357.
- Gomes, M. E. D., Grabe-Guimarães, A., Guimarães, H. N., and Aguirre, L. A. (1999b). Análise de transitórios na modulação autonômica do marcapasso cardíaco. In *Anais da XIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE*, page 355.
- Gomes, M. E. D., Souza, A. V. P., Guimarães, H. N., and Aguirre, L. A. (2000). Investigation of determinism in heart rate variability. *Chaos*, 10(2):398–410.

- Gong, Y., Xu, J., Ren, W., Hu, S., and Wang, F. (1998). Determining the degree of chaos from analysis of isi time series in the nervous system: a comparison between correlation dimension and nonlinear forecasting methods. *Biol Cybern*, 78:159–165.
- Gonzalez-Fernandez, J. and Ermentrout, B. (1994). On the origin and dynamics of the vasomotion of small arteries. *Math. Biosci.*, 119:127–167.
- Goupillaud, P., Grossman, A., and Morlet, J. (1984). Cycle-octave and related transforms in seismic signal analysis. *Geoexploration*, 23:85–102.
- Govindan, R. B., Narayanan, K., and Gopinathan, M. S. (1998). On the evidence of deterministic chaos in ECG: Surrogate and predictably analysis. *Chaos*, 8(2):495–502.
- Grassberger, P. (1986). Estimating the fractal dimensions and entropies of strange attractors. In Holden, A., editor, *Chaos*. Manchester University Press, Manchester.
- Grassberger, P. (1987). Evidence or climatic attractors: Grassberger replies. *Nature*, 326:524.
- Grassberger, P. and Procaccia, I. (1983). Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D*, 9:189–208.
- Grassberger, P., Schreiber, J., and Schaffrath, C. (1991). Nonlinear time sequence analysis. *Int J Bifurcation Chaos*, 1(3):521–547.
- Griffin, M. P. and Moorman, J. R. (2001). Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*, 107(1):97–104.
- Griffith, T. M. (1996). Temporal chaos in the microcirculation. *Cardiovasc Res*, 31:342–358.
- Groome, L. J., Mooney, D. M., Holland, S. B., Smith, L. A., Atterbury, J. L., and Loizou, P. C. (1999). Human fetuses have nonlinear cardiac dynamics. *J Appl Physiol*, 87(2):530–537.
- Grossman, P., Van Beek, J., and Wientjes, C. (1990). A comparison of three quantification methods for estimation of respiratory sinus arrhythmia. *Psychophysiology*, 27:702–714.
- Grossmann, A. and Morlet, J. (1984). Decomposition of hardy functions into square integrable wavelets of constant shape. *SIAM J of Math Anal*, 15(4):723–736.
- Guckenheimer, J. and Holmes, P. (1983). *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcation of vector fields*. Springer-Verlag, New York.

- Guimarães, H. N. (1996). *Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca – Métodos e Implicações Fisiológicas*. Tese de Doutorado, Instituto de Ciências Biológicas – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
- Guimarães, H. N. and Santos, R. A. S. (1998). A comparative analysis of preprocessing techniques of cardiac event series for the study of heart rhythm variability using simulated signals. *Braz J Med Biol Res*, 31(3):421–430.
- Guyton, A. C. and Hall, J. E. (1996). *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders Company, 9th edition.
- Guzzetti, S., Iosa, D., Pecis, M., Bomera, L., Prosdocimi, M., and Malliani, A. (1990). Effects of sympathetic activation on heart rate variability in Chagas' patients. *J Auton Nerv Syst*, 30:S79–S82.
- Guzzetti, S., Iosa, D., Pecis, M., Bomera, L., Prosdocimi, M., and Malliani, A. (1991). Impaired heart rate variability in patients with chronic chagas' disease. *Am J Physiol*, 121:1727–1734.
- Guzzetti, S., Piccaluga, E., Casati, R., Cerutti, S., Lombardi, F., Pagani, M., and Malliani, A. (1988). Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens*, 6:711–717.
- Guzzetti, S., Signorini, M. G., Cogliati, C., Mezzetti, S., Porta, A., Cerutti, S., and Malliani, A. (1996). Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc Res*, 31:441–446.
- Haar, A. (1910). Zur theorie der orthogonalen funktionensysteme. *Math Annal*, 69:331–371.
- Hagerman, I., Berglund, M., Lorin, M., Nowak, J., and Sylvén, C. (1996). Chaos-related deterministic regulation of heart rate variability in time- and frequency domains: effects of autonomic blockade and exercise. *Cardiovasc Res*, 31:410–418.
- Hainsworth, R. (1974). Circulatory responses from lung inflation in anesthetized dogs. *Amer J Physiol*, 226:247–255.
- Hainsworth, R. (1995). The control and physiological importance of heart rate. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, chapter 1, pages 3–19. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY.
- Hainsworth, R., Ledson, J. R., and Carswell, F. (1970). Reflex responses from aortic baroreceptors. *Amer J Physiol*, 218:423–429.
- Hakumäki, M. O. K. (1987). Seventy years of the bainbridge reflex. *Acta Physiol Scand*, 130:177.
- Hales, S. H. (1933). *Statistical Essays*, volume II. Manby & Woodward, London.

- Hamilton, P. S. and Tompkins, W. J. (Dec 1986). Quantitative investigation of qrs detection rules using mit bih arrhythmia database. *IEE Trans Biomed Eng*, BME-33(12).
- Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, A., Mukai, S., Fujimori, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y., and Takata, K. (1991). Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*, 67:199–204.
- Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, M., Ohte, N., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y., and Takata, K. (1990). Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. *Circulation*, 81:1217–1224.
- Hilton, M. L. (1997). Wavelet and wavelet packet compression of electrocardiograms. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44(5):394–402.
- Hirsch, M., Karin, J., and Akselrod, S. (1995). Heart rate variability in the fetus. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 517–531. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Hnatkova, K., Copie, X., Staunton, A., and Malik, M. (1995). Numeric processing of lorenz plots of R-R intervals from long-term ECGs: Comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Electrocardiol*, 28:74–80.
- Ho, K. K. L., Moody, G. B., Peng, C. K., Mietus, J. E., Larson, M. G., Levy, D., and Goldberger, A. L. (1997). Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation*, 96(3):842–848.
- Hogue, C. W., Domitrovich, P. P., Stein, P. K., Despotis, G. D., Re, L., Schuessler, R. B., Kleiger, R. E., and Rottman, J. N. (1998). RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 98(5):429–434.
- Holstein-Rathlou, N. H., He, J., Wagner, A. J., and Marsh, D. J. (1995). Patterns of blood pressure variability in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol*, 269:R1230–1239.
- Hoyer, D., Schmidt, K., Bauer, R., Zwiener, U., Köhler, M., Lüthke, B., and Eiselt, M. (1997). Nonlinear analysis of heart rate and respiratory dynamics. *IEEE Eng Med Biol*, January/February:31–39.
- Hoyer, D., Schmidt, K., Zwiener, U., and Bauer, R. (1996). Characterization of complex heart rate dynamics and their pharmacological disorders by non-linear prediction and special data transformations. *Cardiovasc Res*, 31:434–440.
- Hsu, C. S. (1987). *Cell-to-Cell mapping: a method for the global analysis of nonlinear systems*, volume 64 of *Applied Math*. Springer-Verlag, Berlin.

- Huikuri, H. V., Mäkikallio, T., Airaksinen, K. E. J., Mitrani, R., Castellanos, A., and Myerburg, R. J. (1999). Measurement of heart rate variability: A clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol*, 34(7):1878–1883.
- Huikuri, H. V., Seppänen, T., and Koistinen, M. J. (1996a). Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*, 93:1836–1844.
- Huikuri, H. V., Ylitalo, A., Pikkujämsä, S. M., Ikäheimo, M. J., Airaksinen, K. E. J., Rantala, A. O., Lilja, M., and Kesaniemi, Y. A. (1996b). Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 77:1073–1077.
- Islsker, H. and Kurths, J. (1993). A test for stationarity: Finding parts in a time series apt for correlation dimension estimates. *Int J Bifurcation Chaos*, 3:1573.
- Jandre, F. C. and Souza, M. N. (1997). Wavelet analysis of phonocardiograms: Differences between normal and abnormal heart sounds. *IEEE Eng Med Biol*, pages 1642–1644.
- Jennett, S., Lamb, J. F., and Travis, P. (1982). Sudden large and periodic changes in heart rate in healthy young men after short periods of exercise. *BMJ*, 285:1154–1156.
- Johnson, R. H. and Robinson, B. J. (1988). Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51:476–481.
- Jokinen, V., Syvanne, M., Mäkikallio, T. H., Airaksinen, K. E. J., and Huikuri, H. V. (2001). Temporal age-related changes in spectral, fractal and complexity characteristics of heart rate variability. *Clin Physiol*, 21(3):273–281.
- Judd, K. and Mees, A. I. (1991). Estimating dimensions with confidence. *Int J Bifurcation Chaos*, 1(2):467–470.
- Kadtke, J. B., Brush, J., and Holzfuss, J. (1993). Global dynamical equations and Lyapunov exponents from noisy chaotic time series. *Int J Bifurcation Chaos*, 3(3):607–616.
- Kagiyama, S., Tsukashima, A., Abe, I., Fujishima, S., Ohmori, S., Onaka, U., Ohya, Y., Fujii, K., Tsuchihashi, T., and Fujishima, M. (1999). Chaos and spectral analyses of heart rate variability during head-up tilting in essential hypertension. *J Auton Nerv Syst*, 76(2–3):153–158.
- Kamath, M. V. and Fallen, E. L. (1995). Correction of the heart rate variability signal for ectopics and missing beats. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, chapter 6, pages 75–85. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY.



- Kanters, J. K., Hojgaard, M. V., Agner, E., and HolsteinRathlou, N. H. (1997). Influence of forced respiration on nonlinear dynamics in heart rate variability. *Am J Physiol*, 41(4):R1149–R1154.
- Kanters, J. K., Holstein-Rathlou, N. H., and Agner, E. (1994). Lack of evidence for low-dimensional chaos in heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5:591–601.
- Kantz, H. (1994). A robust method to estimate the maximal lyapunov exponent of a time series. *Phys Rev A*, 185:77.
- Kantz, H. and Schreiber, T. (1995). Dimension estimates and physiological data. *CHAOS*, 5:143.
- Kantz, H. and Schreiber, T. (1997). *Nonlinear time series analysis*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Kaplan, D. T. (1994). Exceptional events as evidence for determinism. *Physica D*, 73:38–48.
- Kaplan, D. T. and Glass, L. (1992). Direct test for determinism in a time series. *Phys Rev Lett*, 68:427.
- Kaplan, D. T. and Glass, L. (1993). Coarse-grained embeddings of time series: random walks, Gaussian random processes, and deterministic chaos. *Physica D*, 64:431–454.
- Kaplan, D. T. and Goldberger, A. L. (1991). Chaos in cardiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2:342–354.
- Karim, F., Hainsworth, R., Sofola, O. A., and et al (1980). Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors. *Circ Res*, 46:77–83.
- Kautzner, J. (1995). Heart rate variability in patients with other cardiovascular diseases. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 495–505. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Kay, S. M. (1987). *Modern Spectral Estimation: theory and application*. Prentice Hall, Englewood Cliffs.
- Kay, S. M. and Marple, S. L. (1981). Spectrum analysis - a modern perspective. *Proc IEEE*, 69:1380–1419.
- Kennel, M. B., Brown, R., and Abarbanel, H. D. I. (1992). Determining embedding dimensions for phase-space reconstruction using geometrical construction. *Phys Rev A*, 45(6):3403–3411.

- Kennel, M. B. and Isabelle, S. (1992). Method to distinguish possible chaos from coloured noise and to determine embedding parameters. *Phys Rev A*, 46(6):3111–3118.
- Khadra, L. M., Maayah, T. J., and Dickhaus, H. (1997). Detecting chaos in hrv signals in human cardiac transplant recipients. *Comput Biomed Res*, 30(3):188–199.
- Kingwell, B., Thompson, J., Kaye, D., McPherson, G., Jennings, G., and Esler, M. (1994). Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation*, 90:234–240.
- Kleiger, R. E., Bigger, J. T., Bosner, M. S., and et al. (1991). Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*, 68:626–630.
- Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T. J., Moss, A. J., and Group, M. P. R. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59:256–262.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., Bosner, M. S., and Rottman, J. N. (1992). Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin*, 10:487–498.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., Bosner, M. S., and Rottman, J. N. (1995). Time-domain measurements of heart rate variability. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, chapter 3, pages 33–45. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY.
- Klein, I. and Levey, G. S. (1984). New perspectives on thyroid hormone, catecholamines, and the heart. *Am J Med*, 76:167.
- Kobayashy, M. and Musha, T. (1982). 1/f fluctuations of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng*, 29:456–464.
- Kolmogorov, A. N. (1958). A new metric invariant of transient dynamical systems and automorphisms in lebesgue spaces. *Dokl Akad Nauk SSSR*, 119:861–864.
- Korenberg, M. J., Billings, S. A., Liu, Y. P., and McIlroy, P. J. (1988). Orthogonal parameter estimation algorithm for nonlinear stochastic systems. *Int J Control*, 48(1):193–210.
- Kresh, J. Y. and Izrailtyan, I. (1998). Evolution in functional complexity of heart rate dynamics: a measure of cardiac allograft adaptability. *Am J Physiol*, 44(3):R720–R727.
- Kugiumtzis, D. (1996). State space reconstruction parameters in the analysis of chaotic time series – the role of the time window length. *Physica D*, 95:13.

- Laitio, T. T., Huikuri, H. V., Kentala, E. S. H., Mäkikallio, T. H., Jalonen, J. R., Helenius, H., Sariola-Heinonen, K., Yli-Mayry, S., and Scheinin, H. (2000). Correlation properties and complexity of perioperative rr-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology*, 93(1):69–80.
- Latson, T. W., Hyndman, V. A., and Mirhej, M. A. (1990). Rapid changes in autonomic reflexes induced by pentothal: assessment by a new method. *Anesth Analg*, 70:S226.
- Le Pape, G., Giacomini, H., Swynghedauw, B., and Mansier, P. (1997). A statistical analysis of sequences of cardiac interbeat intervals does not support the chaos hypothesis. *J Theor Biol*, 184:123–131.
- Leontaritis, I. J. and Billings, S. A. (1985). Input-output parametric models for nonlinear systems part II: stochastic nonlinear systems. *Int J Control*, 41(2):329–344.
- Leontaritis, I. J. and Billings, S. A. (1987). Model selection and validation methods for non-linear systems. *Int J Cardiol*, 45(1):311–341.
- Levy, M. (1971). Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res*, 29:437–445.
- Levy, M. N. (1990). Autonomic interactions in cardiac control. *Ann N Y Acad Sci*, 601:209–221.
- Levy, M. N., Martin, P. J., Iano, T., and et al (1970). Effects of single vagal stimuli on heart rate and atrio-ventricular conduction. *Amer J Physiol*, 218:1256–1262.
- Levy, M. N. and Zieske, H. (1969). Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J Appl Physiol*, 27:465–470.
- Liebert, W. and Schuster, H. G. (1989). Proper choice of the time delays for the analysis of chaotic time series. *Phys Rev A*, 142:107.
- Lindqvist, A. (1990). Noninvasive methods to study autonomic nervous control of circulation. *Acta Physiol. Scand.*, 138(suppl 588):1–107.
- Lombardi, F. (2000). Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation*, 101:8–10.
- Lombardi, F. and Sandrone, G. (1995). Heart rate variability and sympatho-vagal interaction after myocardial infarction. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 223–234. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Lombardi, F., Sandrone, G., Mortara, A., Torzillo, D., LaRovere, M. T., Signorini, M. G., Cerutti, S., and Malliani, A. (1996). Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 77(15):1283–1288.

- Lombardi, F., Sandrone, G., Pernpruner, S., Sala, R., Garimoldi, M., Cerutti, S., Baselli, G., Pagani, M., and Malliani, A. (1987). Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 60:1239–1245.
- Lombardi, F., Torzillo, D., Sandrone, G., Vecchia, L., Finocchiaro, M., Bernasconi, R., and Cappiello, E. (1992). Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol*, 70:1028–1034.
- Lorenz, E. (1991). Dimension of weather and climate attractors. *Nature*, 353:241–244.
- Mackey, M. C. and Glass, L. (1977). Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*, 197:287–289.
- Mäkikallio, T. (1998). *Analysis of heart rate dynamics by methods derived from nonlinear mathematics – Clinical applicability and prognostic significance*. PhD thesis, University of Oulu. URL:<http://herkules.oulu.fi/issn03553221/>.
- Malik, M. (1995a). Effect of electrocardiogram recognition artifact on time-domain measurement of heart rate variability. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, chapter 8, pages 99–118. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY.
- Malik, M. (1995b). Geometrical methods for heart rate variability assessment. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, chapter 4, pages 47–61. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY.
- Malik, M. (1998). Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol*, 13(1):36–44.
- Malik, M. and Camm, A. J. (1993). Components of heart rate variability - what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, 72:821–822.
- Malik, M. and Camm, A. J. (1995). *Heart Rate Variability*. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Malik, M. and Camm, J. (1990). Heart rate variability. *Clin Cardiol*, 13:570–576.
- Malik, M., Cripps, T., Farrell, T., and et al (1989a). Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction – a comparison of different data processing methods. *Med Biol Eng Comput*, 27:603–611.
- Malik, M., Farrell, T., and Camm, A. J. (1990). Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol*, 66:1049–1054.
- Malik, M., Farrell, T., Cripps, T. R., and Camm, A. J. (1989b). Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*, 10:1060–1074.

- Malik, M., Farrell, T. G., and Camm, A. J. (1991). Evaluation of receiver operator characteristics. optimal time of day for the assessment of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Int J Biomed Comput*, 27:175–192.
- Malik, M., Wichterle, D. and Schmidt, G. (1999). Heart-rate turbulence. *G Ital Cardiol*, 29(5):65–69.
- Malinetskii, G. G., Potapov, A. B., Rakhmanov, A. I., and Rodichev, E. B. (1993). Limitations of delay reconstruction for chaotic systems with a broad spectrum. *Phys Rev A*, 179:15.
- Mallat, S. (1999). *A Wavelet Tour of Signal Processing*. Academic Press, 2nd edition.
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., and Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84:482–492.
- Malpas, S. C. and Maling, T. J. B. (1990). Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*, 39:1177–1181.
- Malpas, S. C., Whiteside, E. A., and Maling, T. J. B. (1991). Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence. *Br Heart J*, 65:84–88.
- Mansier, P., Clairambault, J., Charlotte, N., Médigue, C., Vermeiren, C., LePape, G., Carré, F., Gounaropoulou, A., and Swynghedauw, B. (1996). Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc Res*, 31:371–379.
- Manuca, R. and Savit, R. (1996). Stationarity and nonstationarity in time series analysis. *Physica D*, 99:134–161.
- Mathias, C. J. and Alam, M. (1995). Circadian changes of the cardiovascular system and the autonomic nervous system: observations in autonomic disorders. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, chapter 2, pages 21–30. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- McEwen, T. A. and Sima, A. A. F. (1987). Autonomic neuropathy in bb rat. assessment by improved method for measuring heart-rate variability. *Diabetes*, 36:251–255.
- Messenheimer, J. A., Quint, S. R., Tennison, M. B., and Keaney, P. (1990). Monitoring heart rate period variability changes during seizures. *J. Epilepsy*, 3:47–54.
- Mestivier, D., Chau, N. P., Chanudet, X., Bauduceau, B., and Larroque, P. (1997). Relationship between diabetic autonomic dysfunction and heart rate variability assessed by recurrence plot. *Am J Physiol*, 41(3):H1094–H1099.
- Meyer, M., Marconi, C., Ferretti, G., Fiocchi, R., Cerretelli, P., and Skinner, J. E. (1996). Heart rate variability in the human transplanted heart: Nonlinear dynamics and qt vs rr-qt alterations during exercise suggest a return of neurocardiac regulation in long-term recovery. *Integrat Physiol Behav Sci*, 31(4):289–305.

- Meyer, Y. (1993). *Wavelets: Algorithms and Applications*. SIAM.
- Mäkikallio, T. H., Hoiber, S., Kober, L., Torp-Pedersen, C., Peng, C. K., Goldberger, A. L., and Huikuri, H. V. (1999). Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol*, 83(6):836–839.
- Mäkikallio, T. H., Ristimäe, T., Airaksinen, K. E., Peng, C. K., Goldberger, A. L., and Huikuri, H. V. (1998). Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. *Am J Cardiol*, 81(1):27–31.
- Mäkikallio, T. H., Seppänen, T., and Airaksinen, K. E. J. (1997). Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 80:783–797.
- Moiola, J. L. and Chen, G. (1993). Frequency domain approach to computation and analysis of bifurcations and limit cycles: a tutorial. *Int J Bifurcation Chaos*, 3(4):843–867.
- Molgaard, H., Sorensen, K. E., and Bjerregaard, P. (1991). Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol*, 68:777–784.
- Montano, N., Ruscone, T. G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M., and Malliani, A. (1994). Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 90:1826–1831.
- Moon, F. C. (1987). *Chaotic Vibrations - an introduction for applied scientists and engineers*. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Mooney, D. M., Groome, L. J., Holland, S. B., and Smith, Y. D. (1998). Heart rate dynamics in low risk human fetuses. *Pediatr Res*, 44(1):111–118.
- Mountcastle, V. B. (1978). *Fisiologia Médica*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 13a. edição edition.
- Mrowka, R., Patzak, A., Schubert, E., and Persson, P. B. (1996). Linear and non-linear properties of heart rate in postnatal maturation. *Cardiovasc Res*, 31(3):447–454.
- Muldoon, M. R., Broomhead, D. S., Huke, J. P., and Hegger, R. (1998). Delay embedding in the presence of dynamical noise. *Dynamics and Stability fo Systems*, 13:175.

- Myers, G. A., Martin, G. J., Magid, N. M., Barnett, P. S., Schaad, J. W., Weiss, J. S., Lesch, M., and Singer, D. H. (1986). Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Eng*, 33:1149–1156.
- Nelson, J. C., Rizwan-Uddin, Griffin, M. P., and Moorman, J. R. (1998). Probing the order within neonatal heart rate variability. *Pediat Res*, 43(6):823–831.
- Odemuyiwa, O. (1995a). Effect of age on heart rate variability. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 235–239. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Odemuyiwa, O. (1995b). Heart rate variability and risk stratification after acute myocardial infarction: change in heart rate variability after acute myocardial infarction. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 364–367. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Osborne, A. R. and Provenzale, A. (1989). Finite correlation dimension for stochastic systems with power-law spectra. *Physica D*, 35:357.
- Otsuka, K., Cornelissen, G., and Halberg, F. (1997). Age, gender and fractal scaling in heart rate variability. *Clin Sci*, 93(4):299–308.
- Ott, E., Sauer, T., and Yorke, J. A. (1994). *Coping with chaos: analysis of chaotic data and the exploitation of chaotic systems*. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Otzenberger, H., Gronfier, C., Simon, C., Charloux, A., Ehrhart, J., Piquard, F., and Brandenberger, G. (1998). Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol*, 44(3):H946–H950.
- Packer, M. (1992). The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 20:248–254.
- Pagani, M., Lombardi, F., Fuzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., Sandrone, G., Malfatto, G., Dell’Orto, S. Piccaluga, E., Turiel, M., Baselli, G., Cerutti, S., and Malliani, A. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, 59:178–193.
- Pagani, M., Malfatto, G., Pierini, S., Casati, R., Masu, A. M., Poli, M., Guzzetti, S., Lombardi, F., Cerutti, S., and Malliani, A. (1988a). Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Autonom Nerv Syst*, 23:143–153.
- Pagani, M., Mazzuero, G., Ferrari, A., Liberati, D., Cerutti, S., Vaitl, D., Tavazzi, L., and Malliani, A. (1991). Sympathovagal interaction during mental stress: a study employing spectral analysis of heart rate variability in healthy controls and in patients with a prior myocardial infarction. *Circulation*, pages II43–II51.

- Pagani, M., Somers, V., Furlan, R., Dell'Orto, S., Conway, J., Baselli, G., Cerutti, S., Sleight, P., and Malliani, A. (1988b). Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*, 12:600–610.
- Palazzolo, J. A., Estafanous, F. G., and Murray, P. A. (1998). Entropy measures of heart rate variation in conscious dogs. *Am J Physiol*, 274(43):H1099–H1105.
- Papadimitriou, S. and Bezerianos, A. (1999). Nonlinear analysis of the performance and reliability of wavelet singularity detection based denoising for doppler ultrasound fetal heart rate signals. *Int J Med Inf*, 53(1):43–60.
- Parati, G., Di Rienzo, M., Groppelli, A., Pedotti, A., and Mancia, G. (1995a). Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 467–478. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Parati, G., Saul, J. P., Di Rienzo, M., and Mancia, G. (1995b). Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension*, 25:1276–1286.
- Parker, P., Celler, B. G., Potter, E. K., and et al (1984). Vagal stimulation and cardiac slowing. *J Autonom Nerv Syst*, 11:226–231.
- Parker, T. S. and Chua, L. O. (1989). *Practical numerical algorithms for chaotic systems*. Springer Verlag, Berlin.
- Patzak, A. (1995). Development of linear and nonlinear properties of heart-rate control during quiet and active sleep in healthy infants. *J Electrocardiol*, 28(4):356–357.
- Patzak, A. (1999). Short-term rhythms of the cardiorespiratory system and their significance in neonatology. *Chronobiol Int*, 16(16):249–268.
- Peng, C. K., Havlin, S., Stanley, H. E., and Goldberger, A. L. (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *CHAOS*, 5(1):82–87.
- Penáz, J., Roukens, J., and Wall, H. J. (1968). Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. In Drischel, H. and Tiedt, N., editors, *Biokybernetik*, pages 233–236. Karl Marx Universität, Leipzig.
- Perrott, M. and Cohen, R. (1996). An efficient approach to ARMA modeling of biological systems with multiple inputs and delays. *IEEE Trans Biomed Eng*, 43:1–14.
- Persson, P. B. (1996). Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev*, 76:193–244.



- Persson, P. B. (1997). Spectrum analysis of cardiovascular time series. *Am J Physiol*, 42(4):R1201–R1210.
- Persson, P. B. and Kirchheim, H. R. (1991). *Baroreceptor Reflexes*. Springer-Verlag, Berlin, Germany.
- Persson, P. B., Stauss, H., Chung, O., Wittmann, U., and Unger, T. (1992). Spectrum analysis of sympathetic nerve activity and blood pressure in conscious rats. *Am J Physiol*, 32:H1348–H1355.
- Petretta, M., Spinelli, L., Marciano, F., Vicario, M. L., Testa, G., Signorini, A., and Bonaduce, D. (1999). Wavelet transform analysis of heart rate variability during dipyridamole-induced myocardial ischemia: Relation to angiographic severity and echocardiographic dyssynergy. *Clin Cardiol*, 22(3):201–206.
- Pichot, V., Gaspoz, J. M., Molliex, S., Antoniadis, A., Busso, T., Roche, F., Costes, F., Quintin, L., Lacour, J. R., and Barthelemy, J. C. (1999). Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol*, 86(3):1081–1091.
- Piepoli, M., Sleight, P., Leuzzi, S., Valle, F., Spadacini, G., Passino, C., Johnston, J., and Bernardi, L. (1997). Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *Circulation*, 95:1813–1821.
- Pikkujamsa, S. M., Mäkikallio, T. H., Sourander, L. B., Raiha, I. J., Puukka, P., Skytta, J., Peng, C. K., Goldberger, A. L., and Huikuri, H. V. (1999). Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence - Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*, 100(4):393–399.
- Pikkujamsa, S. M., Mäkikallio, T. H., Airaksinen, K. E. J., and Huikuri, H. V. (2001). Determinants and interindividual variation of r-r interval dynamics in healthy middle-aged subjects. *Am J Physiol*, 280(3):H1400–H1406.
- Pilgram, B. and Kaplan, D. T. (1999). Nonstationarity and 1/f noise characteristics in heart rate. *Am J Physiol*, 276:R1–R9.
- Pincus, S. M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Nat Acad Sci USA*, 88:2297–2301.
- Pincus, S. M., Cummins, T. R., and Haddad, G. G. (1993). Heart rate control in normal and aborted-SIDS infants. *Amer J Physiol*, 264:R638–R646.
- Pincus, S. M. and Goldberger, A. L. (1994). Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Amer J Physiol*, 266:H1643–H1656.
- Pincus, S. M. and Viscarello, R. R. (1992). Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol*, 79:249–255.

- Pipilis, A., Flather, M., Ormerod, O., and Sleight, P. (1991). Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol*, 67:1137–1139.
- Pivik, R. T., Busby, K. A., Gill, E., Hunter, P., and Nevins, R. (1996). Heart rate variations during sleep in preadolescents. *Sleep*, 19(2):117–135.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J. B., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., Barger, A. C., Shannon, D. C., Cohen, R. J., and Benson, H. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*, 248:H151–H153.
- Poon, C. S. and Merrill, C. K. (1997). Decrease of cardiac chaos in congestive heart failure. *Nature*, 389(6650):492–495.
- Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., and Flannery, B. P. (1992). *Numerical Recipes in C - The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, New York.
- Priestley, M. B. (1988). *Non-linear and non-stationary time series analysis*. Academic Press, London.
- Provenzale, A., Smith, L. A., Vio, R., and Murante, G. (1992). Distinguishing between low-dimensional dynamics and randomness in measured time series. *Physica D*, 58:31.
- Ramakrishnan, A. G. and Saha, S. (1997). ECG coding by wavelet-Based linear prediction. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44(12):1253–1261.
- Ribeiro, A. L. P. (1996). *Disfunção autonômica e arritmia ventricular em chagásicos sem cardiopatia aparente*. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Ribeiro, A. L. P., Moraes, R. S., Ribeiro, J. P., Ferlin, E. L., Torres, R. M., Oliveira, E., and Rocha, M. O. C. (2001). Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*, 141:260–265.
- Ribeiro, A. L. P., Moraes, R. S., Torres, R. M., Ferlin, E. L., Oliveira, E., Rohde, L., Gontijo, E., Ribeiro, J. P., and Rocha, M. O. C. (1996). Reduced heart rate variability preceding left ventricular dilatation in Chagas' disease. *Eur JCPE*, 6(1):120.
- Ribeiro, A. L. P. and Rocha, M. O. C. (1998). Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. *Rev Soc Bras Med Tropical*, 31(3):301–314.
- Rimoldi, O., Pierini, S., Ferrari, A., Cerutti, S., Pagani, M., and Malliani, A. (1990). Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*, 27:H967–H976.

- Rioul, O. and Vetterli, M. (1991). Wavelets and signal processing. *IEEE Signal Proc Mag*, 26:14–38.
- Roach, D. E. and Sheldon, R. S. (1998). Information scaling properties of heart rate variability. *Am J Physiol*, 274(Heart Circ. Physiol. 43):H1970–H1978.
- Rollins, M. D., Jenkins, J. G., Carson, D. J., McClure, B. G., Mitchell, R. H., and Imam, S. Z. (1992). Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia*, 35:452–455.
- Rompelman, O., A., V. K. W. H., and Backer, E. (1980). Heart rate variability in relation to psychological factors. *Ergonomics*, 23:1101–1115.
- Rompelman, O., Coenen, A. J. R. M., and Kitney, R. I. (1977). Measurement of heart-rate variability: Part i - comparative study of heart-rate variability analysis methods. *Med Biol Eng Comput*, 15:233–239.
- Rosenblueth, A. and Simeone, F. A. (1934). The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *Amer J Physiol*, 110:42–55.
- Rosenstein, M. T., Collins, J. J., and De Luca, C. J. (1993). A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D*, 65:117–134.
- Rössler, O. E. (1976). An equation for continuous chaos. *Phys Lett*, 57A(5):397–398.
- Rothschild, M., Rothschild, A., and Pfeifer, M. (1988). Temporary decrease in cardiac parasympathetic tone after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 62:637–639.
- Ruelle, D. (1990). Deterministic chaos: the science and the fiction. *Proc R Soc Lond A*, 427:241–248.
- Rushmer, R. F. (1976). *Cardiovascular Dynamics*. Saunders, Philadelphia.
- Ryan, S. M., Goldberger, A. L., Ruthazer, R., Mietus, J., and Lipsitz, L. A. (1992). Spectral analysis of heart rate dynamics in elderly persons with postprandial hypotension. *Am J Cardiol*, 69:201–205.
- Sahambi, J. S., Tandon, S. N., and Bhatt, R. K. P. (1997a). Using wavelet transforms for ecg characterization. *IEEE Eng Med Biol*, January/February:77–83.
- Sahambi, J. S., Tandon, S. N., and Bhatt, R. K. P. (1997b). Using wavelet transforms for ECG characterization. *IEEE Eng Med Biol*, pages 77–83.
- Sakata, S., Hayano, J., Mukai, S., Okada, A., and Fujinami, T. (1999). Aging and spectral characteristics of the nonharmonic component of 24-h heart rate variability. *Am J Physiol*, 45(6):R1724–R1731.

- Sampson, S. R. and Hainsworth, R. (1972). Responses of aortic body chemoreceptors to physiological stimuli. *Amer J Physiol*, 222:953–958.
- Sano, M. and Sawada, Y. (1985). Measurement of the Lyapunov spectrum from a chaotic time series. *Phys Rev Lett*, 55(10):1082–1085.
- Santos, M. A. R. and Souza, M. N. (2000). Detecção dos sons cardíacos s1 e s2 através de análise tempo-frequência. *COPPE-UFRJ*. to be published.
- Saul, J. P. and Bernardi, L. (1995). Heart rate variability after cardiac transplantation. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 479–493. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Saul, J. P., Rea, R. F., Eckberg, D. L., Berger, R. D., and Cohen, R. J. (1990). Heart rate muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol*, 258:H713–H721.
- Sayers, B. M. (1973). Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*, 16:17–32.
- Schneider, R., Ulm, K., Rolnitzky, L., Camm, A. J., Bigger Jr., J. T. and Schömig, A. (1999). Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*, 353(9162):1390–1396.
- Schreiber, T. (1997). Detecting and analysing nonstationarity in a time series using nonlinear cross predictions. *Phys Rev Lett*, 78(5):843–846.
- Schreiber, T. (1999). Interdisciplinary application of nonlinear time series methods. *Phys Rep*, 308:1–64.
- Schreiber, T. and Schmitz, A. (1996). Improved surrogate data for nonlinearity tests. *Phys Rev Lett*, 77(4):635–638.
- Schreiber, T. and Schmitz, A. (2000). Surrogate time series. *Physica D*, 142:346–382.
- Selkurt, E. E. (1986). *Fisiologia*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, quinta edição edition.
- Seydel, R. (1988). *From equilibrium to chaos – Practical bifurcation and stability analysis*. Elsevier, New York.
- Siché, J. P., Longère, P., Tremel, F., de Gaudemaris, R., Comparat, V., and Mallion, J. M. (1994). Variabilité de la pression artérielle au repos et hypertrophie ventriculaire gauche chez l’hypertendu. approche par analyse spectrale. *Arch Mal Coeur*, 87:1023–1027.
- Silke, B., Hanratty, C. G., and Riddell, J. G. (1999). Heart-rate variability effects of beta-adrenoceptor agonists (xamoterol, prenalterol, and salbutamol) assessed nonlinearly with scatterplots and sequence methods. *J Cardiovasc Pharmacol*, 33(6):859–867.

- Silke, B. and Riddell, J. G. (1998). Evaluation of the effect on heart rate variability of some agents acting at the beta-adrenoceptor using nonlinear scatterplot and sequence methods. *Cardiovasc Drug Therapy*, 12(5):439–448.
- Skinner, J. E., Carpeggiani, C., Landisman, C. E., and Fulton, K. W. (1991). Correlation dimension of heartbeat intervals is reduced in conscious pigs by myocardial ischemia. *Cardiovasc Res*, 68:966–976.
- Skinner, J. E., Pratt, C. M., and Vybiral, T. (1993). A reduction in the correlation dimension of heartbeat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects. *Am Heart J*, 125:731–743.
- Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Bigger, J. T., Lo, J. E. S., and Gorman, J. M. (1996). Relationships between circulating catecholamines and low frequency heart period variability as indices of cardiac sympathetic activity during mental stress. *Psychosom Med*, 58:25–31.
- Smith, R. L. (1992). Estimating dimension in noisy chaotic time-series. *J R Statist Soc B*, 54:329.
- Söderström, T. and Stoica, P. (1989). *System Identification*. Prentice Hall International (UK) Ltd.
- Stark, J., Broomhead, D. S., Davies, M. E., and Huke, J. (1997). Takens embedding theorems for forced and stochastic systems. *Nonlinear Analysis*, 30:5303.
- Stein, P. K., Conger, B. M., and Kleiger, R. E. (1993). The effect of pindolol and labetalol on heart rate variability in normal subjects. *JACC*, 21:286A.
- Storella, R. J., Horrow, J. C., and Polansky, M. (1999). Differences among heart rate variability after anesthesia and cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 13(4):451–453.
- Storella, R. J., Kandell, R. B., Polansky, M., and Horrow, J. C. (1994). Approximate entropy, a nonlinear statistic, detects effects of opioid anesthesia on heart-rate-variability. *Anesthesiology*, 81(3A):A150–A150.
- Storella, R. J., Wood, H. W., Mills, K. M., Kanters, J. K., and Hojgaard, M. V. (1998). Approximate entropy and point correlation dimension of heart rate variability in healthy subjects. *Integrat Physiol Behav Sci*, 33(4):315–320.
- Strang, G. and Nguyen, T. (1996). *Wavelets and Filter Banks*. Cambridge Press.
- Suder, K., Drepper, F. R., Schiek, M., and Abel, H. H. (1998). One-dimensional, nonlinear determinism characterizes heart rate pattern during paced respiration. *Am J Physiol*, 44(3):H1092–H1102.
- Sugihara, G., Allan, W., Sobel, D., and Allan, K. D. (1996). Nonlinear control of heart rate variability in human infants. *Proc Nat Acad Sci USA*, 93(6):2608–2613.

- Sugihara, G. and May, R. M. (1990). Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature*, 344:734–741.
- Swynghedauw, B. (1996). Biological determinants of the nonlinear aspects of sinus rhythm variability in humans, rats and mice. *Arch Physiol Biochem*, 104(4):D13–D16.
- Swynghedauw, B., Jasson, S., Chevalier, B., Clairambault, J., Hardouin, S., Heymes, C., Mangin, L., Mansier, P., Medigue, C., Moalic, J. M., Thibault, N., and Carre, F. (1997). Heart rate and heart rate variability, a pharmacological target. *Cardiovasc Drug Therapy*, 10(6):677–685.
- Takens, F. (1981). Detecting strange attractors in turbulence. In Rand, D. A. and Young, L. S., editors, *Dynamical systems and turbulence - Lecture Notes in Mathematics*, volume 898, pages 366–381. Springer-Verlag, Berlin.
- Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93:1043–1065.
- Theiler, J. (1986). Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. *Phys Rev A*, 34(3):2427–2432.
- Theiler, J. (1990a). Estimating fractal dimension. *J Opt Soc Amer A*, 7:1055.
- Theiler, J. (1990b). Statistical precision of dimension estimators. *Phys Rev A*, 41:3038.
- Theiler, J. (1991). Some comments on the correlation dimension of  $1/f^\alpha$  noise. *Phys Rev A*, 155:480.
- Theiler, J., Eubank, S., Longtin, A., Galdrikian, B., and Farmer, D. D. (1992). Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*, 58:77–94.
- Thompson, J. M. T. and Stewart, H. B. (1986). *Nonlinear dynamics and chaos*. John Wiley and Sons, Chichester.
- Toweill, D. L. and Goldstein, B. (1998). Linear and nonlinear dynamics and the pathophysiology of shock. *New Horiz – Sci Pract Acute Med*, 6(2):155–168.
- Triedman, J., Perrott, M., Cohen, R., and Saul, J. (1995). Respiratory sinus arrhythmia: time domain characterization using autoregressive moving average analysis. *Am J Physiol*, 268(37):H2232–H2238.
- Tulppo, M. P., Mäkikallio, T. H., Seppanen, T., Airaksinen, J. K. E., and Huikuri, H. V. (1998). Heart rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction. *Am J Physiol*, 43(3):H810–H816.

- Van Leeuwen, P., Lange, S., Bettermann, H., Gronemeyer, D., and Hatzmann, W. (1999). Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Hum Dev*, 54(3):259–269.
- Van Ravenswaaij-Arts, C., Hopman, J., Kolle, L., Stoeltinga, G., and Van Geijn, H. (1994). Spectral analysis of heart rate variability in spontaneously breathing very preterm infants. *Acta Paediatr*, 83(5):473–480.
- Van-Steenis, H. G., Tulen, J. H. M., and Mulder, L. J. M. (1994). Heart rate variability spectra based on non-equidistant sampling: the spectrum of counts and the instantaneous heart rate spectrum. *Medical Engineering and Physics*, 16:355–362.
- Vanoli, E., Adamson, P. B., Cerati, D., and Hull Jr, S. S. (1995). Heart rate variability and risk stratification post-myocardial infarction physiological correlates. In Malik, M. and Camm, A. J., editors, *Heart Rate Variability*, pages 347–360. Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
- Vetter, R., Celka, P., Vesin, J.-M., and Scherrer, U. (1998a). Sub-signal extraction of *RR* times series using independent component analysis. *EMBS98*.
- Vetter, R., Celka, P., Vesin, J.-M., Thonet, G., Pruvot, E., Fromer, M., Scherrer, U., and Bernardi, L. (1998b). Subband modeling of the human cardiovascular system: new insights into cardiovascular regulation. *Ann Biomed Eng*, 26:293–307.
- Vetter, R., Vesin, J.-M., Celka, P., and Scherrer, U. (1998c). Observer of the human cardiac sympathetic nerve activity using non-causal blind source separation. *IEEE Trans Biomed Eng*
- Vetterli, M. and Kovacevic (1995). *Wavelets and Subband Coding*. Prentice Hall PTR.
- Voss, A., Hnatkova, K., Wessel, N., Kurths, J., Sander, A., Schirdewan, A., Camm, A. J., and Malik, M. (1998). Multiparametric analysis of heart rate variability used for risk stratification among survivors of acute myocardial infarction. *Pace-Pac Clin Electrophys*, 21(1):186–192.
- Voss, A., Kurths, J., Kleiner, H. J., and Wessel, N. (1995). Improved analysis of heart rate variability by methods of nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*, 28:81–88.
- Vybiral, T., Bryg, R. J., Maddens, M. E., and Boden, W. E. (1990). Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*, 65:604–608.
- Wagner, C. D. and Persson, P. B. (1996). Chaos in blood pressure control. *Cardiovasc Res*, 31(3):380–387.
- Wagner, C. D. and Persson, P. B. (1998). Chaos in the cardiovascular system: an update. *Cardiovasc Res*, 40(2):257–264.

- Weise, F., Heydenreich, F., Gehrig, W., and Runge, U. (1990). Heart rate variability in diabetic patients during orthostatic load - a spectral analytic approach. *Klin Wochenschr*, 68:26–32.
- Wiklund, U., Akay, M., and Niklasson, U. (1997). Short-term analysis of heart-rate variability by adapted wavelet transforms. *IEEE Eng Med Biol*, 16(5):113–118.
- Witt, A., Kurths, J., and Pikovsky, A. (1998). Testing stationarity in time series. *Phys Rev E*, 58(2):1800–1810.
- Wolf, A. (1986). Quantifying chaos with Lyapunov exponents. In Holden, A., editor, *Chaos*, pages 273–290. Manchester University Press, Manchester.
- Wolf, A., Swift, J. B., Swinney, H. L., and Vastano, J. A. (1985). Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica D*, 16:285–317.
- Wolf, M. M., Varigos, G. A., Hunt, D., and Sloman, J. G. (1978). Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Med J Aust*, 2:52–53.
- Woo, M. A., Stevenson, W. G., Moser, D. K., Trelease, R. B., and Harper, R. M. (1992). Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart-failure. *Am Heart J*, 123(3):704–710.
- Yamashiro, S. M., Slaaf, D. W., Reneman, R. S., Tangelder, G. J., and Basingthwaighte, J. B. (1990). Fractal analysis of vasomotion. *Ann N Y Acad Sci*, 591:410–416.
- Yambe, T., Nanka, S., Kobayashi, S., Tanaka, A., Yoshizawa, M., Abe, K., Tabayashi, K., Takeda, H., and Nitta, S. (1998). Origin of chaos in the circulation: open loop analysis with an artificial heart. *ASAIO J*, 44(5):M700–M703.
- Yambe, T., Nanka, S., Naganuma, S., Kobayashi, S., Nitta, S., Fukuju, T., Miura, M., Uchida, N., Tabayashi, K., Tanaka, A., Takayasu, M., Abe, K., Takayasu, H., Yoshizawa, M., and Takeda, H. (1996). Extracting 1/f fluctuation from the arterial blood pressure of an artificial heart. *Artif Organs*, 20(7):777–782.
- Yang, F. and Liao, W. (1997). Modeling and decomposition of hrv signals with wavelet transforms. *IEEE Eng Med Biol*, pages 17–22.
- Yeragani, V. K., Berger, R., Pohl, R., Srinivasan, K., Balon, R., Ramesh, C., Weinberg, P., and Berchou, R. (1992). Effects of yohimbine on heart rate variability in panic disorder patients and normal controls: a study of power spectral analysis of heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol*, 46:89–103.
- Yeragani, V. K., Pohl, R., Berger, R., Balon, R., Ramesh, C., Glitz, D., Srinivasan, K., and Weinberg, P. (1993). Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res*, 46:89–103.



- Yeragani, V. K., Sobolewski, E., Jampala, V. C., Kay, J., Yeragani, S., and Igel, G. (1998). Fractal dimension and approximate entropy of heart period and heart rate: awake versus sleep differences and methodological issues. *Clin Sci*, 95(3):295–301.
- Yip, K. P. and Holstein-Rathlou, N. H. (1996). Chaos and non-linear phenomena in renal vascular control. *Cardiovasc Res*, 31:359–370.
- Zucker, I. H. and Gilmore, J. P. (1991). *Reflex Control of the Circulation*. CRC Press, Boca Raton, Fla.
- Zwiener, U., Hoyer, D., Bauer, R., Luthke, B., Walter, B., Schmidt, K., Hallmeyer, S., Kratzsch, B., and Eiselt, M. (1996). Deterministic-chaotic and periodic properties of heart rate and arterial pressure fluctuations and their mediation in piglets. *Cardiovasc Res*, 31(3):455–465.

# Índice

- órbita, 53
- alcoolismo, 41
- análise de sinais biomédicos, 2
- arritmia sinusal respiratória, 31
- artefatos, 36
- atrator, 53
- atratores, 55
- atratores estranhos, 55
- bacia de atração, 53
- bifurcação, 56
- bloqueadores autonômicos, 41
- córtex cerebral, 28
- caos determinístico, 56
- ciclos limites, 55
- contração atrial, 18
- contratilidade miocárdica, 20
- controle da pressão arterial, 29
- critério de informação de Akaike, 70
- CV, 39
- débito cardíaco, 14
- desenvolvimento fetal, 6
- determinismo, 52
- diabete, 10
- diabetes, 9
- diabetes mellitus, 41
- diagramas de dispersão, 42
- dimensão de correlação, 63
- dimensão de imersão, 58
- dimensão fractal, 63
- distúrbios do sono, 10
- divisão simpática do SNA, 17
- doença de Chagas, 9
- doenças cardiovasculares, 1, 8
- efeito cronotrópico positivo, 26
- efeito inotrópico positivo, 26
- Engenharia Biomédica, 1
- entropia aproximada, 65
- ERR, 69
- espaço de fase, 53
- estabilidade, 53
- expoentes de Lyapunov, 61
- extrema sensibilidade às condições iniciais, 55
- feixe atrioventricular, 22
- feixe de His, 22
- fenômeno da escada, 20
- fenômeno de Treppe, 20
- fibras parassimpáticas cardíacas, 27
- fibras adrenérgicas, 26
- fibras colinérgicas, 27
- fibras simpáticas cardíacas, 26
- fluxo sangüíneo, 14
- focos ectópicos, 22
- fractais, 55
- freqüência cardíaca, 14, 16
- hemorragia, 18
- hipertensão, 9

- histograma de intervalos RR, 41  
 imersão, 58  
 infarto agudo do miocárdio, 1, 10  
 infarto do miocárdio, 41  
 infarto do miocárdio, 8  
 insuficiência cardíaca, 9  
 interpolação, 36  
 métodos do domínio da frequência, 45  
 métodos do domínio do tempo, 39  
 métodos geométricos, 41  
 marcapasso natural do coração, 22  
 mecanismo de Frank-Starling, 19  
 modelagem NARMA, 67  
 modulação autonômica, 23  
 nódulo atrioventricular, 22  
 nódulo sinoatrial, 22  
 neuropatia diabética, 10  
 pós-carga, 20  
 passo de reconstrução, 59  
 pNN50, 40  
 pNN6, 25, 40  
 ponto fixo, 53  
 potenciação pós-extra-sistólica, 20  
 potencial de ação cardíaco, 23  
 potencial de marcapasso, 23  
 pré-carga, 20  
 pressão arterial, 14  
 pressão de enchimento ventricular, 17  
 pressão sangüínea, 2  
 pressorreceptores arteriais, 28  
 princípio da parsimônia, 70  
 processamento de sinais biomédicos, 2  
 pulsos ectópicos, 36  
 quimiorreceptores, 32  
 razão de redução do erro, 69  
 recém nascidos, 6  
 receptores adrenérgicos cardíacos, 27  
 receptores colinérgicos cardíacos, 28  
 receptores ventriculares, 32  
 reflexo de Bainbridge, 30  
 regulação hormonal, 32  
 repulsor, 53  
 resistência periférica total, 14  
 resistência ao fluxo sangüíneo, 14  
 ritmo circadiano, 7  
 ritmo ultradiano, 7  
 RMSSD, 40  
 SDANN, 40  
 SDNN, 39  
 SDNNIDX, 40  
 sinal de VFC, 36  
 sistema autônomo, 52  
 sistema de condução, 22  
 sistema de Purkinje, 22  
 sistema determinístico, 52  
 sistema dinâmico, 52  
 sistema não-autônomo, 52  
 sistema nervoso autônomo, 6, 16  
 sistemas contínuos no tempo, 52  
 sistemas discretos no tempo, 52  
 sono, 10  
 tálamo, 28  
 tacograma, 36  
 transplantados, 9  
 variabilidade da frequência cardíaca, 2  
 variabilidade da frequência cardíaca, 22  
 volume diastólico final, 14

volume sistólico, 14, 16

volume sistólico final, 14, 20