

Pedro Giassi Junior

**ANÁLISE DA REGULAÇÃO AUTONÔMICA
CARDIOVASCULAR POR MODELAMENTO MVAR DE
VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS NÃO INVASIVAMENTE
AMOSTRADAS**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Engenharia Elétrica
Orientador: Raimes Moraes, PhD.

Florianópolis, SC
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.

Giassi Junior, Pedro

Análise da regulação autonômica cardiovascular por modelamento MVAR de variáveis fisiológicas não invasivamente amostradas / Pedro Giassi Junior ; orientador, Raimes Moraes - Florianópolis, SC, 2013. 145 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.

Inclui referências

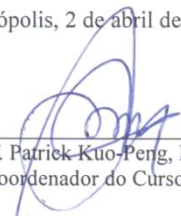
1. Engenharia Elétrica. 2. Regulação autonômica cardiovascular. 3. Modelos multivariados. 4. Pulse Wave Transit Time (PWTT). 5. Identificação de sistemas. I. Moraes, Raimes. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. III. Título.

Pedro Giassi Junior

**ANÁLISE DA REGULAÇÃO AUTONÔMICA
CARDIOVASCULAR POR MODELAMENTO MVAR DE
VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS NÃO INVASIVAMENTE
AMOSTRADAS**

‘Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor em Engenharia Elétrica, Área de Concentração em Engenharia Biomédica, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina.’

Florianópolis, 2 de abril de 2013.




Prof. Patrick Kuo-Peng, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:




Raimes Moraes, Ph.D.
Orientador

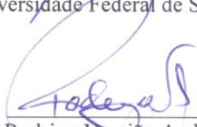
Universidade Federal de Santa Catarina




Jefferson Luiz Brum Marques, Ph.D.
Universidade Federal de Santa Catarina



Adson Ferreira da Rocha, Ph.D.
Universidade de Brasília



Rodrigo Varejão Andreão, Dr.
Instituto Federal do Espírito Santo



Carlos Aurélio Faria da Rocha, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico à minha família:
Pedro, Maria, Ana e Thaís.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Jesus por me guiarem até aqui e me acompanharem por todo esse período de estudos, me orientando e ajudando a superar os desafios e as dificuldades que encontrei pelo caminho.

Aos meus pais Pedro e Maria Irani por me proporcionarem a oportunidade de me dedicar exclusivamente aos estudos, além do seu amor e apoio incondicional, sempre! E a minha irmã Ana, pelo exemplo acadêmico e incentivo! Amo-os e admiro-os com todo o meu coração!

A Thaís, quem esteve ao meu lado desde o início desse projeto e permaneceu, mesmo com todas as dificuldades intrínsecas ao trabalho, me apoiando sempre! Amo-te!

Ao meu grande orientador Raimes, por ter me aceitado como seu orientado e acreditado no meu trabalho. E pelo respeito e pela amizade consolidada nesses anos de convivência!

Aos amigos da secretaria Wilson e Marcelo, pela diversão e parceria, sempre com bom humor!

Um agradecimento especial ao Dr. Maurício Gonçalves de Oliveira, pela disponibilidade e colaboração em uma parte difícil e importante deste trabalho. Muito obrigado!

Por fim, agradeço a todos os meus grandes amigos, que estão sempre ao meu lado, mesmo que em sentimento! Agora é tempo de revê-los para matar a saudade e tomar aquela gelada para comemorar!

RESUMO

A regulação cardiovascular de curto prazo mediada pelos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo tem sido investigada por modelagem multivariada autoregressiva (MVAR), tendo se sedimentado como uma poderosa ferramenta de análise nas pesquisas clínicas. Modelos MVAR empregam a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial sistólica (PAS) e a forma de onda do fluxo respiratório (RESP). ECG (a partir do qual é obtido a série FC) e a atividade respiratória podem ser facilmente captados dos pacientes. No entanto, os métodos envolvidos na aquisição da PAS (batimento a batimento) dificultam a utilização dos modelos MVAR durante exames clínicos. Estudos recentes mostram uma correlação inversa entre o tempo de trânsito da onda de pulso (PWTT) e as flutuações da PAS. PWTT é o intervalo de tempo decorrido entre a onda R do ECG e a base da onda de pulso captada com fotopletismografia no mesmo ciclo cardíaco. Este trabalho investiga a viabilidade do uso do inverso da série PWTT (IPWTT) como uma alternativa para medidas invasivas de PAS em modelagem MVAR da regulação cardiovascular. Para isso, as séries FC, RESP e IPWTT amostradas de voluntários durante alterações posturais e bloqueio autônomo foram aplicadas a modelos MVAR. Os resultados obtidos mostram que a série IPWTT pode ser utilizada em substituição das medições de PAS, a fim de superar as dificuldades práticas relacionadas com a amostragem contínua da PAS durante os exames clínicos. Isto abre a perspectiva de ampla utilização de modelagem MVAR para avaliação da função autonômica em exames clínicos de rotina, possibilitando uma melhor caracterização da enfermidade ou condição física do indivíduo.

Palavras-chave: Controle autonômico cardiovascular, mudanças posturais, bloqueio autonômico, modelo MVAR, identificação de sistemas.

ABSTRACT

Short-term cardiovascular regulation mediated by the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system has been investigated by multivariate autoregressive (MVAR) modeling, providing insightful analysis. MVAR models employ heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and respiratory waveforms. ECG (from which HR series is obtained) and respiratory flow waveform (RFW) can be easily sampled from the patients. Nevertheless, the available methods for acquisition of beat-to-beat SBP measurements during exams hamper the wider use of MVAR models in clinical research. Recent studies show an inverse correlation between pulse wave transit time (PWTT) series and SBP fluctuations. PWTT is the time interval between the ECG R-wave peak and photoplethysmography waveform (PPG) base point within the same cardiac cycle. This work investigates the feasibility of using inverse PWTT (IPWTT) series as an alternative input to SBP for MVAR modeling of the cardiovascular regulation. For that, HR, RFW and IPWTT series acquired from volunteers during postural changes and autonomic blockade were used applied to MVAR models. Obtained results show that IPWTT series can be used in place of SBP measurements in order to overcome practical difficulties related to the continuous sampling of the SPB during clinical exams. This opens the prospect of widespread use of MVAR modeling for assessment of autonomic function in clinical routine, allowing a better characterization of disease or physical condition of the individual.

Keywords: Autonomic cardiovascular control, postural changes, autonomic blockade, closed-loop system identification, impulse response, multivariate autoregressive model.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Ilustração dos diferentes ramos do SNA atuantes no controle da circulação: simpático e parassimpático (indicado pelo nervo vago). No detalhe à esquerda, estão indicadas as localizações dos centros cardioinibidor e vasomotores (área vasoconstritora e vasodilatadora) presentes na formação reticular do bulbo (adaptado de GUYTON & HALL, 2006). 33

Figura 2.2 - Atuação dos receptores de estiramento do seio carotídeo no controle da pressão arterial. Uma queda da pressão arterial (a) é detectada por uma diminuição na frequência de disparo dos receptores de estiramento; isto provoca uma redução dos impulsos do nervo vago e um aumento dos impulsos do nervo simpático, aumentando a contratilidade, a frequência cardíaca e a constrição dos vasos sanguíneos. O efeito oposto pode ser observado com um aumento da pressão arterial (c) (adaptado de RUSHMORE, 1972 *apud* LI, 2004).35

Figura 2.3 - Relação entre o volume pulmonar e a frequência cardíaca. Durante a expiração, a frequência cardíaca diminui, ocorrendo aumento no intervalo entre batimentos (intervalos RR). Na fase da inspiração, observa-se um aumento da frequência cardíaca e conseqüente redução dos intervalos RR (adaptado de PATWARDAN, 2006). 37

Figura 2.4 – Modelo geral de um sistema linear, com y e u representando os sinais de saída e entrada, respectivamente; e representando o ruído. A , B , C , D e F representam os coeficientes do modelo que relacionam os três sinais (Adaptado de Korhonen *et al.*, 1996). 45

Figura 2.5 – Estrutura de modelo MVAR para a caracterização de um sistema desconhecido (adaptado de Kalli *et al.*, 1988; e Korhonen, 1997). 46

Figura 2.6 – Caracterização da taxa de variação da frequência cardíaca (FC) em resposta estimulação elétrica do (a,c) nervo vago – estado puro vagal e (b,d) dos nervos simpáticos – estado puro simpático, obtidas em coelhos (a,b) e em cães (c,d). As curvas (e,f) referem-se às respostas ao impulso comumente observadas em humanos,

ocasionadas pela (e) arritmia sinusal respiratória e (f) pelo reflexo barorreceptor, sendo apresentadas para efeito de comparação com as obtidas durante estimulações puras (adaptado de SPEAR *et al.*, 1979; BERGER *et al.*, 1989a; e TRIEDMAN *et al.*, 1995). 54

Figura 3.1 – Ilustração da concepção do sistema desenvolvido para o registro dos sinais fisiológicos de interesse. 59

Figura 3.2 - Diagrama de blocos do sistema de aquisição composto por cinco canais contendo um circuito analógico de condicionamento, um amostrador-retentor, um microcontrolador com conversor A/D integrado e um módulo de transmissão Bluetooth. 60

Figura 3.3 – Eletrodos de prata/cloreto de prata, conectados a cabos blindados, utilizados na aquisição do ECG. 61

Figura 3.4 – Diagrama de blocos do circuito de condicionamento dos canais de ECG. A diferença de potencial captada pelo amplificador de instrumentação é filtrada (PA e PB) para reter apenas a banda de interesse. Circuito somador desloca linha de base do ECG (~1V) para atender os limites de entrada de CAD, sendo o sinal resultante periodicamente lido pelo circuito de amostragem-retenção. 63

Figura 3.5 – Esquema elétrico do canal de aquisição e condicionamento da atividade respiratória. 63

Figura 3.6 – Diagrama de fotopletismografia transmissiva. Um LED emite luz que percorre o tecido e incide sobre o fotodetector. Este gera um sinal de tensão com magnitude proporcional à intensidade de luz recebida, sendo amplificado e disponibilizado para o conversor A/D (Adaptado de MOYLE, 2002). 65

Figura 3.7 – Canais de aquisição do sinal de fotopletismografia. 65

Figura 3.8 – Fotos do sistema utilizado para a aquisição dos sinais fisiológicos. a) Sistema de registro contendo os módulos de condicionamento, controle; b) módulo de transmissão Bluetooth. 66

Figura 3.9 – Software para a visualização e registro dos sinais. 68

Figura 3.10 – Aquisição de sinais de voluntário durante a administração de bloqueadores farmacológicos da função autonômica no Hospital Universitário - UFSC.....	72
Figura 3.11 – Curvas de magnitude (dB) e fase (°) das respostas em frequência dos filtros (a) PA e (b) PB utilizados para o condicionamento do sinal de ECG.....	75
Figura 3.13 – Curvas de magnitude (dB) e fase (°) da resposta em frequência do filtro PB utilizado para o condicionamento do sinal de RESP.....	78
Figura 3.14 – Representação gráfica dos pontos característicos (Onda R do ECG e ponto base do PPG) utilizados para a obtenção das séries temporais FC e PWTT.....	80
Figura 3.15 – Estrutura do modelo MVAR utilizado para caracterizar as relações entre as séries FC, IPWTT e RESP durante a regulação cardiovascular.....	82
Figura 4.1 – Segmentos representativos de ECG, PPG e atividade respiratória (RESP) amostrados de voluntário na posição supina respirando segundo o protocolo banda larga (<i>broadband</i>).....	87
Figura 4.2 – Segmentos representativos dos sinais adquiridos ECG e PPG, e suas singularidades identificadas para a análise (a). Intervalos RR, PWTT, calculados a partir das singularidades anotadas (b).....	88
Figura 4.3 – Segmentos representativos das séries temporais FC, IPWTT e RESP, normalizadas e reamostradas, utilizadas para o modelamento do sistema cardiovascular.....	88
Figura 4.4 – Ordens máximas para um modelo sugeridas pelos critérios de informação AIC e MDL (campos superiores) e os erros de estimação (unidades normalizadas) obtidos (campo inferior), considerando-se o número de coeficientes incorporados a cada relação descrita pelo modelo.....	90
Figura 4.5 – Exemplo de resultado do algoritmo VOPS na estimação do número correto de coeficientes (indicado pelos índices do eixo horizontal correspondentes às barras verdes) e seus respectivos atrasos	

(índices nos topos das barras) a serem incluídos no modelo. O valor indicado corresponde ao primeiro pico relativo da curva Q_m 90

Figura 4.6 – Exemplos de séries temporais FC amostradas de voluntários (curva azul) e geradas pelo modelo (curva verde) obtidas para os três padrões respiratórios empregados nesse estudo..... 92

Figura 4.7 – Exemplos de séries temporais IPWTT amostradas de voluntários (curva azul) e geradas pelo modelo (curva verde) obtidas para os três padrões respiratórios empregados nesse estudo..... 93

Figura 4.9 – Valores normalizados da correlação (*traço azul*) entre os sinais de entrada e os erros de estimação obtidos. As linhas tracejadas indicam os limites para assumir independência entre as entradas e os resíduos (erros)..... 94

Figura 4.10 – Formas de onda típicas do conjunto de respostas ao impulso estimadas a partir dos registros de voluntários saudáveis, em posição supina, sem uso de bloqueadores farmacológicos. Cada resposta ao impulso relaciona duas das três variáveis utilizadas (FC, IPWTT e RESP), sendo a relação entre entrada/saída indicada pelas setas (eixo vertical: unidade normalizada; eixo horizontal: tempo-s).96

Figura 4.11 – Valores médios (\pm erro padrão) das respostas ao impulso obtidas a partir dos coeficientes estimados pelos modelos, relacionando as séries FC, IPWTT e RESP de voluntários na posição supina (coluna esquerda) e ereta (coluna direita)..... 98

Figura 4.12 – Representação gráfica comparativa dos índices AP e TC calculados a partir das respostas ao impulso obtidas de voluntários na posição supina e ereta. 101

Figura 4.13 – Séries temporais FC, IPWTT e RESP obtidas durante o estado de controle puramente vagal (coluna esquerda) e puramente simpático (coluna direita), com respiração *broadband*. Eixo vertical: unidade normalizada; eixo horizontal: tempo-s. 102

Figura 4.14 – Respostas ao impulso caracterizando as relações entre as séries temporais obtidas durante os estados de controle puros: vagal e simpático. 103

Figura 4.15 – Respostas ao impulso obtidas a partir dos coeficientes estimados pelos modelos relacionando as séries FC, IPWTT e RESP obtidas de voluntários na posição supina durante o registro controle (coluna esquerda) e durante o bloqueio autonômico total (coluna direita). 105

Figura 4.16 – Comparação gráfica dos índices AP e TC calculados a partir das respostas ao impulso obtidas de voluntários durante os registros de controle e bloqueio total. 108

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Número médio \pm erro padrão (SE, <i>standard error</i>) de coeficientes selecionados pelo algoritmo VOPS para cada protocolo de registro considerado.....	91
Tabela 4.2 – Amplitude de pico (AP) e tempo característico (TC) obtidos a partir das respostas ao impulso dos modelos MVAR: supino vs ereto.	100
Tabela 4.3 – Amplitude de pico (AP) e tempo característico (TC) das respostas ao impulso dos modelos MVAR: controle vs. bloqueio duplo.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMI (*Association for the Advancement of the Medical Instruments*).

AHA - *American Heart Association*

AIC - *Akaike's Theoretic Information Criterion*

A/D – Analógico/Digital

AP - amplitude de pico

ARMAX - *Autoregressive Moving Average with eXogenous inputs*

ARX - *Autoregressive with eXogenous inputs*

AR - *Autorregressivos*

CAD - conversão analógica/digital

CEPSH - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

DC, *Directed Coherence*

DFT – *Discrete Fourier Transform*

DTF – *Directed Transfer Function*

ECG – eletrocardiograma

FC - frequência cardíaca

FPE - *Final Prediction Error*

HF - *High Frequency*

HRV – *Heart Rate Variability*

HU - Hospital Universitário

IPWTT - *Inverse Pulse Wave Transit Time*

LF - *Low Frequency*

MDL - *Minimum Description Length*

MVAR - *Multivariate Autoregressive*

OPS – *Optimal Parameter Search*

PA – Passa-alta

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PB – Passa-baixa

PDC – *Partial Directed Coherence*

PPG – *Photoplethysmography*

PWTT - *Pulse Wave Transit Time*

RF - radiofrequência

RSA - *Respiratory Sinus Arrhythmia*

SNA - sistema nervoso autônômico

SNC - Sistema Nervoso Central

SNS - sistema nervoso simpático

SNP - sistema nervoso parassimpático

TC - tempo característico

UART - *Universal Asynchronous Receiver/Transmitter*

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

VOPS – *Vector Optimal Parameter Search*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	25
1.1	FORMAS DE ACESSO À FUNÇÃO AUTONÔMICA REGULATÓRIA	25
1.2	OBJETIVO GERAL	27
1.2.1	Objetivos específicos	27
1.3	JUSTIFICATIVA	28
1.4	ESTRUTURA DA TESE.....	29
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	31
2.1	REGULAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	31
2.1.1	Sistema Nervoso Autônomo	32
2.1.2	Barorreflexo cardiovascular	34
2.1.3	Arritmia sinusal respiratória.....	36
2.2	MÉTODOS NÃO INVASIVOS DE ACESSO E AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO NEURAL NA REGULAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR	37
2.2.1	Métodos geométricos e estatísticos	38
2.2.2	Métodos não paramétricos	38
2.2.3	Métodos paramétricos	40
2.3	MODELAMENTO MATEMÁTICO	42
2.4	IDENTIFICAÇÃO PARAMÉTRICA DE SISTEMAS	47
2.5	MEDIDA QUANTITATIVA NÃO INVASIVA DAS ATIVIDADES SIMPÁTICA E PARASSIMPÁTICA.....	52
2.6	MEDIDA CONTÍNUA E NÃO INVASIVA DA PRESSÃO ARTERIAL.....	56
2.7	PWTT	57
2.8	CONCLUSÕES DO CAPÍTULO	58
3	MATERIAIS E MÉTODOS	59
3.1	SISTEMA DE REGISTRO DOS SINAIS BIO-ELÉTRICOS	59
3.1.1	Hardware.....	60
3.1.2	Software.....	67
3.2	PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS PARA A AQUISIÇÃO DE DADOS	68
3.2.1	Aquisição de dados dos pacientes	69
3.3	PROCESSAMENTO DIGITAL DOS SINAIS	74
3.3.1	Condicionamento dos sinais de registro.....	74
3.3.2	Geração das Séries Temporais.....	78
3.4	MODELO MVAR DO SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	81

3.4.1	Estrutura proposta para a modelagem do sistema regulatório cardiovascular.....	81
3.4.2	Procedimento para a obtenção dos coeficientes do modelo MVAR.....	84
3.4.3	Validação do modelo MVAR.....	84
3.4.4	Obtenção das respostas ao impulso.....	84
3.5	CONCLUSÃO.....	85
4	RESULTADOS.....	87
4.1.	PROCESSAMENTO DOS SINAIS FISIOLÓGICOS.....	87
4.2	RESULTADOS DO MÉTODO DE IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS.....	89
4.2.1	Ordens dos modelos.....	89
4.2.2	Validação dos modelos.....	91
4.3	FORMAS DE ONDA DAS RESPOSTAS AO IMPULSO.....	95
4.4	ANÁLISE COMPARATIVA DAS RESPOSTAS AO IMPULSO DURANTE MUDANÇA POSTURAL.....	97
4.5	ANÁLISE DAS RESPOSTAS AO IMPULSO DURANTE O BLOQUEIO DA REGULAÇÃO AUTÔNOMICA.....	101
4.5.1	Respostas ao impulso durante regulação simpática e parassimpática puras.....	101
4.5.2	Resultados obtidos durante bloqueio duplo (total) da função autonômica.....	104
5	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	109
5.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE AS ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO.....	109
5.2	TRABALHOS FUTUROS.....	115
5.3	CONCLUSÕES.....	116
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119

1 INTRODUÇÃO

A regulação cardiovascular de curto prazo (um a dois minutos) é um processo de controle complexo que atua em resposta a perturbações do ambiente ou alterações do organismo (como por exemplo, mudanças posturais, atividade física, hemorragia, hipóxia e hipercapnia) para manter a homeostase. O sistema nervoso central (SNC) é o principal responsável por essa ação regulatória; age através de interações combinadas entre seus ramos autonômicos (simpático e parassimpático) para manter o equilíbrio ótimo do sistema cardiovascular (URSINO & MAGOSSO, 2003). Porém, o desequilíbrio da função autônoma regulatória encontra-se associado a doenças cardiovasculares (infarto do miocárdio, falha cardíaca congestiva e hipertensão) e doenças degenerativas (diabetes mellitus e mal de Parkinson) (LOMBARDI *et al.*, 1987; GOLDSTEIN *et al.*, 2002; XIAO *et al.*, 2005).

Atualmente, as doenças cardiovasculares são as maiores causas de morte no Brasil, sendo responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos com mais de 30 anos (MANSUR e FAVARATO, 2012). Portanto, a compreensão da dinâmica do sistema nervoso autônomo, durante sua atuação na regulação cardiovascular, é essencial para o estudo das disfunções relacionadas.

1.1 FORMAS DE ACESSO À FUNÇÃO AUTONÔMICA REGULATÓRIA

A atividade nervosa é diretamente determinada pelo fluxo de norepinefrina cardíaca para o plasma, medida com o uso de diluição de isótopos (GOLDSTEIN *et al.*, 2002), ou pela microneurografia da atividade muscular do nervo simpático (GRASSI *et al.*, 1999). Apesar de confiáveis, essas técnicas são invasivas, inviabilizando sua utilização em diversos contextos clínicos.

A atividade regulatória autonômica do sistema cardiovascular pode ser observada indiretamente através da análise de diferentes variáveis fisiológicas. Técnicas matemáticas de análise no domínio do tempo e no domínio da frequência têm sido aplicadas aos sinais de frequência cardíaca, pressão arterial sanguínea e a atividade respiratória; o objetivo é monitorar, de forma não invasiva, as atividades simpática e parassimpática, assim como suas interações, na manutenção da homeostase (AKSELROD *et al.*, 1985). Dentre os métodos propostos, as técnicas de identificação de sistemas, associadas aos modelos

matemáticos do sistema cardiovascular, configuraram-se como a melhor abordagem para a avaliação não invasiva da regulação autonômica, tendo fornecido os resultados mais elucidativos de sua função no controle cardiovascular (XIAO *et al.*, 2005; BATZEL *et al.*, 2009)

Diversos modelos em malha aberta e malha fechada têm sido utilizados com a proposta de estudar a regulação cardiovascular. Investigações envolvendo síncope neurocardiogênica (MAINARDI *et al.*, 1997), mudanças posturais e bloqueios farmacológicos (TRIEDMAN *et al.*, 1995; MULLEN *et al.*, 1997; XIAO *et al.*, 2004; CHEN e MUKKAMALA, 2008) mostram que as técnicas de identificação de sistemas permitem caracterizar a atuação do sistema nervoso autonômico (SNA) em diferentes cenários, afirmando-se como uma potencial ferramenta de auxílio ao diagnóstico médico.

Dentre os modelos comumente empregados, o modelamento autorregressivo multivariado (MVAR - *Multivariate Autoregressive*) é o método que melhor se adequa ao estudo da regulação cardiovascular, pois permite não só a análise independente de suas variáveis, como também, a avaliação e caracterização das suas interações. Sua aplicação permite descrever as variáveis de um sistema como uma combinação linear dos seus próprios valores passados em conjunto com os valores das demais variáveis, somados a um erro de predição (KALLI *et al.*, 1988). Na caracterização da regulação cardiovascular, emprega a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial sistólica (PAS) e a atividade respiratória como entradas e saídas do sistema, de forma a obter equações que permitam um melhor entendimento sobre suas interações em uma dada condição clínica.

Apesar de bem sucedido no propósito de avaliar a função neural regulatória, há dificuldades para a aquisição das variáveis fisiológicas requeridas para a utilização dos modelos.

Os sinais de eletrocardiograma (ECG) – do qual se obtém a medida contínua da FC – e a forma de onda da atividade respiratória podem ser facilmente adquiridas de pacientes de forma não invasiva. No entanto, a medida contínua da PAS dificulta a aplicação dos modelos em cenários clínicos. Seu registro, batimento a batimento, é normalmente realizado de forma invasiva (por um cateter inserido na artéria braquial ou radial, acoplado a um sensor de pressão) ou de forma não invasiva (por tonometria arterial ou pelo método proposto por PENÁZ – Finapress®). Devido aos riscos à saúde, registros intra-arteriais não são usualmente realizados em exames clínicos de rotina, como testes de inclinação (*Tilt*); além do mais, não são adequados para estudos envolvendo crianças, mulheres grávidas ou pacientes com doenças

severas (PARATI *et al.*, 1989). Métodos não invasivos superam essas limitações, mas são geralmente caros, incômodos e nem sempre se encontram disponíveis nas unidades clínicas. Ademais, a exatidão das medidas da PAS obtidas com métodos não invasivos tem sido questionada, pois apresenta discrepâncias quando comparada às medidas obtidas invasivamente (WEISS *et al.*, 1996; PAYNE *et al.*, 2006).

Estudos recentes têm investigado a relação entre a PAS e o tempo de propagação de uma onda de pulso, denominado de PWTT (*Pulse Wave Transit Time*). O PWTT é o intervalo de tempo entre um batimento cardíaco e a onda de pulso registrada com o sinal de fotopletiografia (PPG - *Photoplethysmography*). Estes estudos não têm mostrado exatidão nas medidas indiretas de pressão arterial a partir do PWTT; no entanto, mostram que o inverso dos valores de suas flutuações (IPWTT - *Inverse Pulse Wave Transit Time*) ao longo do tempo estão altamente correlacionados com os valores das flutuações da PAS adquiridos de maneira invasiva, mesmo quando obtidos sob o efeito de agentes farmacológicos (PAYNE *et al.*, 2006).

Como os modelos não requerem medidas exatas das variáveis fisiológicas, mas medidas que reflitam sua variabilidade, o IPWTT pode vir a substituir as medidas de PAS, permitindo seu intensivo emprego em diferentes contextos clínicos.

1.2 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é investigar a utilização do IPWTT em modelos multivariáveis do sistema cardiovascular com o propósito de substituir medidas invasivas de pressão arterial sistólica.

Desta forma, tais modelos poderão ser utilizados em diferentes contextos clínicos em que a medida de pressão arterial – batimento a batimento – não é geralmente obtida, possibilitando a investigação mais ampla de parâmetros de diagnóstico durante a avaliação da função do sistema nervoso autônomo na regulação cardiovascular.

1.2.1 Objetivos específicos

Para atingir o objetivo geral proposto, traçaram-se os seguintes objetivos específicos:

1. Desenvolvimento de equipamento para realizar a aquisição e armazenamento digital dos sinais de interesse: frequência cardíaca, PWTT e forma de onda respiratória;

2. Composição de um banco de dados contendo os sinais fisiológicos obtidos de voluntários durante protocolos de mudança postural e de bloqueio farmacológico da atividade autonômica;
3. Estudo e implementação de técnicas de processamento de sinais para a obtenção das séries temporais necessárias ao modelamento;
4. Estudo e implementação de técnicas de identificação de sistemas para o modelamento matemático da regulação de curto-prazo do sistema cardiovascular;
5. Levantamento de parâmetros quantitativos obtidos a partir de modelos multivariáveis do sistema cardiovascular com o IPWTT para caracterização da função autonômica;
6. Análise e comparação dos resultados obtidos com o IPWTT àqueles disponibilizados na literatura (utilizando medidas de pressão sistólica) para sua validação.

1.3 JUSTIFICATIVA

A contínua análise da atividade autonômica durante o processo de regulação do sistema cardiovascular é essencial para a compreensão da função exercida pelo sistema nervoso central e de seus complexos mecanismos de controle responsáveis pela manutenção da homeostase (GUYTON e HALL, 2006). O acesso indireto a essa atividade, por meio da monitoração e aplicação das flutuações da FC, PAS e respiração às técnicas de identificação de sistemas, tem permitido a extração de parâmetros capazes de quantificar essas complexas interações, oferecendo importantes informações para a compreensão do sistema cardiovascular. No entanto, devido à restrição imposta pela aquisição invasiva da PAS, sua utilização acaba sendo restrita à pesquisa clínica, com sérias restrições do ponto de vista ético.

A validação do IPWTT como substituto da PAS na quantificação da atividade neural regulatória através de técnicas de modelamento multivariado irá viabilizar a aplicação destas aos registros de sinais fisiológicos obtidos durante exames ambulatoriais, deixando de ficar restrito a laboratórios de pesquisa. Dessa forma, proporcionará a

obtenção de parâmetros que possam ser correlacionados com as disfunções autonômicas, auxiliando o prognóstico médico.

1.4 ESTRUTURA DA TESE

Este capítulo fez uma breve introdução ao trabalho apresentando o contexto da pesquisa, definindo os objetivos e a justificativa para desenvolvê-los.

O Capítulo 2 apresenta uma fundamentação teórica dos principais elementos envolvidos no trabalho, explicando seus conceitos e funcionalidades, e atualizando o seu papel no desenvolvimento do estudo. Apresenta também uma revisão bibliográfica dos principais métodos de análise da regulação cardiovascular pelo sistema nervoso autônomo no domínio do tempo e no domínio da frequência, dando ênfase às técnicas paramétricas de modelamento matemático.

O Capítulo 3 traz uma descrição do sistema de aquisição desenvolvido e da metodologia adotada para o registro dos sinais utilizados para este estudo, bem como as técnicas empregadas no seu processamento. Termina com a estrutura do modelo proposta para avaliação da regulação neural cardiovascular.

O Capítulo 4 descreve os resultados obtidos a partir da aplicação dos modelos aos registros realizados e sua análise.

O Capítulo 5 apresenta uma discussão sobre os resultados encontrados, expondo ainda algumas considerações finais e contribuições alcançadas.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo apresenta os principais mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação neural do sistema cardiovascular. Traz também um resumo dos métodos não invasivos empregados para avaliar esta regulação; estes utilizam para tal, flutuações de variáveis cardiovasculares. Dentre estes métodos, os modelos matemáticos ganham destaque principalmente por se encontrarem associados a técnicas de identificação de sistemas; fornecem parâmetros que podem ser utilizados não só para avaliar os mecanismos neurais regulatórios, como também quantificar suas atividades. O capítulo é concluído com uma discussão sobre as restrições impostas pela inexistência de uma técnica não invasiva confiável para medir a pressão arterial e a possibilidade de se utilizar o IPWTT como indicador da variabilidade da pressão arterial em modelos matemáticos.

2.1 REGULAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A regulação cardiovascular objetiva manter a pressão arterial dentro de uma estreita faixa, suprindo, ao mesmo tempo, volume de sangue adequado às demandas dos diferentes tecidos (GUYTON e HALL, 2006).

Sua atuação engloba diversos sistemas inter-relacionados de controle, cada um executando uma função específica, podendo ser classificada em três grupos de acordo com o tempo de reação às variações da pressão arterial (URSINO & MAGOSSO, 2003):

- (1) Resposta rápida (curto prazo): age em questão de segundos ou minutos, consistindo quase que totalmente de reflexos nervosos agudos ou outras respostas nervosas regidos pelo sistema nervoso autônomo;
- (2) Resposta intermediária: age de minutos a horas, formado pelo mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina, distensão contínua dos vasos ou relaxamento por estresse da vasculatura e a redução do volume sanguíneo pelo desvio de líquido capilar;
- (3) Resposta de longo prazo: age dentro de dias, meses e anos; o controle da pressão é realizado por mecanismo de regulação renal através do ajuste do volume dos líquidos corporais.

Todos esses sistemas devem interagir de maneira coerente e harmônica para regular a pressão arterial e o volume de sangue de forma adequada. Contudo, este estudo restringe-se à regulação cardiovascular de curto prazo, realizada através do sistema nervoso autônomo.

2.1.1 Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autonômico (SNA) é um sistema predominantemente eferente que transmite impulsos do SNC para os órgãos periféricos. Seus efeitos na regulação cardiovascular incluem o controle da frequência e força de contração (bombeamento) cardíaca, a constrição e dilatação dos vasos sanguíneos, a contração e relaxamento dos músculos e secreções de glândulas em diferentes órgãos. Os nervos autônomos constituem-se de todas as fibras eferentes (motoras) que deixam o SNC, exceto aquelas que inervam o músculo esquelético. Existem algumas fibras autônomas aferentes (sensoras - que partem dos sistemas periféricos para o SNC) que inervam os receptores de estiramento (barorreceptores) e receptores químicos (quimiorreceptores) no seio carotídeo e no arco aórtico, sendo importantes no controle da frequência cardíaca, da pressão arterial e da atividade respiratória (FREEMAN *et al.*, 2006). Existem ainda, receptores de calor (termorreceptores) e outros receptores presentes nos músculos esqueléticos e no fluido extracelular dos tecidos capazes de ativar fibras aferentes, atuando no controle cardiovascular (LI, 2004). A regulação autônoma da função cardiovascular assegura o suprimento do sangue a regiões específicas do organismo em resposta a estímulos fisiológicos (alimentação e sono) e comportamentais como exercício físico e estresse (FRANCHINI & COWLEY JR, 2004).

O SNA pode ser dividido em dois ramos com base em suas diferenças funcionais e anatômicas (GUYTON & HALL, 2006): sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP). A Figura 2.1 apresenta a inervação simpática e parassimpática utilizada na regulação da circulação.

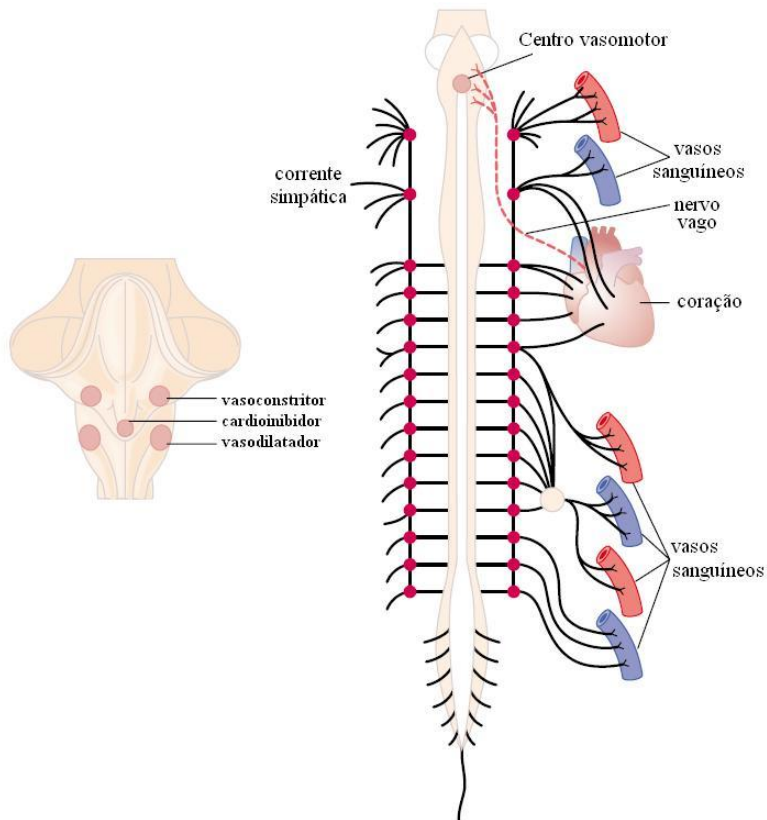


Figura 2.1 – Ilustração dos diferentes ramos do SNA atuantes no controle da circulação: simpático e parassimpático (indicado pelo nervo vago). No detalhe à esquerda, estão indicadas as localizações dos centros cardioinibidor e vasomotores (área vasoconstritora e vasodilatadora) presentes na formação reticular do bulbo (adaptado de GUYTON & HALL, 2006).

O SNS age diretamente no nodo sinoatrial, reduzindo o limiar do potencial de membrana. Desta forma, ocorre um aumento na frequência de despolarização espontânea, elevando, por consequência, a frequência cardíaca. O SNS aumenta também a contratilidade cardíaca e o relaxamento do ventrículo esquerdo durante a diástole (FRANCHINI & COWLEY JR, 2004), produzindo um aumento do débito cardíaco e da pressão arterial. Por fim, o SNS atua na constrição vascular, proporcionando uma rápida redistribuição do fluxo sanguíneo em dadas

ocasiões, tais como, ao se levantar ou durante exercício (FRANCHINI & COWLEY JR, 2004).

O SNP age, tipicamente, em oposição ao SNS. Enervado exclusivamente pelo nervo vago (sendo, por esta razão, também denominado de sistema nervoso vagal), aumenta o potencial de membrana, reduzindo a frequência de despolarização espontânea e, portanto, a frequência cardíaca. O SNP diminui também a contratilidade cardíaca, reduzindo o débito.

A atuação combinada destes dois ramos autônomos determina a frequência cardíaca e a pressão arterial média, assim como, suas variações (AKSELROD *et al.*, 2006), sendo essencial para a homeostase do sistema cardiovascular.

2.1.2 Barorreflexo cardiovascular

Muitas funções viscerais são reguladas por reflexos autônomos. Na regulação do sistema cardiovascular, o barorreflexo é um importante mecanismo de realimentação negativa que atua na modulação da frequência cardíaca através da estimulação ou inibição das atividades do SNS e do SNP (LI, 2004).

Localizados nas paredes do arco aórtico e no seio carotídeo, os barorreceptores são sensores extremamente importantes na rápida regulação da pressão arterial. Aumento ou diminuição da pressão arterial provocam, respectivamente, um estiramento ou uma retração nas paredes do seio carotídeo, aumentando ou diminuindo a frequência de disparo gerada pelos barorreceptores (LI, 2004). A Figura 2.2 ilustra a atuação do mecanismo de barorreflexo no controle da pressão arterial. A pequena geração de potenciais de ação pelos barorreceptores durante uma queda da pressão arterial provoca uma inibição parassimpática (redução da transmissão de potenciais de ação através do nervo vago) e um aumento da atividade simpática das fibras nervosas eferentes do coração (aumento da frequência cardíaca e da contração ventricular) e dos vasos sanguíneos (aumento da vasoconstrição); essa resposta conjunta do SNA produz elevação da pressão arterial, retornando-a para valor próximo do ideal (LI, 2004; XIAO *et al.*, 2005).

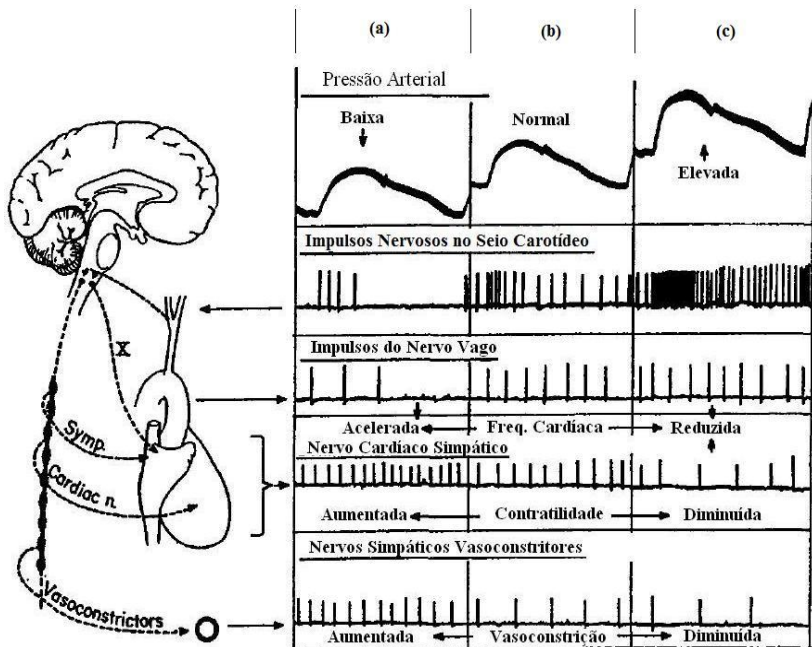


Figura 2.2 - Atuação dos receptores de estiramento do seio carotídeo no controle da pressão arterial. Uma queda da pressão arterial (a) é detectada por uma diminuição na frequência de disparo dos receptores de estiramento; isto provoca uma redução dos impulsos do nervo vago e um aumento dos impulsos do nervo simpático, aumentando a contratilidade, a frequência cardíaca e a constrição dos vasos sanguíneos. O efeito oposto pode ser observado com um aumento da pressão arterial (c) (adaptado de RUSHMORE, 1972 *apud* LI, 2004).

Ação oposta é também observada. Um aumento da pressão arterial é detectado pelos barorreceptores, produzindo um aumento na sua frequência de disparo. O cérebro então responde, comunicando-se com o nodo sinoatrial através das fibras nervosas eferentes parassimpáticas para reduzir a frequência cardíaca. Uma inibição simpática reduz a contratilidade ventricular e diminui a constrição nos vasos sanguíneos, fazendo o valor da pressão arterial cair, retornando ao seu valor ideal (LI, 2004).

O sistema regulatório cardiovascular conta ainda com quimiorreceptores periféricos (localizados nos seios carotídeo e aórtico) e com quimiorreceptores centrais (localizados nos núcleos respiratórios do tronco encefálico). Estes têm a função de responder, rapidamente

(dentro de alguns segundos) a aumento na frequência cardíaca, a aumento na concentração de dióxido de carbono (CO₂), a redução na concentração de oxigênio (O₂) ou a queda do PH do sangue (LI, 2004). Existem ainda, receptores de volume localizados no interior dos átrios e receptores de estiramento presentes no pulmão, completando esse complexo sistema de receptores envolvidos na regulação do sistema cardiovascular. Entretanto, estes mecanismos de controle não são aqui discutidos haja vista que são apontados como fatores secundários nos experimentos investigados neste trabalho.

2.1.3 Arritmia sinusal respiratória

A respiração modula a atuação dos mecanismos de controle cardiovascular. Em indivíduos saudáveis, o ritmo cardíaco é elevado durante a inspiração e reduzido durante a expiração. A alteração deste ritmo depende da taxa e da profundidade respiratória. Essa variação do ritmo cardíaco em sincronia com a respiração é denominada de Arritmia Sinusal Respiratória (RSA - *Respiratory Sinus Arrhythmia*). A Figura 2.3 exemplifica a relação entre o volume pulmonar e o ritmo cardíaco (PATWARDHAN, 2006).

A RSA pode se dever a diversos fatores que envolvem tanto a hemodinâmica como a resposta a determinados reflexos. Apesar dos exatos mecanismos que ocasionam a RSA não serem ainda conhecidos, tem-se como consenso que a RSA é gerada, predominantemente, pelo controle autonômico parassimpático do nodo sino atrial (ECKBERG, 2003; PATWARDHAN, 2006). Variações no volume sanguíneo central induzidas mecanicamente pela atividade respiratória contribuem pouco para modulação cardíaca (2 a 8% - COHEN e TAYLOR, 2002), não sendo consideradas nesse estudo.

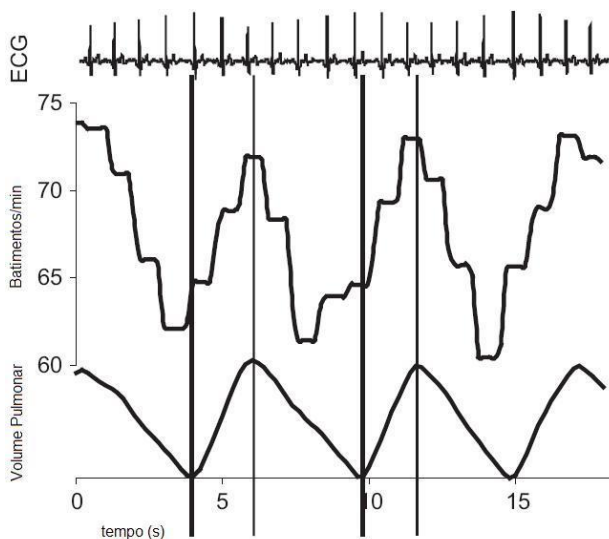


Figura 2.3 - Relação entre o volume pulmonar e a frequência cardíaca. Durante a expiração, a frequência cardíaca diminui, ocorrendo aumento no intervalo entre batimentos (intervalos RR). Na fase da inspiração, observa-se um aumento da frequência cardíaca e consequente redução dos intervalos RR (adaptado de PATWARDAN, 2006).

2.2 MÉTODOS NÃO INVASIVOS DE ACESSO E AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO NEURAL NA REGULAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

O contínuo monitoramento da atividade autonômica durante a regulação cardiovascular é essencial para o estudo da função regulatória exercida pelo SNC e dos demais mecanismos de controle responsáveis pela manutenção da homeostase (GUYTON e HALL, 2006); possibilita a investigação do papel do SNC em diferentes condições clínicas, tais como arritmia cardíaca, morte súbita e hipertensão. No entanto, sua localização anatômica impossibilita uma medição direta de sua atividade, exigindo o uso de métodos indiretos para sua análise (FREEMAN *et al.*, 2006).

Desde as suas observações iniciais (HALES, 1733 *apud* AKSELROD *et al.*, 1981), as oscilações espontâneas das variáveis cardiovasculares – frequência cardíaca, resistência periférica vascular e

pressão arterial – abriram a perspectiva de medição não invasiva da atividade nervosa. Tais flutuações temporais refletem diretamente a ação dinâmica (ao longo do tempo) dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso central no controle cardiovascular (COHEN e TAYLOR, 2002). Com o avanço da tecnologia e consequente aprimoramento das técnicas de aquisição das variáveis fisiológicas, diversos métodos matemáticos vêm sendo investigados para extrair medidas quantitativas dessas flutuações, utilizando-as para, indiretamente, avaliar a função autonômica.

2.2.1 Métodos geométricos e estatísticos

Os métodos mais simples utilizados para quantificar e avaliar as flutuações das variáveis fisiológicas são os geométricos (baseados no histograma dos intervalos entre batimentos cardíacos - intervalos RR) e os estatísticos (média e desvio padrão dos intervalos RR). Apesar de fornecerem informações importantes para auxiliar a avaliação clínica e a realização de prognósticos médicos (KLEIGER *et al.*, 1987; BIGGER *et al.*, 1989; LA ROVERE *et al.*, 1998), tais métodos necessitam de registros de longa duração (preferencialmente 24 horas), não sendo adequados, portanto, para avaliar a regulação autonômica de curto-prazo (TASK FORCE, 1996). Mais informações sobre os métodos geométricos e estatísticos, assim como as técnicas para a sua obtenção são apresentadas no Apêndice A.

2.2.2 Métodos não paramétricos

Métodos não paramétricos (estimação espectral de potência e função de autocorrelação) foram amplamente empregados na análise da regulação cardiovascular de curto-prazo, possibilitando caracterizar temporalmente as flutuações das variáveis fisiológicas, além de identificar padrões entre variáveis e relacioná-los à ação dos mecanismos regulatórios (SAYERS, 1973; KITNEY, 1975; AKSELROD *et al.*, 1981).

A análise espectral aplicada ao estudo da variabilidade cardíaca emprega índices associados aos mecanismos regulatórios com base em duas bandas de frequência: baixa frequência (LF - *Low Frequency*) e alta frequência (HF - *High Frequency*). A medida da energia da componente espectral HF (0,15 a 0,4 Hz) está relacionada à modulação parassimpática da variabilidade cardíaca (AKSELROD *et al.*, 1981, 1985; POMERANZ *et al.*, 1985), enquanto que a energia da

componente espectral LF (0,05 a 0,15 Hz) está relacionada à modulação conjunta simpática e parassimpática (MALLIANI *et al.*, 1991; 1994). A razão LF/HF, denominada de balanço simpátovagal, é sugerida como uma medida de atividade relativa entre as duas componentes (CERUTTI *et al.*, 1989). Os índices HF, LF e LF/HF foram extensivamente estudados e associados a uma grande variedade de condições clínicas (para uma revisão mais completa, ver TASK FORCE, 1996, BERNTSON *et al.*, 1997; MAINARDI *et al.*, 2002; AKSELROD *et al.*, 2006): predição de morte cardíaca (KLEIGER *et al.*, 1987; BIGGER *et al.*, 1992b; TSUJI *et al.*, 1996; PERKIÖMÄKI *et al.*, 1997; HUIKURI *et al.*, 1998, 1999, 2000; MÄKIKALLIO *et al.*, 2001; TAPANAINEN *et al.*, 2002; JOKINEN *et al.*, 2003), doenças relacionadas ao sono (BLASI *et al.*, 2006; SHINAR *et al.*, 2006), a regulação da frequência cardíaca durante o exercício físico (MESTE *et al.*, 2005, FREEMAN *et al.*, 2006), epilepsia (EVRENGÜL *et al.*, 2005), síncope (BRIGNOLE *et al.*, 2001; FAES *et al.*, 2006; EBDEN, 2003); tendo ainda significativa contribuição quando relacionados à mortalidade em pacientes que sofreram infarto do miocárdio (BIGGER *et al.*, 1992b), parada cardíaca (DOUGHERTY e BURR, 1992), estado crítico (WINCHELL e HOYT, 1996); ou quando alterados por doenças como neuropatia diabética autonômica (PAGANI *et al.*, 1988; FREEMAN *et al.*, 1991), falha cardíaca congestiva (BINKLEY *et al.*, 1991; SAUL *et al.*, 1988) e hipertensão (GUZZETTI *et al.*, 1991; LANGEWITZ *et al.*, 1994).

Apesar do sucesso da análise espectral da variabilidade cardíaca quando associada às condições clínicas comentadas, não há consenso entre os pesquisadores em relação à utilização de seus índices como medidas quantitativas da atividade neural regulatória (MALLIANI *et al.*, 2006; PARATI *et al.*, 2006). A RSA é um exemplo dessa limitação. A variabilidade cardíaca depende da taxa respiratória estabelecida espontaneamente por cada indivíduo sob análise, podendo exceder os limites da banda HF (HIRSCH e BISHOP, 1981). Além disso, métodos espectrais aplicados a variáveis independentes caracterizam apenas a resposta de um sistema em estudo, em vez de caracterizar o sistema em si (XIAO *et al.*, 2005).

Uma melhor caracterização da regulação cardíaca pode ser alcançada pelos métodos espectrais em estudos que envolvem a análise conjunta da variabilidade cardíaca, da respiração e da pressão arterial. A função de transferência não paramétrica foi intensamente empregada para avaliar o acoplamento entre as variáveis fisiológicas e identificar mecanismos de controle comuns, provendo informação importante sobre a hemodinâmica desses mecanismos de regulação, bem como sobre suas

inter-relações (AKSELROD *et al.*, 1981, 1985; DEBOER *et al.*, 1985; GIDDENS e KITNEY, 1985; BERGER *et al.*, 1989; SAUL *et al.*, 1989, 1991; MALLIANI *et al.*, 1991; MAINARDI *et al.*, 1997; BASELLI *et al.*, 1986).

Apesar das contribuições proporcionadas pela aplicação desses métodos de análise não paramétricos, os mesmos são bastante limitados. Principalmente quando aplicados a sistemas de malha fechada, como no caso do sistema cardiovascular. Tais métodos permitem quantificar o acoplamento existente entre duas variáveis através da função de transferência (até mesmo ao longo do tempo), mas não são capazes de distinguir as relações causais entre as mesmas (MULLEN *et al.*, 1997). Por exemplo, a FC e a pressão arterial são duas variáveis cardiovasculares que interagem em malha fechada por meio de dois mecanismos de controle: o barorreflexo (mediado autonomicamente) e as propriedades mecânicas do coração e dos vasos sanguíneos. A função de transferência permite quantificar o acoplamento contido nas flutuações existentes entre a FC e a pressão arterial, mas não a atividade independente de cada variável.

Mais detalhes a respeito dos métodos de obtenção das estimativas espectrais não paramétricas são apresentados no Apêndice B.

2.2.3 Métodos paramétricos

Para uma análise mais completa das inter-relações entre as variáveis cardiovasculares, métodos paramétricos de modelamento matemático multivariado têm sido empregados. Tais métodos permitem impor condições de causalidade entre as variáveis analisadas, de maneira a observar as relações de causa-efeito presentes no sistema (MULLEN *et al.* 1997).

Diversos estudos associando as técnicas lineares de modelamento paramétrico à regulação neural do sistema cardiovascular foram realizados. KALLI *et al.* (1986, 1988) foram os primeiros a apresentar essa análise propondo um modelo multivariado autorregressivo de malha fechada para o estudo das interações entre a pressão arterial, frequência cardíaca e a respiração, em carneiros recém nascidos sob o efeito de bloqueadores farmacológicos.

Avaliando a variabilidade destes mesmos sinais, BASELLI *et al.* (1988) apresentam um modelo contendo uma descrição mais complexa dos mecanismos neurais regulatórios. Esse modelo foi posteriormente aplicado a dados experimentais obtidos de cães e humanos em diversas condições fisiológicas (BASELLI *et al.*, 1994). Diferentemente dos

demais estudos que se concentraram em avaliar os resultados obtidos nos modelos apenas no domínio da frequência (espectro de potência, espectro de potência cruzada e coerência), APPEL *et al.* (1990) avaliou a influência neural na regulação cardiovascular também no domínio do tempo; para tal, fez uso de modelo multivariado em malha-fechada e empregou, pela primeira vez, o protocolo de respiração aleatória proposto por BERGER *et al.* (1989a). Esse modelo foi posteriormente utilizado por MULLEN *et al.* (1997) que, com o auxílio de bloqueadores autonômicos farmacológicos, propuseram uma quantificação das atividades dos ramos simpático e parassimpático por meio da análise das respostas ao impulso, obtidas dos coeficientes identificados no modelo. Esse mesmo modelo foi posteriormente utilizado por XIAO *et al.* (2004) para avaliar a atividade autonômica em simulações de microgravidade e intolerância ortostática.

Utilizando a mesma técnica de análise temporal, TRIEDMAN *et al.* (1995) apresentaram um modelo em malha aberta da atividade autonômica, caracterizando-a através das respostas ao impulso estimadas. PERROTT e COHEN (1996) apresentaram uma versão aprimorada do modelo proposto por TRIEDMAN *et al.* (1995), acrescentando uma característica inédita aos modelos: a influência não-causal da respiração na frequência cardíaca, caracterizada por um atraso negativo na equação linear que as relaciona. KORHONEN *et al.* (1996) aprimorou o modelo multivariado proposto por KALLI *et al.* (1986), incluindo as inter-relações imediatas (instante zero) entre as variáveis do sistema e correção para obtenção de ruídos de estimação independentes (correção Cholesky). KORHONEN (1997) incorporou ao seu modelo multivariado a não-causalidade apontada por PERROTT e COHEN (1996), adicionando um atraso negativo à identificação dos parâmetros referentes à relação entre respiração e frequência cardíaca.

BARBIERI *et al.* (1996) e PORTA *et al.* (2000) avaliaram os benefícios da entrada respiratória no comportamento dos modelos de malha-fechada e malha-aberta, respectivamente, comparando modelos bivariados e trivariados (com e sem a inclusão da respiração). BARBIERI *et al.* (1997) destaca as vantagens do uso de modelos trivariados em comparação com os modelos bivariados e, em 2001, compara os resultados da aplicação de modelos em malha-aberta e em malha-fechada na avaliação do mecanismo de barorreflexo no controle da frequência cardíaca, enfatizando os melhores resultados apresentados pelo modelo em malha-fechada. A mesma comparação e constatação foi realizada por TAKALO *et al.* (2004), dessa vez utilizando o modelo em malha-aberta proposto por PERROTT e COHEN (1996) e o modelo em

malha-fechada proposto por KALLI *et al.* (1986) e adaptado por KORHONEN (1997).

CHON *et al.* (1996) propuseram uma análise não linear da modulação autonômica da frequência cardíaca por meio de um modelo trivariado em malha-aberta com indivíduos deitados e eretos, com e sem a aplicação de bloqueios autonômicos. Em 1997, CHON *et al.* apresentaram um estudo comparativo das técnicas de identificação de sistemas lineares e não lineares na avaliação autonômica, destacando o papel dominante dos parâmetros lineares, quando obtidos de sinais registrados em condições controladas, como usualmente utilizados na avaliação autonômica de curto-prazo).

O mesmo modelo em malha aberta apresentado por PORTA *et al.* (2000) foi posteriormente utilizado por CHEN e MUKKAMALA (2008) para avaliar novas técnicas de extração de índices quantitativos das atividades simpática e parassimpática baseados na resposta ao impulso; para tal, utilizou bloqueadores farmacológicos.

Concentrando-se, principalmente, na obtenção de medidas quantitativas dos mecanismos de controle autonômico, os modelos paramétricos têm fornecido informações importantes para a interpretação dos mecanismos envolvidos no processo regulatório (XIAO *et al.*, 2005).

2.3 MODELAMENTO MATEMÁTICO

Um modelo matemático pode ser definido como uma representação aproximada de um sistema real por meio de equações tendo, como finalidade, descrever características do sistema para possibilitar a sua compreensão e permitir a reprodução de seu comportamento (LJUNG, 1999; AGUIRRE, 2007).

A estrutura do modelo deve ser determinada com base nas relações entre as variáveis de entrada e saída do sistema sob análise. O modelo pode ser descrito por uma só entrada e uma só saída (monovariável) ou pode ter diversas entradas e saídas (multivariado). No caso multivariado, descreve-se um sistema onde todos os sinais envolvidos interagem entre si.

Basicamente, os modelos matemáticos podem ser agrupados em três categorias. Na primeira categoria, denominada de modelagem conceitual ou caixa branca, o modelo é descrito por relações matemáticas que descrevem conhecidos fenômenos físicos envolvidos; todos os termos e os parâmetros da estrutura possuem significado físico. Na segunda categoria, denominada modelagem caixa preta ou empírica,

identificam-se as propriedades do sistema desconhecido a partir da observação de suas variáveis (LJUNG e GLAD, 1994). Modelos podem ainda pertencer a uma terceira categoria que faz uso parcial das duas abordagens anteriores, denominada modelagem caixa cinza (AGUIRRE, 2007). Os modelos pertencentes às duas últimas categorias podem ainda ser classificados com respeito às interações entre suas variáveis: modelos em malha aberta ou modelos em malha fechada.

O conhecimento parcial dos processos subjacentes e a variabilidade dos sistemas biológicos podem não permitir o seu modelamento físico exato. Em contrapartida, a aplicação de um modelo puramente empírico (caixa preta) pode desprezar noções importantes que são úteis para descartar ruídos presentes nos sinais. O uso da modelagem caixa cinza aparece como uma escolha mais eficiente para a interpretação do sistema, assim como de seus resultados (CERUTTI e MARCHESI, 2011).

Deve-se ter em mente que desenvolver um modelo matemático que contenha todas as características (ou mesmo, muitas) de um sistema real é algo normalmente inatingível (AGUIRRE, 2007). Sendo assim, o modelo desenvolvido para um determinado sistema deve conter apenas uma representação aproximada de algumas de suas características reais, normalmente alcançada fazendo-se algumas considerações simplificadoras, com base em um conhecimento *a priori* das propriedades de tal sistema. Por exemplo:

Linearidade. Modelos lineares são preferíveis aos não lineares por serem mais intuitivos e, conseqüentemente, proverem uma melhor compreensão a respeito do sistema sob análise (XIAO *et al.*, 2005). Apesar dos complexos mecanismos regulatórios do sistema cardiovascular possuírem um comportamento não linear, a linearidade pode ser assumida em condições controladas, com o indivíduo em repouso, quando se observam pequenas flutuações nas suas variáveis fisiológicas em relação aos seus valores médios (CHON *et al.*, 1997).

Estacionariedade. Um processo é considerado estacionário quando as relações entre suas variáveis bem como suas propriedades estatísticas (de primeira e segunda ordem) permanecem inalteradas ao longo do tempo (XIAO *et al.*, 2005). Essa consideração é normalmente assumida no processo de modelamento por oferecer simplicidade e possuir uma base teórica bem fundamentada; exige, contudo, sinais de curta duração em relação à duração do evento sob análise (LJUNG e GLAD, 1994).

De forma geral, a função regulatória neural apresenta um comportamento não estacionário devido às constantes mudanças posturais ou esforço físico. Porém, em dados coletados durante curtos intervalos e sob condições experimentais estáveis e constantes, a aplicação de modelos estacionários pode ser considerada válida (XIAO *et al.*, 2005). Modelos lineares e estacionários são frequentemente utilizados em conjunto com técnicas de identificação de sistemas devido à simplicidade e eficácia. Sua aplicação é justificada quando as variações nos sinais observados (de relativa curta duração) são suficientemente pequenas para que o sistema possa ser considerado aproximadamente estacionário, podendo ser modelado como invariante no tempo durante o intervalo analisado. Essa é a característica do sistema regulatório cardiovascular, mas apenas quando observada sob condições estáveis e controladas (XIAO *et al.*, 2004).

A Figura 2.4 apresenta a estrutura geral do modelo empregado na identificação de um sistema. As equações 2.1 - 2.6 descrevem, matematicamente, a estrutura geral que um modelo pode assumir (KORHONEN *et al.*, 1996; AGUIRRE, 2007).

$$A(q)y(k) = \frac{B(q)}{F(q)}u(k) + \frac{C(q)}{D(q)}e(k) \quad \text{Eq. 2.1}$$

onde:

$$A(q) = 1 + \sum_{k=1}^{Ma} a(k)q^{-k} \quad \text{Eq. 2.2}$$

$$B(q) = \sum_{k=0}^{Mb} b(k)q^{-k} \quad \text{Eq. 2.3}$$

$$F(q) = \sum_{k=0}^{Mf} f(k)q^{-k} \quad \text{Eq. 2.4}$$

$$C(q) = 1 + \sum_{k=1}^{Mc} c(k)q^{-k} \quad \text{Eq. 2.5}$$

$$D(q) = 1 + \sum_{k=1}^{Md} d(k)q^{-k} \quad \text{Eq. 2.6}$$

O índice q representa o operador de atraso unitário; k é índice de tempo discreto; $y(k)$ e $u(k)$ são, respectivamente, os vetores de saída e de entrada observados; $e(k)$ é o vetor de erros de predição ou ruído branco, considerada como as contribuições às variáveis de saída não previstas pelo modelo e possui a mesma dimensão de $y(k)$. Os índices $A(q)$, $B(q)$, $C(q)$, $D(q)$ e $F(q)$ representam os coeficientes a serem estimados relacionando as entradas com a saída. I é a matriz identidade e os parâmetros $M_{a,b,f,c,d}$ representam as ordens correspondentes a cada termo.

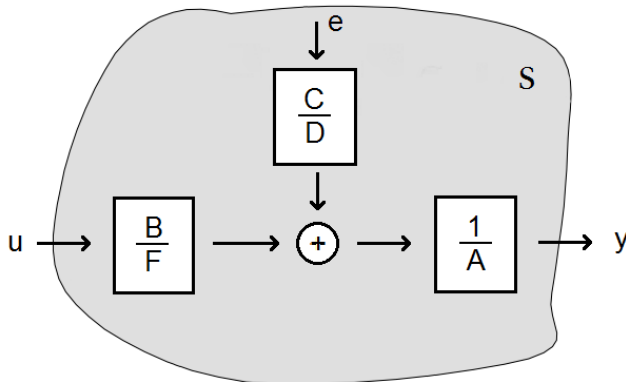


Figura 2.4 – Modelo geral de um sistema linear, com y e u representando os sinais de saída e entrada, respectivamente; e representando o ruído. A , B , C , D e F representam os coeficientes do modelo que relacionam os três sinais (Adaptado de Korhonen *et al.*, 1996).

Diversas estruturas derivadas da equação geral (Eq. 2.1) são comumente utilizadas no modelamento matemático do sistema investigado. Um sistema não recursivo pode ser estruturado como um processo média móvel (MA – *Moving Average*); tal estrutura é obtida fazendo os coeficientes $A(q) = C(q) = D(q) = F(q) = 1$ e $B(q) \neq 1$. Caso se deseje adequar um modelo a um sistema simplesmente recursivo, pode-se utilizar a estrutura ARX (*Autoregressive with eXogenous inputs*), obtida fazendo $C(q) = D(q) = F(q) = 1$, sendo $A(q)$ e $B(q)$ polinômios arbitrários. Um sistema pode ainda requerer uma estrutura com ambas as características descritas acima; tal modelo é denominado de ARMAX (*Autoregressive Moving Average with eXogenous inputs*), sendo $A(q)$, $B(q)$ e $C(q)$ polinômios arbitrários e $D(q) = F(q) = 1$. Outras

estruturas derivadas da equação geral (ARMA, ARARMAX, Box-Jenkins e outras) vêm sendo utilizadas nas mais diversas aplicações.

Entretanto, quando as entradas e saídas de um sistema não são conhecidas (ou claramente definidas), uma estrutura recursiva multivariada (MVAR – *Multivariate Autoregressive*) é a opção mais indicada (KORHONEN *et al.*, 1996). No modelamento MVAR, os sinais observados são variáveis que atuam como entradas e saídas do sistema, sendo descritas por uma função linear dos seus próprios valores passados somados aos valores presentes e passados das demais variáveis, incluindo uma sequência de erros de previsão (ou ruído) (HYTTI *et al.*, 2006). Interações provocadas por outros fatores não inclusos no modelo ou de caráter não linear encontram-se contidas nesse ruído. A Figura 2.5 apresenta exemplo da estrutura de um modelo MVAR para caracterizar um sistema desconhecido.

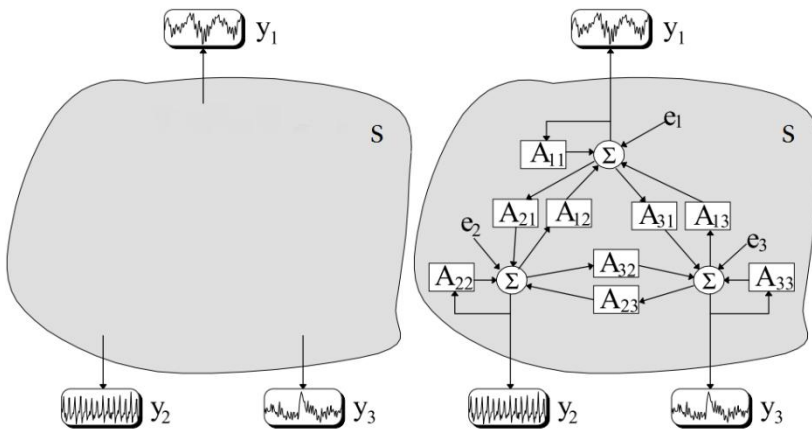


Figura 2.5 – Estrutura de modelo MVAR para a caracterização de um sistema desconhecido (adaptado de Kalli *et al.*, 1988; e Korhonen, 1997).

As interações entre as variáveis de entrada e saída do sistema são representadas por coeficientes (A_{ij}) que permitem determinar as origens das flutuações de cada variável, assim como o seu sentido de propagação. O modelo MVAR a ser empregado neste estudo pertence à categoria caixa cinza, assumindo linearidade e estacionariedade das observações. Associado às técnicas de identificação de sistema, objetiva caracterizar as propriedades do sistema cardiovascular a partir da estimativa dos parâmetros que relacionam as suas variáveis.

2.4 IDENTIFICAÇÃO PARAMÉTRICA DE SISTEMAS

A identificação de sistemas é o processo de estimar as interações entre as variáveis observadas de um sistema dinâmico a partir de um modelo matemático proposto (LJUNG, 1999). Aplicada na caracterização do sistema cardiovascular, permite avaliar, instante a instante, as relações entre as flutuações presentes na frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória, habilitando o acesso dinâmico aos mecanismos de controle associados (XIAO *et al.*, 2004).

A identificação paramétrica de sistemas é um processo iterativo discreto constituído de três passos: (1) geração dos dados, (2) determinação da ordem do modelo e (3) validação do modelo.

Geração dos dados. Refere-se ao projeto do experimento para a obtenção dos dados que caracterizam o sistema sob análise e sua organização em séries de dados de entradas e saídas dispostas na forma de vetores de comprimento finito, conforme a estrutura definida no modelamento. Mais especificamente, os vetores de saída são formados pela adição escalonada dos dados dos vetores de entrada e/ou saída, acrescentando-se ainda um vetor de ruído (ou erro). As equações 2.7 – 2.9, lineares e invariantes no tempo, descrevem um modelo multivariado relacionando N variáveis de um sistema.

$$x_1(n) = \sum_{k=1}^p a_{11} x_1(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{12} x_2(n-k) + \dots + \sum_{k=1}^p a_{1N} x_N(n-k) + e_1(n)$$

Eq. 2.7

$$x_2(n) = \sum_{k=1}^p a_{21} x_1(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{22} x_2(n-k) + \dots + \sum_{k=1}^p a_{2N} x_N(n-k) + e_2(n)$$

Eq. 2.8

$$x_N(n) = \sum_{k=1}^p a_{N1}x_1(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{N2}x_2(n-k) + \dots + \sum_{k=1}^p a_{NN}x_N(n-k) + e_N(n)$$

Eq. 2.9

onde p é a ordem do modelo, indicando a memória máxima considerada; $x_1(n) \dots x_N(n)$ são os valores das N variáveis do sistema observados no instante n ; $a_{11}(k) \dots a_{NN}(k)$ são os coeficientes que relacionam as variáveis do sistema; k representa o atraso e $e_1(n) \dots e_N(n)$ são os erros de estimação. As equações 2.7 – 2.9 podem ser rescritas na forma matricial (Eq. 2.10).

$$\mathbf{x}(n) = \sum_{k=1}^p \begin{bmatrix} a_{11}(k) & \dots & a_{1N}(k) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{N1}(k) & \dots & a_{NN}(k) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(n-k) \\ \vdots \\ x_N(n-k) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_1(n) \\ \vdots \\ e_N(n) \end{bmatrix}$$

Eq. 2.10

Ou, de forma mais compacta, pela Eq. 2.11:

$$\mathbf{x}(n) = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}(k)\mathbf{x}(n-k) + \mathbf{e}(n)$$

Eq. 2.11

Este equacionamento do modelo MVAR permite identificar as funções de transferência entre os pares de variáveis em ambas as direções (causa-efeito), sendo descritas pelos coeficientes dispostos fora da diagonal principal das matrizes $\mathbf{A}(k)$, ou seja, $a_{ij} \neq a_{ji}$ para $i \neq j$.

Se a ordem p do modelo é conhecida, a identificação do sistema de equações que soluciona o modelo existe e a estimação de seus coeficientes é realizada pelo método de mínimos quadrados (LJUNG, 1999). Esse método identifica os parâmetros contidos na matriz \mathbf{A} que minimizam a soma dos erros quadráticos calculados entre o sinal de saída observado e o sinal de saída simulado pelos coeficientes. No entanto, a ordem de um sistema real geralmente não é conhecida e deve ser determinada a partir da análise das amostras dos sinais observados.

Esse procedimento é consideravelmente mais trabalhoso (XIAO *et al.*, 2005).

Determinação da ordem do modelo. Objetiva definir o número de parâmetros necessários para representar adequadamente um sistema. Pode ser também visto como o comprimento da memória desejado na análise das relações entre suas variáveis. Seu valor deve ser grande o suficiente para descrever todas as flutuações e atrasos relevantes, bem como suficientemente pequeno para garantir confiabilidade do processo de identificação baseado em um conjunto limitado de dados medidos. A definição de uma ordem ótima, em conjunto com a escolha da sua estrutura (já comentado), está diretamente relacionada com a qualidade do modelo (HYTTI *et al.*, 2006).

A estratégia mais comumente utilizada para a definição da ordem de um modelo é a minimização da variância do erro de predição $e_x(n)$ (quanto menor for o erro, menor é a distância entre o sinal real e o simulado) associada a determinados critérios de informação (LJUNG, 1999). De maneira geral, a determinação da ordem é realizada pela busca iterativa de um conjunto de parâmetros que melhor se adéqua aos dados reais, de acordo com um critério de informação.

Dentre os critérios de informação mais utilizados, destacam-se o FPE (*Final Prediction Error*), o AIC (*Akaike's Theoretic Information Criterion*) e o MDL (*Minimum Description Length*) (AKAIKE, 1969; AKAIKE, 1974; RISSANEN, 1978). Basicamente, estes critérios buscam penalizar o aumento da ordem pelo número de parâmetros que compõem o modelo, evitando a sobreparametrização que incorpore ruídos devido a erros de medição (ou outras fontes) presente nas observações (sinais).

Os métodos FPE e AIC são assintoticamente equivalentes (SÖDERSTRÖM, 1977), mas não geram estimativas consistentes da ordem ideal do modelo (HANNAN, 1980). Suas probabilidades para selecionar o modelo correto dentre os modelos candidatos não convergem assintoticamente para 1 (XIAO, 2004), tendendo a superestimar a ordem (LJUNG, 1999). Já o método MDL não apresenta tais deficiências, oferecendo uma estimativa mais consistente da ordem do modelo (LIANG *et al.*, 1993). Sua aplicação aos modelos multivariados pode ser realizada por meio da Eq. 2.12 (WANG *et al.*, 2002).

$$MDL[p] = \ln \left| \sum [p] \right| + \frac{\ln L}{L} p N^2$$

Eq. 2.12

onde L é o número de amostras das variáveis observadas; p é a ordem do modelo; N é o número de variáveis consideradas e $\sum [p]$ é a matriz de covariância obtida a partir dos erros de predição do sistema (LJUNG, 1999).

Entretanto, estes métodos de determinação da ordem fornecem resultados relacionados apenas à ordem máxima do modelo, ou seja, o máximo atraso relacionado às variáveis observadas. Nenhuma informação sobre a significância dos termos contidos dentro dessa ordem máxima é oferecida. Para contornar tal limitação, algoritmos de busca de parâmetros ótimos (OPS – *Optimal Parameter Search*) foram desenvolvidos (LU *et al.*, 2001), sendo estes capazes de eliminar os parâmetros (atrasos) insignificantes do modelo. Uma adaptação ao algoritmo OPS (WANG *et al.*, 2002) para modelamento multivariado (VOPS – *Vector Optimal Parameter Search*) combinada com o critério MDL para determinação da ordem inicial máxima (maior deslocamento), proporcionou uma melhor estimação dos parâmetros do modelo quando comparado à outras técnicas (WANG *et al.*, 2002; ZOU *et al.*, 2003; BATZEL *et al.*, 2009). Essencialmente, tais algoritmos compõem-se de duas etapas: 1) seleção de vetores com observações linearmente independentes em uma matriz de vetores candidatos; 2) determinação de parâmetros que reduzem significativamente o resíduo (erro) de estimação (parâmetros verdadeiros), eliminando-se os demais (LU *et al.*, 2001). Mais detalhadamente:

1ª etapa: Para cada equação pertencente ao conjunto de equações 2.7 – 2.9, compõe-se inicialmente uma matriz W ($L-p+1 \times N,p$) formada por $N.p$ vetores coluna de $L-p+1$ amostras contendo a saída e entradas x_x . Para cada conjunto de vetores, tem-se as séries temporais deslocadas de 1 a p amostras, onde p corresponde à ordem determinada inicialmente pelo critério MDL. A equação 2.13 exemplifica a matriz W formada para a equação 2.7:

$$W = \begin{bmatrix} x_1(1) & \dots & x_1(p) & \dots & x_N(1) & \dots & x_N(p) \\ x_1(2) & \dots & x_1(p+1) & \dots & x_N(2) & \dots & x_N(p+1) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ x_1(L-p+1) & \dots & x_1(L) & \dots & x_N(L-p+1) & \dots & x_N(L) \end{bmatrix}$$

Eq. 2.13

Avalia-se então, a independência entre os vetores candidatos aplicando-se o método de mínimos quadrados entre todos os pares de colunas da matriz W ; o erro obtido é comparado a um limiar l pré-definido. Um valor $l \leq 0,001$ (WANG *et al.*, 2002) indica dependência entre os vetores, sendo removido aquele com mais amostras deslocadas. Apenas os m vetores considerados independentes permanecem no processo de identificação de sistemas.

Passo 2: Consiste em selecionar, dentre os m vetores candidatos remanescentes da matriz W , apenas os que geram coeficientes significativos para o modelo, removendo-se os demais. Para tal, calculam-se as energias dos m vetores candidatos (soma quadrática normalizada de seus valores) multiplicadas pelos seus correspondentes coeficientes estimados (a_{xy}), obtendo-se como resultado, índices Q_m . Estes índices, ordenados de forma decrescente, permitem identificar os vetores cujos coeficientes reduzem significativamente o erro de estimação e_x , devendo permanecer no modelo. A significância dos termos relacionados por Q_m pode ser determinada pelo cálculo da sua curva de derivadas $(Q_m - Q_{m+1})/Q_m$. A plotagem dos resultados em função de m possibilita identificar os parâmetros mais significativos; devem ser retidos os vetores até o índice de m correspondente ao primeiro valor de pico relativo atingido no gráfico de derivadas.

Utilizando apenas os vetores selecionados da matriz W por meio dos passos apresentados, estimam-se os coeficientes do modelo através do método dos mínimos quadrados. Estes coeficientes caracterizam os acoplamentos que se deseja analisar.

Validação do modelo. A avaliação do modelo identificado é essencial para determinar a validade de sua utilização. Geralmente, pode ser realizada obtendo-se sua resposta para um grupo de sinais de entrada (diferentes dos utilizados para se identificar o modelo) e observando o seu desempenho em reproduzir um conjunto de medidas. Outra forma de se avaliar o modelo é o exame de seus resíduos. O erro de estimação $e(n)$ (Eq. 2.14) representa a diferença entre a saída real $y(n)$ e a saída simulada pelos coeficientes estimados $y_{est}(n)$, devendo ser independente das entradas do sistema. A dependência entre o erro e alguma entrada indica que ainda existem componentes no ruído derivados de algum sinal de entrada, indicando que algumas dinâmicas do sistema não foram caracterizadas pelo modelo (LJUNG e GLAD, 1994).

$$e(n) = y(n) - y_{est}(n) \quad \text{Eq. 2.14}$$

A independência pode ser verificada pelo cálculo da função de correlação cruzada R_{ex} entre o erro $e(n)$ e as entradas $x(n)$ (Eq. 2.15) e da função de covariância cruzada entre as autocovariâncias dos erros $R_e(k)$ e das entradas $R_x(k)$ (Eq. 2.16).

$$R_{ex}(k) = \frac{1}{L} \sum_{n=1}^L e(n+k)x(n), \quad |k| \leq M \quad \text{Eq.2.15}$$

$$P_r = \frac{1}{L} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} R_e(k)R_x(k) \quad \text{Eq. 2.16}$$

Baixos valores de $R_{ex}(k)$ (restritos ao intervalo de $\pm 3\sqrt{P_r}$) com distribuição aproximadamente gaussiana (LJUNG e GLAD, 1994) indicam independência entre os sinais de entrada e os ruídos. Caso contrário, supõe-se dependência entre os sinais com atraso k ; o processo identificação do sistema deve ser reavaliado.

2.5 MEDIDA QUANTITATIVA NÃO INVASIVA DAS ATIVIDADES SIMPÁTICA E PARASSIMPÁTICA

Como comentado anteriormente, os coeficientes estimados pelo processo de identificação de sistemas representam os acoplamentos existentes entre as variáveis de um sistema. Na análise de curto prazo do sistema cardiovascular, tais acoplamentos são principalmente mediados pela ação autonômica, sendo que seu tônus modula as flutuações das variáveis cardiovasculares em torno de seu valor médio. Portanto, propostas têm sido apresentadas para a obtenção de índices não invasivos da função autonômica durante a regulação do sistema cardiovascular a partir do modelo estimado. Os principais resultados obtidos com esse intuito utilizaram, em sua análise, técnicas no domínio do tempo.

SPEAR *et al.* (1979) realizou estudo *in vitro* para avaliar a resposta do nodo sinoatrial de coelhos à estimulação independente de cada ramo autonômico. Para tal, o nodo sinoatrial foi submetido à

solução contendo, entre outros componentes, atropina ou propranolol. A resposta à atividade simpática foi obtida mediante estimulação elétrica dos nervos simpáticos em conjunto com bloqueio da atividade vagal pela atropina. A resposta à atividade parassimpática, por sua vez, foi obtida com estimulação elétrica vagal associada ao efeito do bloqueador simpático propranolol. Assim, SPEAR *et al.* (1979) caracterizaram as variações do ritmo cardíaco moduladas pelo nodo sinoatrial a estímulos puramente simpáticos e puramente parassimpáticos. As formas de onda obtidas são apresentadas na Figura 2.6.a e 2.6.b, respectivamente.

BERGER *et al.* (1989a) realizou estudo semelhante para analisar o comportamento dinâmico do marca-passo canino (*in vivo*), observando a resposta do nodo sinoatrial aos padrões de estímulo elétrico. Para tal, buscou obter estados de estimulação simpática e parassimpática puras, mediante a interrupção de todos os mecanismos neurais atuantes no nodo (desnervação do nervo vago e administração de bloqueadores farmacológicos) e pela aplicação de pulsos de corrente (2mA) com frequência variando aleatoriamente em torno de um valor médio de 1Hz, aplicados aos nervos simpáticos (gânglio estrelado) cardíacos (estimulação puramente simpática), e pela estimulação do nervo vago por um trem de pulsos com frequência variando em torno de 4Hz (estimulação puramente vagal). As formas de onda das respostas aos estímulos puramente vagal e simpático são apresentadas na Figura 2.6.c e 2.6.d, respectivamente. A resposta ao estímulo puramente vagal confirmou a relação inversa entre a sua frequência de estimulação e a FC, caracterizada por um pico estreito invertido, sem atraso e de curta duração. A resposta ao estímulo simpático refletiu um comportamento inverso ao vagal, caracterizado por uma relação direta entre a frequência do estímulo e a FC, com uma resposta mais duradoura e um atraso inicial de aproximadamente 2 segundos.

Com base nas respostas aos estímulos destes estudos (SPEAR *et al.* 1979; BERGER *et al.*, 1989a), TRIEDMAN *et al.* (1995) propuseram uma análise comparativa das formas de onda das respostas ao impulso (respiração → FC - Figura 2.6.e; pressão arterial → FC - Figura 2.6.f) obtidas de um modelo em malha aberta estimado a partir sinais de indivíduos em condições normais de registro e sob a administração de drogas bloqueadoras do sistema nervoso autônomo.

Foi observada semelhança entre a forma de onda da resposta ao impulso respiração → FC (mecanismo puramente vagal) com a resposta ao estímulo puramente parassimpático observada nos estudos anteriores. Observou-se também, semelhança entre a forma de onda da resposta ao impulso pressão arterial → FC (mediação conjunta do simpático e

parassimpático) com a soma das respostas ao estímulo simpático e parassimpático; houve, praticamente, eliminação desta resposta durante bloqueio total autonômico. Assim, foi confirmada a relação destas respostas ao impulso com os mecanismos neurais, justificando seu uso como um marcador quantitativo da atividade autônoma.

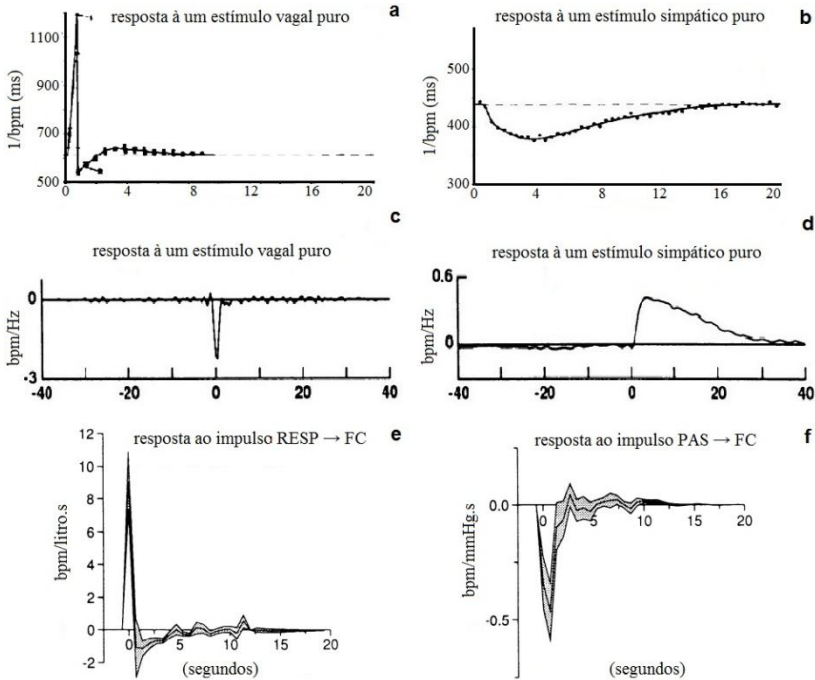


Figura 2.6 – Caracterização da taxa de variação da frequência cardíaca (FC) em resposta estimulação elétrica do (a,c) nervo vago – estado puro vagal e (b,d) dos nervos simpáticos – estado puro simpático, obtidas em coelhos (a,b) e em cães (c,d). As curvas (e,f) referem-se às respostas ao impulso comumente observadas em humanos, ocasionadas pela (e) arritmia sinusal respiratória e (f) pelo reflexo barorreceptor, sendo apresentadas para efeito de comparação com as obtidas durante estimulações puras (adaptado de SPEAR *et al.*, 1979; BERGER *et al.*, 1989a; e TRIEDMAN *et al.*, 1995).

Com o mesmo intuito, MULLEN *et al.* (1997) avaliaram as respostas ao impulso de indivíduos durante o bloqueio autonômico por meio de um modelo em malha fechada. Para tal, propuseram índices para caracterizar as curvas de resposta ao impulso: amplitude de pico (AP) e tempo característico (TC).

Estes índices vêm sendo utilizados como marcadores não invasivos da atividade autônoma durante o processo de regulação do sistema cardiovascular (XIAO *et al.*, 2004), sendo calculados por meio das Eqs. 2.17 e 2.18.

$$AP = \begin{cases} |\min[h(t)]| & \text{para a resposta ao impulso IPWTT} \rightarrow FC \\ \max[h(t)] & \text{para as demais respostas ao impulso} \end{cases}$$

Eq. 2.17

$$TC = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} t|h(t)|dt}{\int_{-\infty}^{+\infty} |h(t)|dt}$$

Eq. 2.18

onde $h(t)$ é a resposta ao impulso.

Tais índices são ilustrados na Figura 2.7.

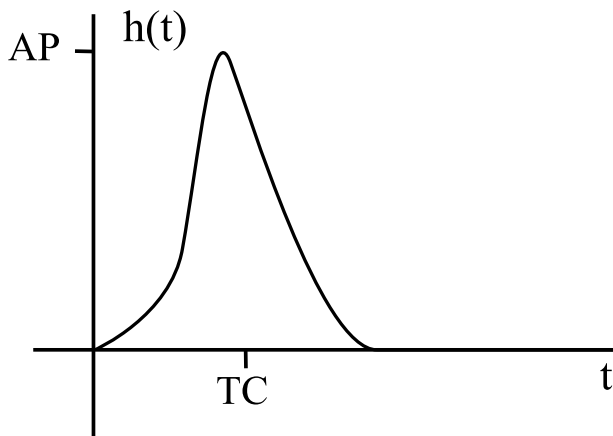


Figura 2.7 – Índices AP e TC, relacionados à atividade autônoma durante o processo de regulação do sistema cardiovascular, obtidos a partir das respostas ao impulso estimadas pelos modelos (adaptado de MULLEN *et al.*, 1997).

2.6 MEDIDA CONTÍNUA E NÃO INVASIVA DA PRESSÃO ARTERIAL

Apesar de bem sucedida na investigação da função autonômica, a identificação de sistemas (assim como as demais técnicas apresentadas) requer a medida contínua da pressão arterial, batimento a batimento. Tal medida pode ser obtida invasivamente por um transdutor de pressão acoplado a um cateter inserido na artéria radial ou braquial (SAUL *et al.*, 1991). Essa técnica invasiva é considerada como padrão ouro para a monitoração contínua da pressão arterial. No entanto, é inadequada em estudos envolvendo crianças, mulheres grávidas ou pacientes com estado de saúde grave; não é também utilizada em exames de rotina clínica, como por exemplo, o *tilt-test* (PARATI *et al.*, 1989). Este aspecto restringe consideravelmente a aplicação da técnica de modelamento de sistemas na obtenção de parâmetros de auxílio ao diagnóstico na prática clínica, ficando basicamente limitada ao emprego em pesquisas. Ou seja, tem-se grande interesse na caracterização da disfunção do sistema autonômico em diferentes enfermidades empregando a identificação de sistemas, mas as restrições relativas à aquisição dos dados necessários inviabilizam estudos mais sistemáticos que poderiam, ao menos, proporcionar um maior conhecimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos.

A monitoração da pressão arterial, batimento a batimento, de forma não invasiva é necessária em diversos contextos clínicos. Para viabilizar tal monitoração, PENÁZ (1973) propôs um método que utiliza um sistema composto por manguito inflável colocado em torno de um dos dedos e um fotopletismógrafo que serviu de base para o desenvolvimento posterior de um sistema comercial (Finapress®) por WESSELING *et al.* (1986). Basicamente, tal método mede a PAS, indiretamente, por meio de monitoração da pressão exercida pelo manguito que é ajustada de maneira a manter constante o volume sanguíneo no dedo. Concomitantemente, o fotopletismógrafo monitora atenuação da intensidade de luz aplicada, relacionada ao volume sanguíneo no dedo, ajustando a pressão do manguito para manter o volume em um mesmo patamar. Apesar de estudos avaliando e corroborando o seu uso (VAN EGMOND *et al.*, 1985; PARATI *et al.*, 1989), estudos mais recentes discutem a validade de suas medidas. IMHOLZ (1998) avaliou a exatidão das medidas do Finapress comparando-as com medidas intra-arteriais e medidas não invasivas que se encontravam reportadas em 43 artigos científicos. Como conclusão, considerou que as medidas de PAS do Finapress não atendem aos

limites recomendados pela AAMI (*Association for the Advancement of the Medical Instruments*).

Outros métodos não invasivos para a medição de pressão arterial, tais como a medição indireta pela velocidade da onda de pulso (CHEN *et al.*, 2000) ou tonometria arterial (PRESSMAN e NEWGARD, 1963) apresentam erros de medição, sendo que a tecnologia envolvida apresenta alto custo, é incômoda e suscetível a artefatos de movimento (PAYNE *et al.*, 2006).

Até o presente momento, nenhum estudo apresenta método não invasivo confiável para o registro contínuo, batimento a batimento, da pressão arterial.

2.7 PWTT

O PWTT é, geralmente, definido como o tempo de propagação de uma onda de pulso entre dois pontos ao longo de uma artéria (SMITH *et al.*, 1999). Usualmente, é obtido pela medida do intervalo de tempo entre o início da atividade elétrica ventricular (onda R do ECG) e o instante da detecção da onda de pulso gerada pela ejeção de sangue na aorta no mesmo ciclo cardíaco, geralmente registrado em um dos dedos (PITSON *et al.*, 1995; WEISS *et al.*, 1980; SMITH *et al.*, 1999). A tensão e a rigidez das paredes arteriais são os principais fatores envolvidos na determinação da velocidade de propagação da onda de pulso. Um aumento da pressão arterial aumenta a rigidez e a tensão das paredes arteriais, diminuindo o valor do PWTT; de maneira oposta, uma queda no valor da pressão arterial reduz a tensão nos vasos e aumenta a sua flexibilidade, elevando o tempo de transição do pulso (LI, 2004).

A facilidade de obtenção do PWTT e a sua tolerância frente a artefatos de movimento (PAYNE *et al.*, 2006) estimularam o seu estudo como possível medida substitutiva da PAS (GEDDES, 1981; CHEN *et al.*, 2000). Entretanto, apesar de correlacionados (PITSON *et al.*, 1995), o PWTT não fornece uma medida substitutiva confiável (PAYNE *et al.*, 2006), pois seus valores não correspondem a valores absolutos da pressão arterial (SMITH *et al.*, 1999). Porém, existe correlação entre as suas oscilações e as oscilações da PAS, em relação aos seus valores médios, permitindo o seu uso como uma medida substitutiva das flutuações da pressão arterial (PITSON *et al.*, 1995).

Em seu trabalho, PAYNE *et al.* (2006) observou alta correlação inversa entre as flutuações do PWTT e as flutuações da PAS, mesmo em indivíduos sob a ação de agentes vaso-ativos. Tal relação já havia sido constatada em estudos anteriores que avaliaram a relação do PWTT com

a atividade neural regulatória do sistema cardiovascular em indivíduos sob o efeito de agentes estimulantes e bloqueadores da atividade autônoma (WEISS *et al.*, 1980; COTRADA *et al.*, 1995).

Em resumo, estes estudos refutaram o uso de medidas do PWTT como indicadores indiretos da pressão arterial, mas demonstraram a alta correlação das flutuações do inverso de medidas do PWTT (IPWTT) com as flutuações da PAS.

Portanto, o IPWTT pode vir a substituir medidas contínuas e invasivas da pressão arterial sistólica em modelos matemáticos, superando as atuais restrições de seu uso na rotina clínica. Assim, sua validação constitui-se no objeto de investigação deste trabalho.

2.8 CONCLUSÕES DO CAPÍTULO

Neste capítulo, mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação neural do sistema cardiovascular foram apresentados, bem como, métodos não invasivos utilizados para a análise desta regulação. Deu-se mais ênfase a modelos matemáticos e técnicas de identificação de sistemas, pois estes têm permitido uma melhor análise da atividade autonômica em indivíduos saudáveis e enfermos. Índices propostos na literatura para quantificar as interações entre variáveis fisiológicas mediadas pelo SNA e caracterizadas pelos modelos foram também apresentados.

No entanto, há limitações para a utilização dos modelos em diferentes contextos clínicos para caracterizar, ou mesmo, investigar mais sistematicamente as disfunções autonômicas. Os modelos requerem medidas, batimento a batimento, da PAS que é usualmente medida de forma invasiva, sendo estas medidas, geralmente, não realizadas durante exames clínicos. Equipamentos não invasivos apresentam problemas de exatidão das medidas de PAS.

Por fim, aponta-se a possibilidade de que medidas de IPWTT possam ser utilizadas em substituição à PAS, visando contornar as atuais limitações. O próximo capítulo descreve a metodologia adotada para validar a utilização do IPWTT em modelos matemáticos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo apresenta o sistema de aquisição desenvolvido para registrar os sinais fisiológicos de voluntários, os protocolos aos quais os voluntários foram submetidos para a obtenção destes sinais, as técnicas de processamento digital utilizadas para o processamento destes dados e o modelo do sistema cardiovascular regulatório ao qual foram aplicados para o estudo da função autonômica nesse processo.

3.1 SISTEMA DE REGISTRO DOS SINAIS BIO-ELÉTRICOS

A concepção do sistema de aquisição de dados desenvolvido (hardware e software) para a obtenção dos sinais fisiológicos de interesse para este estudo é apresentada na Figura 3.1. Este sistema realiza, em tempo real, o registro dos sinais de eletrocardiograma (ECG), onda de pulso sanguíneo (obtida por fotopletismografia - PPG) e da atividade respiratória, apresentando-os simultaneamente na tela do computador.

O sistema eletrônico é responsável pela aquisição, condicionamento (filtragem e amplificação), digitalização e transmissão ao computador dos sinais captados. O software executado no computador realiza o armazenamento e a disponibilização dos dados para o estudo.

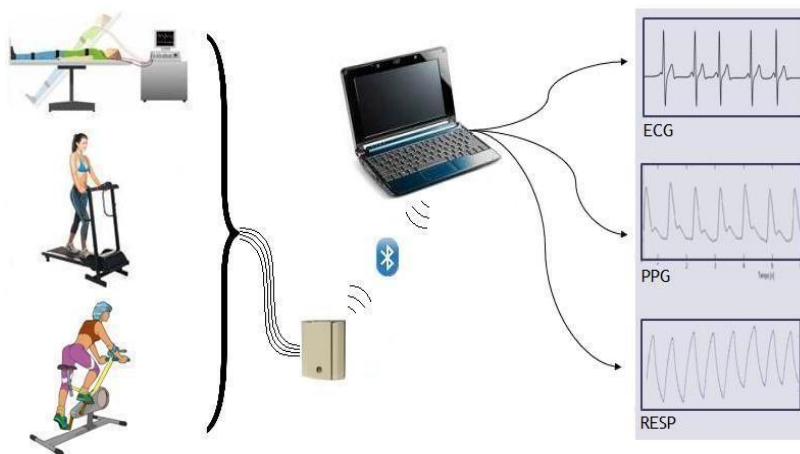


Figura 3.1 – Ilustração da concepção do sistema desenvolvido para o registro dos sinais fisiológicos de interesse.

3.1.1 Hardware

O sistema desenvolvido para a aquisição dos sinais fisiológicos é constituído por módulos de aquisição de sinais, condicionamento, controle e transmissão via radiofrequência (Figura 3.2).

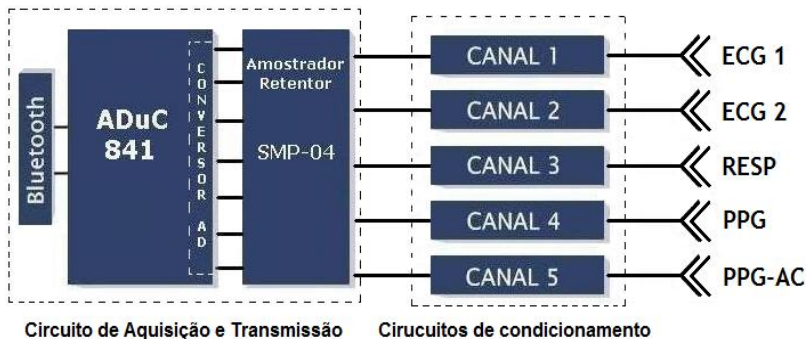


Figura 3.2 - Diagrama de blocos do sistema de aquisição composto por cinco canais contendo um circuito analógico de condicionamento, um amostrador-retentor, um microcontrolador com conversor A/D integrado e um módulo de transmissão Bluetooth.

Os módulos de aquisição convertem os sinais fisiológicos de interesse em sinais elétricos que são supridos aos módulos de condicionamento (amplificadores e filtros) e, posteriormente, a um circuito integrado multicanal de amostragem-retenção (SMP04 – *Analog Devices*) para serem digitalizados. O SMP04 assegura que todos os sinais sejam amostrados simultaneamente.

O módulo de controle possui um microcontrolador (ADuC841 - *Analog Devices*) para realizar a conversão analógica/digital (CAD) de cada sinal, bem como, coordenar a transmissão destes para o computador em tempo real. O microcontrolador, pertencente à família 8051, contém oito canais multiplexados de CAD de 12 bits. Sua faixa de tensão de entrada vai de 0 a 2,5 V, proporcionando uma resolução de 0,61 mV. Todos os sinais foram amostrados à taxa de 1000 SPS para se obter uma maior resolução temporal dos sinais em estudo (BERNTSON *et al*, 1997).

O módulo radiofrequência (RF) utilizado para a transmissão de dados entre o sistema eletrônico e o computador é o KC-11 (KC WireFree); este emprega o protocolo *Bluetooth* (banda de 2,4 a 2,483 GHz) caracterizado pela confiabilidade, baixo consumo, baixo custo,

pequenas dimensões e alcance inferior a 100 metros (BLUETOOTH SIG, 2005). O uso deste módulo proporciona a maior mobilidade do voluntário durante o registro dos sinais.

Módulos de aquisição e condicionamento dos sinais

Para cada sinal fisiológico, tem-se um módulo de aquisição e um módulo de condicionamento (amplificação e filtragem). A amplificação possibilita elevar a amplitude do sinal captado, adequando-o à faixa de entrada de CAD (0 a 2,5 V) presente no ADuC841 para melhorar a resolução. A filtragem limita o espectro do sinal à faixa de interesse, atenuando ruídos que se encontrem fora desta banda.

Canais de ECG

A aquisição dos potenciais elétricos provenientes do coração (ECG) é realizada por eletrodos de superfície de prata/cloreto de prata (*Ag/AgCl*). Estes eletrodos são facilmente encontrados no mercado, apresentando melhor condutividade elétrica e menor nível de ruído quando comparados a eletrodos de prata (NEUMAN, 1998b). A Figura 3.3 apresenta foto dos eletrodos utilizados nos registros dos sinais de ECG.

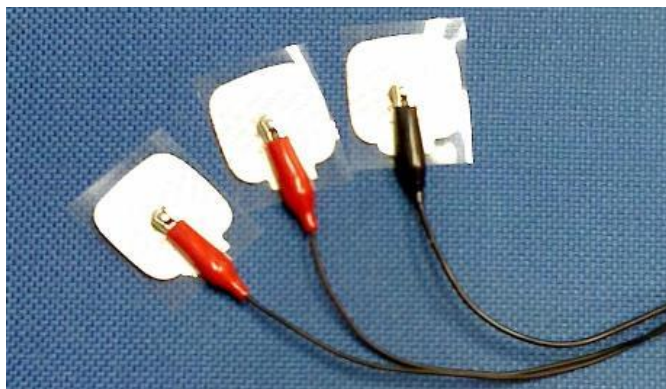


Figura 3.3 – Eletrodos de prata/cloreto de prata, conectados a cabos blindados, utilizados na aquisição do ECG.

A diferença de potencial captada por um par de eletrodos é amplificada por um amplificador de instrumentação (AI). O ganho deste é controlado por um potenciômetro, podendo variar de 10 a 100 vezes.

Ainda nas entradas do AI, dois filtros passivos passa-baixas (PB), com frequência de corte (-3dB) em 8 kHz atenuam sinais interferentes (tais como, ondas de rádio) para evitar saturação do mesmo. As características do AI empregado (impedância de entrada de 10 GΩ, baixo ruído e sua elevada (110 dB) razão de rejeição de modo comum) permitem eliminar o efeito de carga sobre o sinal captado e atenuar a tensão de modo comum presente em suas entradas, de forma a amplificar sinais de baixa tensão (NEUMAN, 1998a).

Filtros analógicos passa-altas (PA) e passa-baixas (PB) *Butterworth* foram implementados para condicionar os sinais de ECG. Estes filtros proporcionam uma banda de passagem plana e fase aproximadamente linear (KUGELSTADT, 2002). Os sinais de saída dos AIs (ECG) são aplicados a filtros passa-altas (PA) ativos de primeira ordem com frequência de corte de 0,15 Hz para eliminar a componente DC e possíveis variações da linha de base do sinal provenientes do mau contato do eletrodo com a pele; proporciona ainda um ganho de 47 vezes ao sinal de entrada. Um filtro passa-baixas de terceira ordem com frequência de corte em 100 Hz foi adicionado ao circuito, eliminando sinais com frequência acima dessa, como por exemplo, sinais provenientes da atividade muscular. Dessa forma, apenas o sinal compreendido entre 0,15 a 100 Hz é disponibilizado para a conversão A/D, sendo que seu ganho varia de 470 a 4700 vezes o valor de entrada. Os filtros utilizados no condicionamento dos sinais são de características de fase aproximadamente lineares, não comprometendo a morfologia do sinal.

A implementação dos filtros PB de terceira ordem foi realizada pela conexão em série de um filtro PB de primeira ordem em cascata com um PB de segunda ordem com topologia *Sallen-Key*.

Antes de disponibilizar o sinal adquirido ao circuito de amostragem-retenção, um circuito somador não-inversor tem a responsabilidade de adicionar um nível DC (de aproximadamente 1 V, regulado por potenciômetro) ao sinal de forma a elevar sua linha de base e assim, atender à faixa de tensão de entrada do conversor A/D.

Dois canais idênticos são utilizados para o registro do ECG. Essa redundância visa evitar que mau contato de um eletrodo de ECG obrigue o descarte de todos os dados do experimento. Oferece ainda a aquisição de duas derivações diferentes, proporcionando robustez ao registro. Um diagrama de blocos do circuito de condicionamento os canais de ECG é apresentado na Figura 3.4.

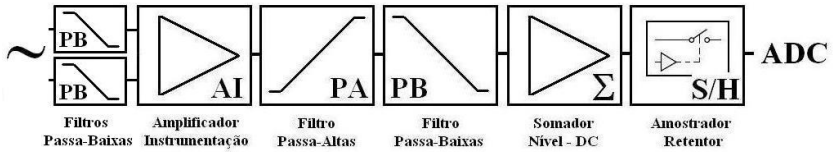


Figura 3.4 – Diagrama de blocos do circuito de condicionamento dos canais de ECG. A diferença de potencial captada pelo amplificador de instrumentação é filtrada (PA e PB) para reter apenas a banda de interesse. Circuito somador desloca linha de base do ECG (~1V) para atender os limites de entrada de CAD, sendo o sinal resultante periodicamente lido pelo circuito de amostragem-retensão.

Canal Respiratório (RESP)

Para a aquisição da forma de onda da atividade respiratória, um termistor NTC (QTMB-16C3 - *Quality Thermistor*) pertencente a uma ponte *Wheatstone* é posicionado próximo às narinas do indivíduo, entrando diretamente em contato com o ar inspirado e expirado. O circuito elétrico completo do canal respiratório é apresentado na Figura 3.5.

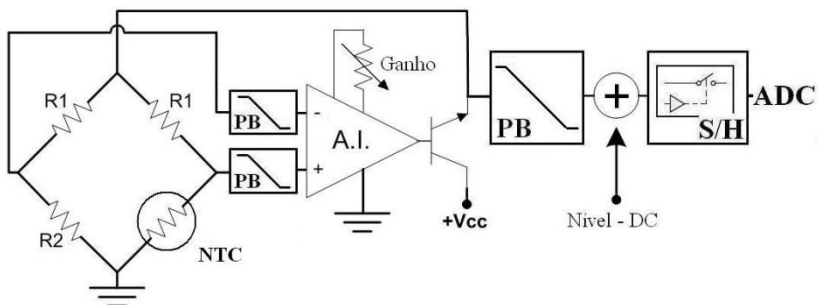


Figura 3.5 – Esquema elétrico do canal de aquisição e condicionamento da atividade respiratória.

Quando a ponte *Wheatstone* está em equilíbrio, a resistência do NTC é igual à resistência R2. O ar inspirado pelos pulmões, ao passar pelo termistor, provoca o seu resfriamento e, portanto, aumenta sua resistência e o desbalanceando da ponte. Tal desequilíbrio gera uma diferença de potencial nas entradas do AI que a amplifica, colocando o transistor em estado de condução. A expiração aquece o termistor, reduzindo sua resistência; o transistor deve ser cortado para que o termistor resfrie (cessa a dissipação de potência) e o equilíbrio seja

novamente alcançado. A integração do sinal de saída do emissor do transistor corresponde à taxa de variação de temperatura do transistor produzida pela respiração. No circuito implementado, o integrador foi substituído por filtro PB com frequência de corte em 6 Hz (faixa de frequência de interesse no estudo da respiração - BLOM, 2003) para restringir o sinal à faixa de interesse. Assim como para os canais de ECG, filtros PB foram acrescentados à entrada do AI com o intuito de remover sinais de ruído RF. Um circuito somador foi também adicionado para deslocar a linha de base do sinal para a faixa de tensão de entrada do CAD.

Canais de fotopletismografia (PPG)

A fotopletismografia (PPG – *photoplethysmography*) é um método não-invasivo para a detecção da variação do fluxo sanguíneo periférico utilizando um detector fotoelétrico. O traçado da onda fotopletismográfica retrata as mudanças na atenuação da luz transmitida ou refletida pelos tecidos (MOYLE, 2002). Seu funcionamento baseia-se em uma fonte de luz e um fotodetector dispostos, geralmente, sobre dedo ou lóbulo da orelha. A variação do fluxo sanguíneo durante o ciclo cardíaco modula a intensidade de luz que incide sobre o fotodetector, gerando um sinal de tensão em sua saída. Esse sinal é amplificado, filtrado e suprido ao CAD. A Figura 3.6 apresenta um diagrama do canal de PPG.

A fotopletismografia pode ser transmissiva ou reflexiva. Na fotopletismografia transmissiva, a luz monocromática incide nos tecidos alcançando o fotodetector que se encontra no lado oposto. Na fotopletismografia reflexiva, o fotodetector é posicionado ao lado do emissor, recebendo os fótons refletidos pelo tecido no qual a luz incide. Em ambos os casos, a luz é parcialmente absorvida ou refletida pelos tecidos. A fotopletismografia transmissiva recebe uma maior intensidade de luz, produzindo um sinal menos ruidoso (REDDY, 1997).

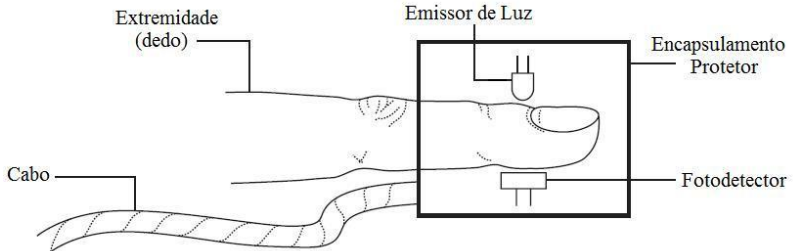


Figura 3.6 – Diagrama de fotopletismografia transmissiva. Um LED emite luz que percorre o tecido e incide sobre o fotodetector. Este gera um sinal de tensão com magnitude proporcional à intensidade de luz recebida, sendo amplificado e disponibilizado para o conversor A/D (Adaptado de MOYLE, 2002).

No circuito transmissivo implementado, o LED emite luz monocromática no comprimento de onda de 850nm (SFH-4252, OSRAM). A saída do fotodetector utilizado (OPT101 – *Texas Instruments*) é amplificado, filtrado e disponibilizado para o CAD (Figura 3.7).

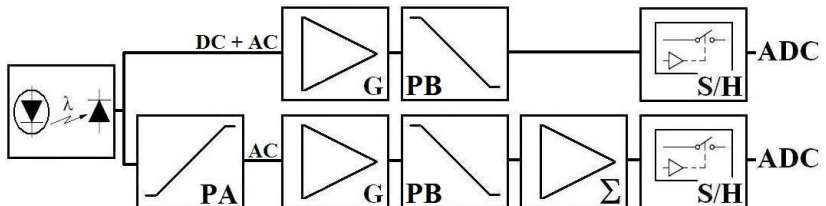


Figura 3.7 – Canais de aquisição do sinal de fotopletismografia.

O sinal de saída do fotodetector contém uma componente DC (valor médio da intensidade luminosa que percorre os tecidos e incide sobre o fotodiodo), e uma componente AC devido à atenuação da luz pelo volume de sangue no tecido que varia ao longo do ciclo cardíaco. O sinal contendo ambos componentes é aplicado a um dos canais de CAD. Esse sinal pode vir a ser utilizado *off-line* para estimar a variação da pressão sistólica.

Adicionalmente, um filtro PA com frequência de corte de 0,4 Hz separa a componente AC, amplificada de 2 a 20 vezes. Um segundo estágio contendo filtro PB de terceira ordem com frequência de corte em 17Hz restringe a banda do sinal à faixa de interesse. Um circuito

somador eleva sua linha de base para adequá-lo à entrada do conversor A/D.

Considerações sobre o hardware desenvolvido

Os valores dos ganhos dos amplificadores em cada canal foram selecionados conforme observado na literatura (NEUMAN, 1998a) ou segundo testes empíricos. Porém, potenciômetros foram adicionados ao circuito amplificador, propiciando uma fácil alteração no valor do ganho, conforme necessário, para se obter maior resolução na conversão A/D.

As frequências de corte dos filtros analógicos foram selecionadas conforme recomendações da literatura (TASK FORCE, 1996; MOYLE, 2002; BLOM, 2003) para registrar apenas as componentes fisiológicas de interesse, sem *aliasing*.

Para facilitar o acoplamento do sistema aos voluntários, o sistema desenvolvido foi montado em uma caixa de pequenas dimensões (10x15x5 cm), sendo alimentado por quatro pilhas AA (Figura 3.8), proporcionando uma autonomia de aproximadamente três horas de registro.



Figura 3.8 – Fotos do sistema utilizado para a aquisição dos sinais fisiológicos. a) Sistema de registro contendo os módulos de condicionamento, controle; b) módulo de transmissão Bluetooth.

3.1.2 Software

Um programa para apresentar e armazenar os sinais fisiológicos adquiridos no computador foi desenvolvido. O compilador utilizado para o seu desenvolvimento foi o Borland C++ Builder 5.

Descrição do funcionamento do software

O software desenvolvido controla toda a operação do sistema de aquisição. Ao ser executado, comunica-se com o módulo Bluetooth contido no computador através de uma biblioteca de comunicação serial (*ComPort Library*, versão 2.64) para iniciar a transmissão RF. Os dois módulos de transmissão Bluetooth (um conectado ao computador e outro, ao hardware de aquisição) são então sincronizados, estabelecendo um canal de comunicação entre os mesmos, passando a aguardar o envio de dados em tempo real.

Quando a aquisição de sinais é iniciada (acionamento da opção “*start*”), um pacote de dados é enviado à unidade remota por meio do canal RF, solicitando ao microcontrolador que inicie tal procedimento. O microcontrolador realiza então a amostragem de todos os sinais. Os dados amostrados são organizados pelo microcontrolador em um pacote de dados de 96 bytes. O pacote é enviado pela porta de comunicação serial UART (*Universal Asynchronous Receiver/Transmitter*) ao módulo de radiofrequência Bluetooth. Os pacotes são recebidos pelo computador, finalizando o ciclo de trabalho. Um temporizador contido no microcontrolador controla a taxa de aquisição, conversão e transmissão. Isto é realizado a cada milissegundo. Recebido o pacote, o software identifica cada canal presente. Através de uma biblioteca gráfica (*PlotLab – Mitov Software*), cada sinal amostrado é apresentado na tela em tempo real. A tela de visualização do programa desenvolvido é apresentada na Figura 3.9.



Figura 3.9 – Software para a visualização e registro dos sinais.

Paralelamente à apresentação dos sinais na tela, o software armazena os sinais recebidos em um banco de dados, separando cada canal em um arquivo próprio, permitindo que esses arquivos sejam usados para processamento posterior.

O firmware responsável pela execução das tarefas realizadas pelo microcontrolador foi desenvolvido na linguagem de programação C no ambiente *Embedded Workbench 7.5* (IAR Systems).

3.2 PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS PARA A AQUISIÇÃO DE DADOS

Como já mencionado, a caracterização não invasiva da atividade autonômica na regulação cardiovascular de curto-prazo vem sendo realizada através da análise de variáveis fisiológicas por ela influenciadas. Para tal, manobras fisiológicas são realizadas de forma a reproduzir determinados reflexos cardiovasculares. No entanto, em diferentes contextos clínicos, existem dificuldades de ordem prática para se coletar os sinais de forma invasiva para tal análise, sendo que a investigação destes poderia proporcionar a obtenção de parâmetros de auxílio ao diagnóstico.

Neste trabalho, para validar as técnicas propostas tal que as mesmas possam vir a ser empregadas em diferentes tipos de exames, realizou-se a aquisição dos sinais de interesse para compor um banco de

dados. Os sinais foram coletados em protocolos experimentais que estimulam ou suprimem as atividades de ambos os ramos regulatórios do sistema nervoso.

Com o banco gerado, avaliou-se a proposta da análise da regulação autonômica da atividade cardíaca utilizando o IPWTT.

3.2.1 Aquisição de dados dos pacientes

O sistema de registro desenvolvido foi utilizado para se obter medidas da frequência cardíaca (FC), da atividade respiratória e do tempo de transição da onda de pulso sanguíneo (PWTT). Para tal, coletou-se, de cada voluntário, duas derivações de ECG (I e II de Einthoven 1912), a forma de onda da atividade respiratória (RESP) e o sinal de PPG. O sinal de PPG foi coletado do dedo anelar da mão direita, pois o fluxo sanguíneo no dedo apresenta maior sensibilidade a mudanças de pressão, provendo uma maior quantidade de informação clínica (MOYLE, 2002).

Padrão respiratório

Todos os indivíduos que contribuíram com os registros foram previamente avaliados. Nenhum deles possuía histórico de doenças cardiopulmonares, fazia uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados, praticou atividade física ou ingeriu bebida alcoólica/caféina no dia do registro.

Durante a coleta dos sinais, cada voluntário foi instruído a controlar a sua frequência respiratória de duas maneiras pré-determinadas: respiração aleatória e respiração rítmica. Para tal, um metrônomo foi apresentado na tela do notebook na forma de um trem de pulsos. O voluntário iniciava o ciclo respiratório (inspiração-expiração) sempre que um novo pulso era mostrado na tela. A profundidade respiratória foi controlada pelo voluntário da forma que lhe fosse mais confortável, visando preservar sua ventilação normal.

O primeiro protocolo, denominado de respiração em banda larga (*broadband*), foi proposto por BERGER *et al.* (1989b) para ampliar a banda de frequência do sinal respiratório (normalmente confinada a um faixa estreita durante a respiração espontânea); caracteriza-se assim, através do método de identificação de sistemas, respostas para uma faixa mais ampla de frequências (CHEN e MUKKAMALA, 2008). Para tal, o trem de pulsos é gerado com intervalos irregulares de tempo (períodos de 1 a 15 segundos - intervalo médio de 4 segundos), determinados por

distribuição de Poisson, de maneira a abranger frequências fisiologicamente relevantes (BERGER *et al.*, 1989b).

O segundo protocolo corresponde à respiração rítmica. Para tal, o trem de pulsos apresentado possui período fixo de 4 ou 5 segundos (15 ou 12 respirações por minuto; 0,25 ou 0,20 Hz, respectivamente). O objetivo desse segundo protocolo foi amostrar formas de onda para verificar a adequação do modelo obtido a partir dos sinais amostrados com o primeiro protocolo respiratório, bem como, avaliar a influência da respiração na frequência cardíaca (ou RSA) nas frequências desejadas.

Protocolo de registro para mudança postural

Em indivíduos saudáveis, a mudança da posição supina para a posição ereta induz uma alteração da atividade reflexa autonômica com o propósito de manter a pressão arterial dentro de intervalo adequado ao funcionamento do organismo (GUYTON e HALL, 2006). Durante este procedimento, observa-se um aumento do tônus simpático e uma inibição da atividade parassimpática. Esse comportamento fisiológico proporciona referências para avaliar os resultados obtidos a partir do modelo utilizado.

Registro: doze voluntários saudáveis e não fumantes (idade variando entre 20 e 43 anos e média de 28,75 anos) participaram desse protocolo de registro. Os sinais de ECG, PPG e RESP foram adquiridos e armazenados, inicialmente na posição supina, por um período de dez minutos; os seis primeiros minutos contêm sinais obtidos durante respiração *broadband* e os quatro minutos restantes, sinais obtidos durante respiração rítmica de 12 e 15 resp/min (dois minutos cada). Encerrado estes registros, os voluntários foram orientados a colocar-se em pé; após intervalo de 5 minutos para equilíbrio hemodinâmico (SAUL *et al.*, 1991), o registro dos sinais fisiológicos foi repetido para os dois protocolos respiratórios.

Os registros dos 12 voluntários foram realizados entre 10 e 16hs, 2 a 4 horas após a última refeição, em uma sala com a temperatura em torno de 24°C.

Protocolo de registro para o bloqueio da atividade autonômica

Os registros dos sinais de voluntários submetidos a bloqueadores farmacológicos foram realizados no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) com a colaboração de um médico anestesista. Para tal, obteve-se a aprovação do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação da Atividade Autônoma na Regulação do Sistema Cardiovascular” junto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC (Apêndice C). Todos os voluntários que participaram da pesquisa foram informados previamente sobre todo o procedimento ao qual seriam submetidos, tendo assinado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os métodos utilizados nos registros foram baseados nos trabalhos de JOSÉ e TAYLOR (1969), BERGER *et al.* (1989b) e SAUL *et al.* (1991). As doses dos fármacos necessárias para atingir os bloqueios foram obtidas experimentalmente seguindo o protocolo de JOSE e TAYLOR (1969). Com o intuito de remover a atividade neuro-humoral regulatória no coração, JOSE e TAYLOR (1969) aplicaram nos voluntários, sequencialmente, pequenas doses de atropina até que nenhuma variação na frequência cardíaca fosse mais observada, caracterizando o bloqueio parassimpático. O mesmo procedimento foi repetido com o uso do propranolol para a obtenção do bloqueio simpático.

Neste estudo, foram utilizadas dois agentes bloqueadores: atropina, para o bloqueio da atividade parassimpática, e esmolol (*brevibloc*®), para o bloqueio da atividade simpática no controle cardiovascular. Diferentemente de outros trabalhos (ROBINSONS *et al.*, 1966; JOSE e TAYLOR, 1969; SAUL *et al.*, 1991; MULLEN *et al.*, 1997; XIAO *et al.*, 2004; CHEN e MUKKAMALA, 2008) que empregaram propranolol, optou-se neste trabalho pelo esmolol. Essa escolha deveu-se ao efeito mais rápido e de menor duração do esmolol (meia vida plasmática de 9 minutos comparada às 3 horas do propranolol). Outra característica determinante na escolha do esmolol é sua ação cardioseletiva; bloqueia apenas a função simpática da regulação cardíaca.

Participaram da pesquisa cinco voluntários saudáveis, de ambos os sexos, com idades entre 26 e 46 anos (média de 32 anos). Nenhum deles apresentava histórico de doenças cardiorrespiratórias ou outro problema de saúde que pudesse comprometer o estudo em questão. Os registros dos sinais foram realizados em datas agendadas em comum

acordo com o voluntário e o médico anestesista. Antes do registro dos sinais, um exame clínico de cada voluntário foi realizado para descartar os que apresentassem sintomas de doença cardiopulmonar. Todos os procedimentos relativos aos voluntários foram realizados pelo médico anestesista.

Em conjunto com o equipamento de aquisição desenvolvido, um monitor multiparamétrico comercial (Dixtal®) foi utilizado para auxiliar o médico na avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca instantânea dos voluntários ao longo do registro, assegurando assim, o bem estar dos voluntários. A Figura 3.10 apresenta uma imagem de um voluntário conectado ao sistema de aquisição desenvolvido durante um registro no centro cirúrgico do HU-UFSC.



Figura 3.10 – Aquisição de sinais de voluntário durante a administração de bloqueadores farmacológicos da função autonômica no Hospital Universitário - UFSC.

Os sinais fisiológicos (ECG, PPG e RESP) de todos os cinco voluntários foram registrados em posição supina por um período de dez minutos; os seis primeiros minutos contêm sinais obtidos durante respiração *broadband* e os quatro minutos restantes, sinais obtidos durante respiração rítmica de 12 e 15 resp/min (dois minutos cada). Encerrado estes registros, os voluntários foram orientados a colocar-se

em pé; após intervalo de 5 minutos para equilíbrio hemodinâmico, o registro de seus sinais fisiológicos foi repetido para os dois protocolos respiratórios.

Finalizada essa primeira etapa de aquisição de dados (etapa de controle), os voluntários retornaram à posição supina; iniciou-se então, a administração intravenosa dos bloqueadores farmacológicos.

Registro: Durante a aplicação dos bloqueadores farmacológicos, os registros foram realizados utilizando os mesmos procedimentos descritos na etapa de controle. No entanto, os cinco voluntários foram divididos em dois grupos. No primeiro grupo (2 indivíduos), realizou-se inicialmente o bloqueio parassimpático e, posteriormente, o bloqueio simpático. No segundo grupo (3 indivíduos), a ordem dos bloqueios foi invertida.

No primeiro grupo, os voluntários receberam, via bomba de infusão (SamTronic®), pequenas doses intravenosas (0,01 mg/kg) de atropina, em intervalos de 3 minutos, até que não se observasse nenhum aumento adicional da frequência cardíaca. Nesse ponto, considerou-se que o bloqueio vagal foi atingido, tendo sido este obtido com dose de 0,03 mg/kg para os voluntários avaliados. Nesta condição, realizaram-se os registros dos sinais, tanto na posição supina como ereta. Encerrado estes registros, os voluntários foram orientados a retornar a posição supina, recebendo agora pequenas doses (0,5 mg/kg) intravenosas de esmolol, também em intervalos de 3 minutos, até que nenhuma redução subsequente da frequência cardíaca fosse observada, caracterizando o bloqueio simpático. Este bloqueio foi alcançado em todos os voluntários com doses de 3 mg/kg de esmolol; assim, obteve-se bloqueio autônomo total (simpático + parassimpático). Nesta condição, realizaram-se novos registros dos sinais, tanto na posição supina como ereta.

Os procedimentos de registros aos quais foram submetidos os voluntários do primeiro grupo foram repetidos com os voluntários do segundo grupo; porém, estes últimos, receberam primeiramente doses de esmolol até atingir o bloqueio simpático, acompanhado de doses de atropina para se obter o bloqueio autônomo total.

Doses de manutenção foram ministradas conforme o peso de cada voluntário, especificado na bula de cada fármaco. O tempo total do registro foi de aproximadamente 1 hora e 30 minutos, variando de voluntário para voluntário.

3.3 PROCESSAMENTO DIGITAL DOS SINAIS

Esta seção descreve o condicionamento dos sinais amostrados do paciente, bem como o seu processamento para compor as séries temporais utilizadas como entradas no modelo MVAR.

3.3.1 Condicionamento dos sinais de registro

Segundo orientação da *American Heart Association* (KLIGFIELD *et al.*, 2007), os sinais de ECG, PPG e RESP foram adquiridos dos voluntários a uma taxa de 1000 amostras por segundo. Essa taxa garante que todas as informações fisiológicas contidas nos sinais sejam registradas, sendo do sinal de ECG a maior restrição às baixas taxas de amostragem, para o qual se recomenda uma alta amostragem em razão da acurácia exigida.

Em seguida, cada sinal foi submetido a filtros digitais selecionados de acordo com a frequência do conteúdo de interesse para evidenciar suas singularidades (pontos característicos) utilizadas na obtenção das séries temporais. Removidas as interferências, algoritmos para inspeção foram empregados buscando identificar e remover eventuais perdas de informação, provocadas por saturação do sinal na faixa de aquisição do conversor AD, mau contato entre os sensores e o corpo do voluntário, artefatos de movimento ou mesmo anormalidades fisiológicas como extra-sístoles.

ELETROCARDIOGRAMA. As flutuações da linha de base e os ruídos interferentes do sinal de ECG foram removidos digitalmente por um filtro passa-faixa, composto por um filtro FIR passa-baixa com frequência de corte de 40 Hz, sequenciado por um filtro FIR passa-alta com frequência de corte em 0,5 Hz. As curvas de magnitude (dB) e fase (°) das respostas em frequência dos filtros PA e PB aplicados ao sinal de ECG são apresentadas na Figura 3.11.

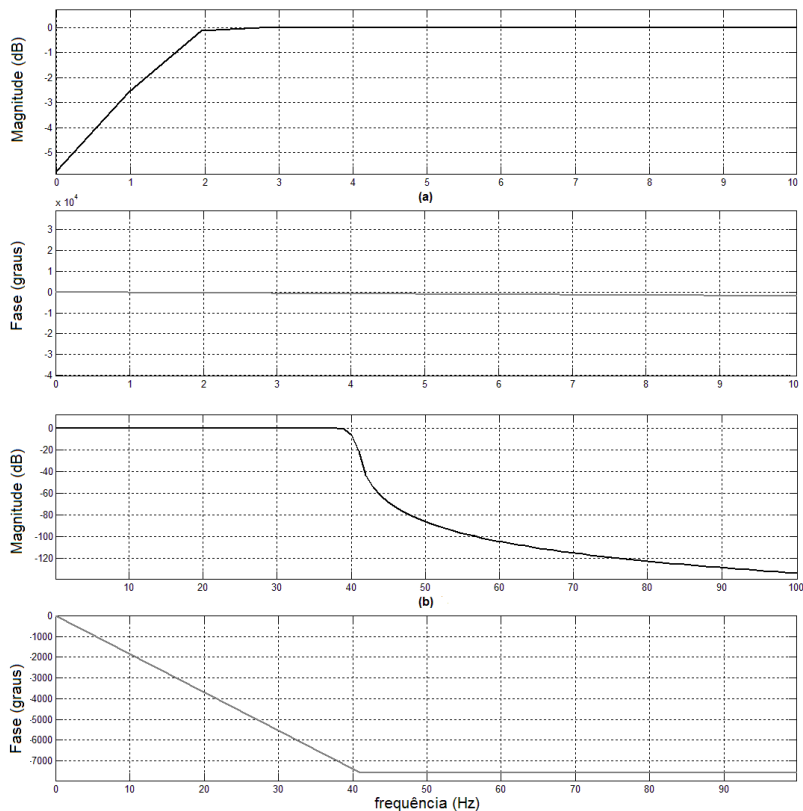


Figura 3.11 – Curvas de magnitude (dB) e fase ($^{\circ}$) das respostas em frequência dos filtros (a) PA e (b) PB utilizados para o condicionamento do sinal de ECG.

Em sequência, as ondas R do complexo QRS (Figura 3.14) do sinal de ECG foram identificadas para a obtenção da série FC. Para tal, utilizou-se um método para detecção baseado em técnicas de *wavelets* (GHAFARI *et al.*, 2008) que apresentam maior sensibilidade e especificidade quando comparadas às outras técnicas de detecção de singularidades do ECG. A identificação das ondas R permite também a identificação e a remoção de batimentos cardíacos espúrios. Denominados de ectópicos ou extra-sístoles, esses batimentos esporádicos caracterizam-se por ocorrerem prematuramente dentro de um ciclo cardíaco, apresentando uma morfologia diferente (GUYTON e HALL, 2006). Provenientes de um marca-passo secundário ou terciário

ao nodo sino-atrial, sua ocorrência não representa a modulação cardíaca mediada pelo sistema nervoso autonômico, devendo então ser removidos do registro. Um algoritmo de busca é aplicado para automaticamente identificar intervalos temporais entre batimentos inferiores a 80% do intervalo anterior (TASK FORCE, 1995), o que caracteriza a anomalia, e então, removê-los do registro.

Um segundo algoritmo foi utilizado para investigar possíveis falhas de detecção de ondas R. Para tal, realiza-se a busca de intervalos RR superiores a 20% do intervalo anterior. Em caso de detecção de falha, um batimento é manualmente acrescentado.

FOTOPLETISMOGRAMA. Assim como o sinal de ECG, o sinal de PPG foi filtrado digitalmente por filtro passa-faixa composto por um filtro FIR passa-baixa com frequência de corte de 15 Hz e por um filtro FIR passa-alta com frequência de corte em 0,25 Hz. A Figura 3.12 apresenta as respostas em frequência dos filtros PA e PB utilizados.

Em seguida, um algoritmo detecta os pontos de máximo e mínimo valor do sinal de PPG dentro de cada ciclo cardíaco. Essa detecção permite identificar pulsos anômalos decorrentes de artefatos de movimento ou saturação do sinal durante o processo de aquisição. Para tal, pontos de máximo e mínimo valor de pulsos consecutivos apresentando uma diferença maior que 20% entre seus valores absolutos foram removidos do registro.

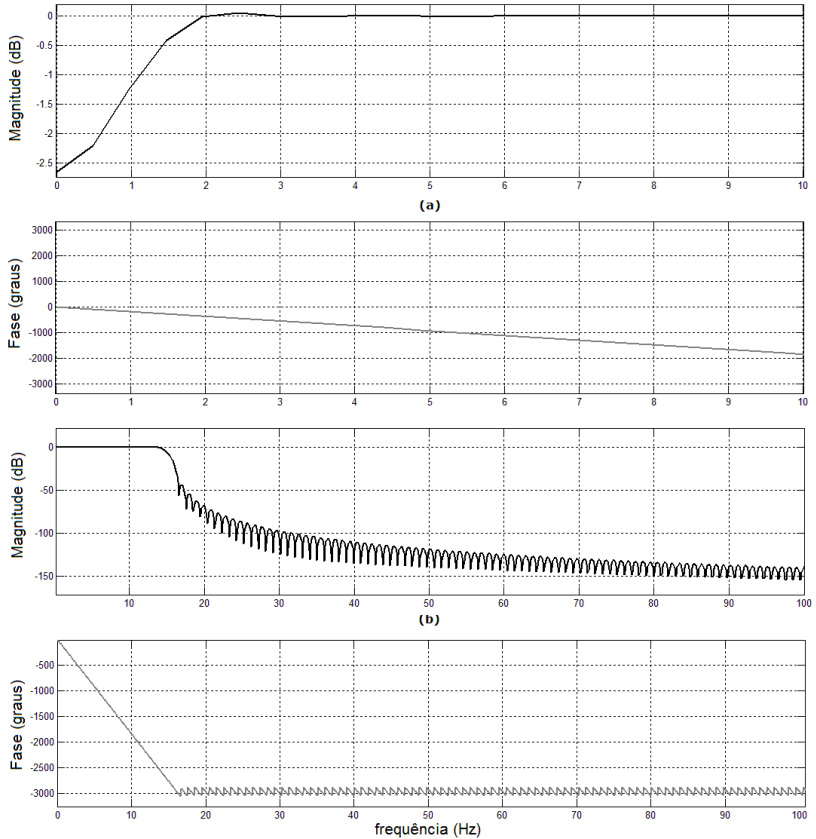


Figura 3.12 – Curvas de magnitude (dB) e fase ($^{\circ}$) das respostas em frequência dos filtros (a) PA e (b) PB utilizados para o condicionamento do sinal de PPG.

SINAL RESPIRATÓRIO. No sinal RESP, as flutuações da linha de base foram removidas por um filtro média-móvel com uma janela de 20 segundos; frequências acima de 5 Hz foram removidas por um filtro PB FIR. A Figura 3.13 apresenta a resposta em frequência do filtro PB utilizado.

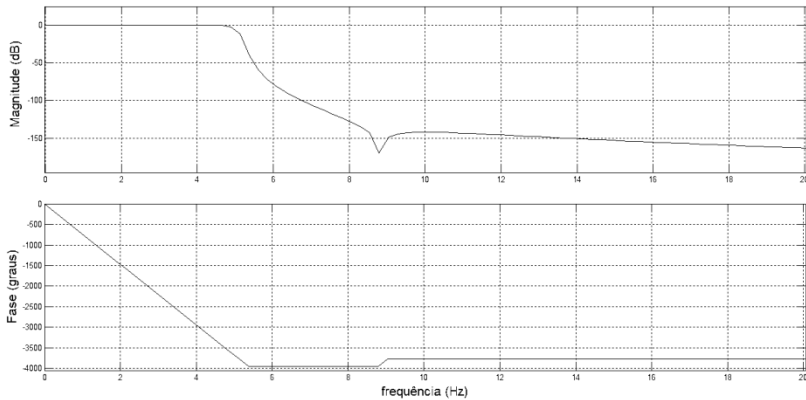


Figura 3.13 – Curvas de magnitude (dB) e fase (°) da resposta em frequência do filtro PB utilizado para o condicionamento do sinal de RESP.

3.3.2 Geração das Séries Temporais

Após o processo de condicionamento, os sinais de ECG, PPG e RESP, livres de artefatos, foram utilizados para a obtenção das séries temporais de interesse neste trabalho. As séries extraídas contêm as informações fisiológicas desejadas para acessar da função autônômica na regulação cardiovascular. São elas:

Série FC: Representa as flutuações da frequência cardíaca ao longo do tempo. As ondas R detectadas correspondem aos instantes de ocorrência de cada batimento cardíaco, sendo utilizadas para a medida dos intervalos RR. Os sucessivos intervalos RR, batimento a batimento, são calculados e anotados nos instantes correspondentes às ocorrências da segunda onda R dos intervalos. Forma-se assim uma série temporal irregularmente amostrada, onde ambos os eixos correspondem a intervalos de tempo inter-relacionados. O inverso dessa série, multiplicado por 60, fornece uma série temporal contendo os valores instantâneos da FC ($FC(n) = 60/RR(n)$) medidos em batimentos por minuto (bpm).

Série IPWTT: Medida do tempo de propagação de uma onda de pressão de pulso ao longo de uma artéria, o PWTT reflete as propriedades físicas dos vasos sanguíneos como a rigidez e a elasticidade das suas paredes (LI, 2004). Conceitualmente, é determinado pelo cálculo do intervalo de tempo decorrente do trânsito

da onda de pulso entre dois pontos interrogados. Neste trabalho, utiliza-se a onda R como marcador do início da propagação de uma onda de pulso pelo sistema cardiovascular. O segundo ponto corresponde a um ponto característico a ser determinado na onda de pulso do sinal de PPG, registrada no dedo anelar.

No entanto, a definição de um ponto característico na onda de pulso do PPG não é uma tarefa simples, haja vista as variações do contorno da onda de pressão durante a sua propagação, resultantes das propriedades viscoelásticas dos meios de transmissão e reflexões da onda. CHIU *et al.* (1991) investigou os quatro pontos característicos mais comumente utilizados para medir a velocidade de uma onda de pulso através de medidas invasivas e não-invasivas. Dentre estes, o ponto caracterizado pela intersecção da curva tangente à parte mais íngreme da rampa de subida (ponto de maior derivada) com o menor valor absoluto da onda de pulso apresentou a maior correlação com os resultados esperados, sendo denominado de ponto base. Esse ponto característico foi o escolhido para ser utilizado neste trabalho. O intervalo entre a onda R do ECG com o ponto base do PPG, batimento a batimento, forma a série temporal PWTT. Série essa irregularmente amostrada, assim como a série RR. O inverso da série PWTT fornece a série temporal IPWTT ($IPWTT(n) = 1/PWTT(n)$).

A Figura 3.14 ilustra a detecção da onda R do ECG e do ponto base do PPG utilizados para a obtenção das séries FC e IPWTT.

Série RESP: A série temporal respiratória é o próprio sinal respiratório após o condicionamento para atenuação de ruídos.

Reamostragem: A análise das relações entre as séries temporais obtidas exige que seus valores sejam uniformemente amostrados. Assim, as séries irregularmente amostradas (FC, IPWTT) são interpoladas pelo método cúbico a uma taxa de 1,5 amostras por segundo, e a série superamostrada RESP, decimada para esta mesma taxa, conforme sugerido na literatura (PERROTT e COHEN, 1996; MULLEN *et al.*, 1997; CHEN e MUKKAMALA, 2008).

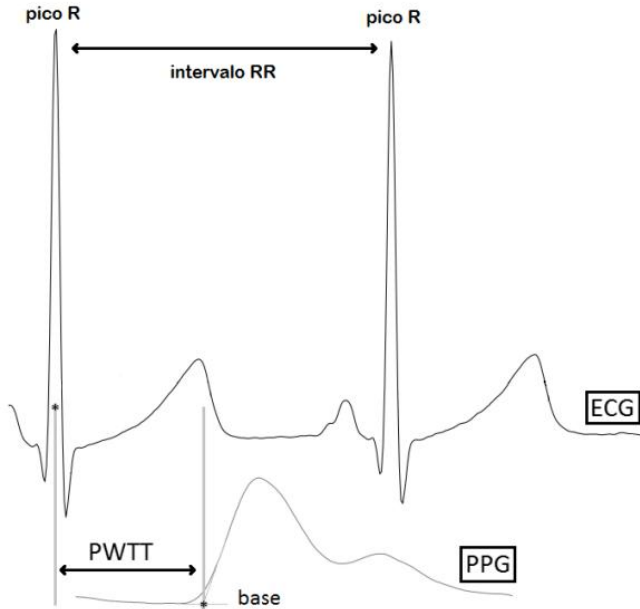


Figura 3.14 – Representação gráfica dos pontos característicos (Onda R do ECG e ponto base do PPG) utilizados para a obtenção das séries temporais FC e PWTT.

Normalização: Com o intuito de aplicar as séries temporais ao procedimento de identificação de sistemas, as séries FC e IPWTT foram normalizadas pelos seus valores médios, e posteriormente, tiveram a média subtraída. Assim, seus valores expressam variações percentuais em relação aos seus valores médios, tornando a análise independente desses valores (YANG e KUO, 1999). A série RESP, por sua vez, foi normalizada pelo seu desvio padrão, pois possui média nula.

Remoção de tendências: As tendências contidas nas séries temporais foram removidas (*detrending*) pelo método *smoothness priors approach* proposto por TARVAINEN *et al.* (2002) que corresponde à aplicação de um filtro FIR passa-alta com frequência de corte centrada em 0,0375 Hz.

3.4 MODELO MVAR DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular é um sistema inerentemente multivariado em malha fechada (KORHONEN *et al.*, 1996). Suas variáveis fisiológicas - a frequência cardíaca, a respiração e a pressão arterial - interagem continuamente por laços de realimentação positiva e negativa em resposta a uma grande variedade de perturbações fisiológicas, com o intuito de manter a pressão arterial em uma faixa estreita (GUYTON e HALL, 2006). Quando observadas em condições controladas, suas interações se manifestam na forma de pequenas flutuações em relação a um valor médio, possibilitando seu acesso através de modelos matemáticos em associação com técnicas de identificação de sistemas (XIAO *et al.*, 2005). Isto permite o emprego de um modelo multivariado, linear, invariante no tempo e em malha fechada, para o estudo da função neural da regulação do sistema cardiovascular.

3.4.1 Estrutura proposta para a modelagem do sistema regulatório cardiovascular

A estrutura proposta para o modelo constituído pelas relações causais entre as flutuações das variáveis cardiovasculares é apresentada na Figura 3.15. Baseado no modelo multivariado autorregressivo em malha fechada (KALLI *et al.*, 1988), tal estrutura tem por objetivo descrever os mecanismos envolvidos na regulação de curto-prazo da pressão arterial, assim como suas inter-relações, com base na quantificação das flutuações das variáveis fisiológicas envolvidas. Como proposto neste trabalho, a medida da pressão arterial é substituída pela série IPWTT, interagindo em uma malha fechada com a FC e RESP.

As relações entre as séries temporais normalizadas FC, IPWTT e RESP, obtidas a partir dos sinais de ECG, PPG e respiração, são modeladas por quatro acoplamentos:

IPWTT→*FC*: relaciona a influência da pressão arterial sistólica (representada pela série IPWTT) sobre a FC. Caracteriza os mecanismos autonômicos de controle da FC que agem em resposta às variações da pressão arterial detectada pelos barorreceptores.

$FC \rightarrow IPWTT$: relaciona a influência da FC sobre a pressão. Reflete as propriedades mecânicas do coração e dos vasos sanguíneos, batimento a batimento.

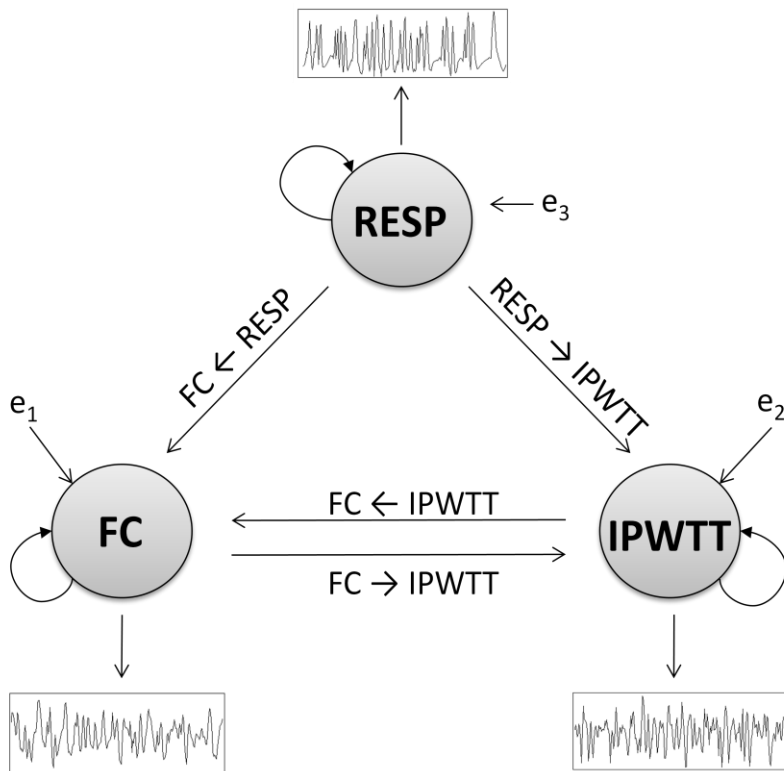


Figura 3.15 – Estrutura do modelo MVAR utilizado para caracterizar as relações entre as séries FC, IPWTT e RESP durante a regulação cardiovascular.

$RESP \rightarrow FC$: representa a modulação da FC pela atividade respiratória. Denominada arritmia sinusal respiratória, descreve o acoplamento neural entre estas variáveis fisiológicas.

$RESP \rightarrow IPWTT$: representa os efeitos mecânicos da respiração na pressão arterial sistólica (mediados, em parte, pelos efeitos das variações intratorácicas no retorno venoso).

O modelo MVAR pode ser matematicamente descrito por um conjunto de equações lineares e invariantes no tempo (Eq. 3.1 - 3.3). As séries FC e IPWTT são representadas como uma função linear dos seus valores passados, valores instantâneos e passados das demais séries, e uma sequência de erros, denominados ruídos de estimação. A respiração é uma entrada exógena que não depende das demais séries; considera apenas seus valores passados associados a um ruído de estimação.

$$\begin{aligned}
 FC[n] = & - \sum_{i=1}^p a_{11}[i]FC[n-i] \\
 & + \sum_{i=s_{12}}^p a_{12}[i]IPWTT[n-i] \\
 & + \sum_{i=s_{13}}^p a_{13}[i]RESP[n-i] + e_1[n]
 \end{aligned}$$

Eq. 3.1

$$\begin{aligned}
 IPWTT[n] = & - \sum_{i=1}^p a_{22}[i]IPWTT[n-i] \\
 & + \sum_{i=s_{21}}^p a_{21}[i]FC[n-i] \\
 & + \sum_{i=s_{23}}^p a_{23}[i]RESP[n-i] + e_2[n]
 \end{aligned}$$

Eq. 3.2

$$\begin{aligned}
 RESP[n] = & - \sum_{i=1}^p a_{33}[i]RESP[n-i] + e_3[n]
 \end{aligned}$$

Eq. 3.3

onde n é o índice de tempo discreto e p é a ordem do modelo. As variáveis a_{xy} correspondem aos vetores de coeficientes que representam as influências da pressão arterial (IPWTT) na FC (a_{12}), da respiração na FC (a_{13}), da FC na pressão (a_{21}) e da respiração na pressão (a_{23}); a_{11} , a_{22} e a_{33} são os vetores de coeficientes autorregressivos (AR) das séries FC, IPWTT e RESP, respectivamente. Os índices s_{xy} correspondem aos atrasos iniciais entre a entrada x e a saída y . Diferentemente do apresentado no conjunto geral de equações MVAR (Eq. 2.3), tais índices foram modificados para permitir a inclusão dos efeitos instantâneos da FC, e da respiração na pressão arterial (fazendo-se $s_{21} = s_{23} = 0$) (KORHONEN, 1997), assim como a não causalidade da influência da respiração na FC (fazendo-se $s_{13} = -2$) (PERROTT e COHEN, 1996). As

variáveis e_1 , e_2 e e_3 representam os erros de predição dos processos de estimação.

3.4.2 Procedimento para a obtenção dos coeficientes do modelo MVAR

Utilizando-se software comercial, um programa foi implementado para obter os coeficientes a_{xy} que descrevem as relações entre as variáveis do modelo proposto (Figura 3.15). Para ambos os protocolos experimentais considerados (Seção 3.3), as séries temporais normalizadas FC, IPWTT e RESP, obtidas de cada voluntário durante a respiração em banda larga, foram submetidas às equações 3.1 – 3.3 para estimar as relações de transferência a_{xy} , obtidas através da minimização dos erros de estimação e_x pelo método mínimos quadrados (LJUNG, 1999).

A ordem inicial p (ver Eqs. 3.1-3.3) representando os atrasos máximos de todos os coeficientes do modelo foi determinada pela aplicação do critério de informação MDL (Equação 2.12). Para cada conjunto de relações descritas, os parâmetros incorretos, inclusos nessa ordem inicial, foram removidos com o auxílio do algoritmo de busca ótima VOPS (Seção 2.4).

3.4.3 Validação do modelo MVAR

A habilidade do modelo em reproduzir o comportamento do sistema está relacionada à sua qualidade (LJUNG e GLAD, 1994). Assim, o modelo obtido (Seção 3.4.2) deve ser validado antes de se realizar a análise da regulação autonômica pelo modelo proposto. Para tal, as séries IPWTT e FC amostradas e geradas pelo modelo foram comparadas no domínio do tempo e no domínio da frequência. Além disto, realizaram-se testes de independência entre as séries reais e os ruídos de estimação obtidos.

3.4.4 Obtenção das respostas ao impulso

Os coeficientes obtidos pelo processo de identificação de sistemas contêm informações sobre as relações de transferências existentes entre os sinais utilizados para a sua estimação. Uma forma comumente utilizada para ilustrar essas informações é através da resposta do sistema descrita a uma excitação (impulso) aplicada à sua entrada. A resposta ao impulso é uma representação matemática do

comportamento de um sistema linear; no contexto do modelamento multivariado, expressa quantitativamente as relações de transferência entre suas variáveis (ENDERLE *et al.*, 2005). Empregada na análise do sistema cardiovascular, suas formas de onda oferecem informações importantes sobre o comportamento fisiológico dos mecanismos envolvidos.

As respostas ao impulso de cada acoplamento descrito pelo modelo proposto serão obtidas. Sua validação será realizada através da comparação destas respostas àquelas encontradas na literatura que empregam medida invasiva da PAS. Os índices AP e TC (Seção 2.5) serão utilizados para quantificar a atividade autonômica em cada relação modelada. Estes índices serão também comparados às medidas realizados por outros autores que utilizaram a PAS.

3.5 CONCLUSÃO

Inicialmente, apresentou-se neste capítulo, o sistema de aquisição desenvolvido e os protocolos experimentais utilizados para o registro dos sinais dos voluntários.

Em seguida, descreveu-se o pré-processamento dos sinais obtidos durante os registros realizados e o procedimento para a extração das séries desejadas para a aplicação do modelo.

Foi também apresentado, o modelo MVAR proposto, fazendo uso do IPWTT como substituto da medida invasiva da PAS. As etapas do processo de identificação de sistemas para a obtenção dos coeficientes que caracterizam os mecanismos envolvidos nessa regulação foram descritos.

4 RESULTADOS

Este capítulo apresenta os resultados das diferentes etapas do processo de obtenção dos modelos com o emprego do IPWTT para os protocolos experimentais propostos, bem como os parâmetros gerados pelos mesmos para serem comparados àqueles obtidos de modelos gerados fazendo uso da medida invasiva da pressão arterial. Tal comparação permite verificar se o IPWTT pode ser utilizado em diferentes cenários clínicos de forma a ampliar a aplicabilidade de modelos MVAR.

4.1. PROCESSAMENTO DOS SINAIS FISIOLÓGICOS

Sinais fisiológicos de 17 voluntários foram registrados pelo sistema desenvolvido (Seção 3.1) durante os protocolos experimentais considerados neste trabalho (Seção 3.2). Segmentos representativos dos sinais pré-condicionados (Seção 3.3) amostrados de um voluntário na posição supina são apresentados na Figura 4.1: ECG, PPG e atividade respiratória (RESP). A natureza aleatória do padrão respiratório imposto ao voluntário pode ser observada pela distribuição irregular dos ciclos inspiratórios e expiratórios na forma de onda RESP.

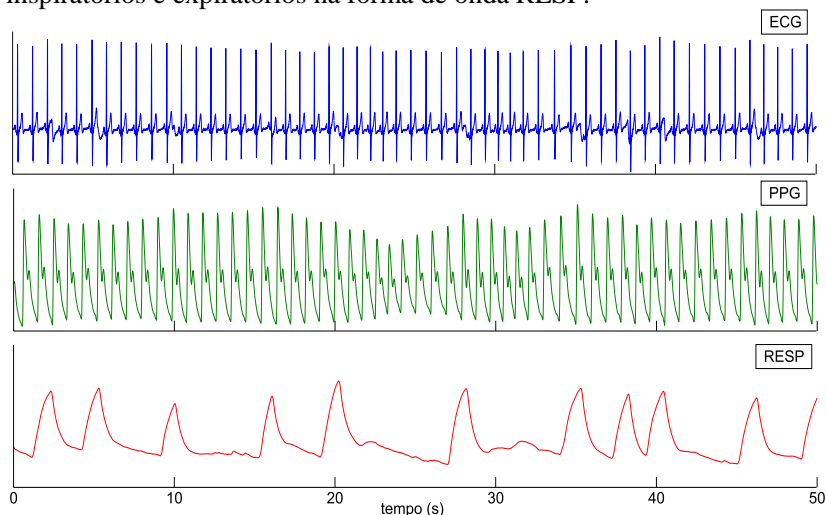


Figura 4.1 – Segmentos representativos de ECG, PPG e atividade respiratória (RESP) amostrados de voluntário na posição supina respirando segundo o protocolo banda larga (*broadband*).

Para cada registro realizado, pontos característicos dos sinais de ECG e PPG foram identificados e os intervalos RR e PWTT, calculados. A Figura 4.2.a mostra segmento de um registro contendo esses sinais e seus pontos singulares detectados. As séries geradas pela concatenação dos sucessivos intervalos RR e PWTT medidos são ilustradas na Figura 4.2.b.

Conforme descrito na Seção 3.3, as séries temporais FC, IPWTT e RESP, entradas do modelo MVAR do sistema cardiovascular, são obtidas a partir da manipulação (inversão das séries RR e PWTT, normalização e reamostragem a 1,5Hz) das séries RR, PWTT e RESP (Figura 4.3).

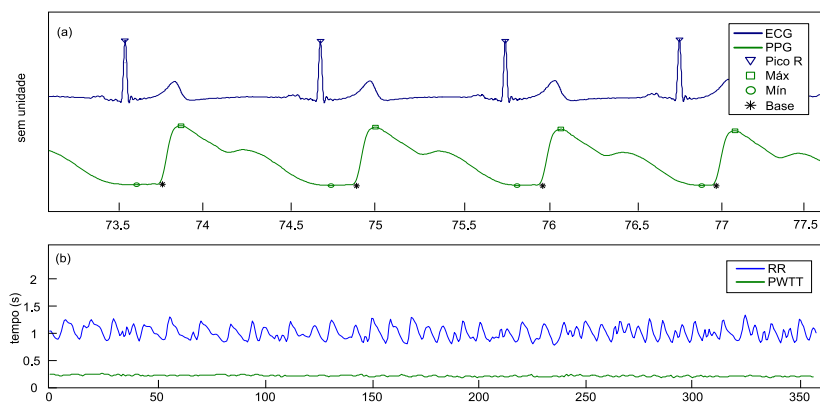


Figura 4.2 – Segmentos representativos dos sinais adquiridos ECG e PPG, e suas singularidades identificadas para a análise (a). Intervalos RR, PWTT, calculados a partir das singularidades anotadas (b).

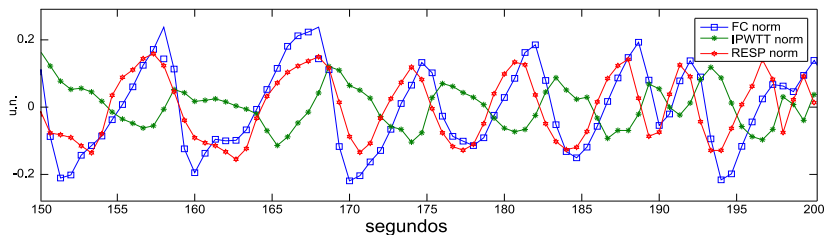


Figura 4.3 – Segmentos representativos das séries temporais FC, IPWTT e RESP, normalizadas e reamostradas, utilizadas para o modelamento do sistema cardiovascular.

4.2 RESULTADOS DO MÉTODO DE IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS

4.2.1 Ordens dos modelos

Intervalos com duração de 6 minutos contendo as séries temporais FC, IPWTT e RESP obtidas durante a respiração em banda larga foram aplicados ao conjunto de Equações 3.1 para a composição dos modelos. Para cada conjunto de registros, as ordens iniciais foram definidas segundo o critério de informação MDL, à exceção da ordem referente ao coeficiente autorregressivo da série RESP (vetor $a_{3,3}$); para este último, a ordem foi fixada em 10, valor usualmente empregado para identificar sistemas caixa-preta de canal simples (BASELLI *et al.*, 1994).

A Figura 4.4 apresenta os resultados da seleção de ordem pelo método MDL (quadro superior direito) e do erro de estimação associado à sua escolha comparado aos erros associados às demais ordens (quadro inferior, em verde). Os resultados da seleção de ordem pelo critério AIC são também apresentados (quadro superior esquerdo) para comparação, indicando a sua reconhecida tendência de sobreparametrização dos modelos (GUSTAFFSON e HAJLMARSSON, 1995).

Para os 12 registros realizados durante o protocolo de mudança postural, as ordens iniciais obtidas pelo MDL foram (valor médio \pm erro padrão): $5,58 \pm 0,52$ (posição supina) e $4,92 \pm 0,52$ (posição ereta). Para os registros dos 5 voluntários sob total bloqueio farmacológico, as ordens iniciais foram: $4,20 \pm 0,20$ (posição supina) e $4,60 \pm 0,40$ (posição ereta).

Para cada vetor de coeficientes estimados, os termos linearmente dependentes ou não significativos, contidos nas ordens máximas, foram removidos pela aplicação do algoritmo VOPS (Figura 4.5). Para cada relação entre variáveis abordada pelo modelo, o primeiro pico atingido pelo índice Q_m (Seção 3.4) indica o número de coeficientes e os atrasos associados a cada um deles. Os valores médios das ordens indicadas pelo algoritmo de busca VOPS para ambos os protocolos de registro considerados neste trabalho são apresentados na Tabela 4.1.

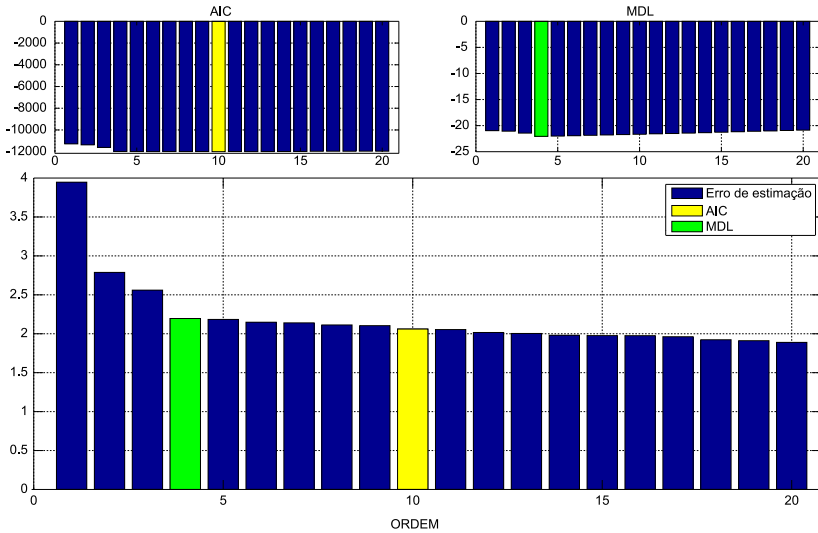


Figura 4.4 – Ordens máximas para um modelo sugeridas pelos critérios de informação AIC e MDL (campos superiores) e os erros de estimação (unidades normalizadas) obtidos (campo inferior), considerando-se o número de coeficientes incorporados a cada relação descrita pelo modelo.

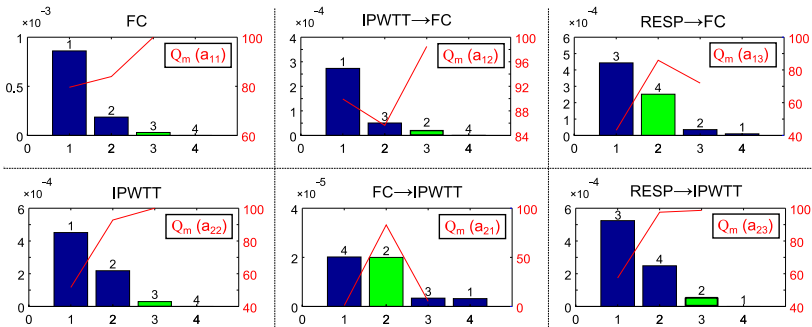


Figura 4.5 – Exemplo de resultado do algoritmo VOPS na estimação do número correto de coeficientes (indicado pelos índices do eixo horizontal correspondentes às barras verdes) e seus respectivos atrasos (índices nos topos das barras) a serem incluídos no modelo. O valor indicado corresponde ao primeiro pico relativo da curva Q_m .

Tabela 4.1 – Número médio \pm erro padrão (SE, *standard error*) de coeficientes selecionados pelo algoritmo VOPS para cada protocolo de registro considerado.

Coeficientes do modelo	Controle (10*†)	Bloqueio (10*†)	Deitado (12*)	Ereto (12*)
FC (a_{11})	2,6 \pm 0,2	2,0 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4	2,7 \pm 0,4
IPWTT \rightarrow FC (a_{12})	3,2 \pm 0,3	2,4 \pm 0,5	3,1 \pm 0,3	2,6 \pm 0,5
RESP \rightarrow FC (a_{13})	2,6 \pm 0,2	2,2 \pm 0,3	2,5 \pm 0,5	2,7 \pm 0,5
IPWTT (a_{22})	3,2 \pm 0,2	2,2 \pm 0,5	3,0 \pm 0,2	3,3 \pm 0,5
FC \rightarrow IPWTT (a_{21})	3,2 \pm 0,2	2,8 \pm 0,2	2,5 \pm 0,2	3,3 \pm 0,5
RESP \rightarrow IPWTT (a_{23})	2,8 \pm 0,3	2,4 \pm 0,4	2,6 \pm 0,3	2,7 \pm 0,5

* Número de voluntários utilizados para o cálculo. † Voluntários nas posições supina e ereta.

4.2.2 Validação dos modelos

A aptidão de cada modelo gerado a partir das variáveis observadas em representar o sistema investigado foi verificada pela avaliação de sua estrutura multivariada (MVAR), linear e invariante no tempo, e de seus coeficientes estimados pelo método dos mínimos quadrados. Primeiramente, compararam-se qualitativamente as séries FC e IPWTT amostradas, obtidas do voluntário durante respiração à taxa fixa (0,2Hz e 0,25Hz – diferentes, portanto, da série utilizada para gerar o modelo) com séries obtidas a partir dos coeficientes estimados. A falha do modelo em gerar séries similares às séries amostradas dos voluntários indica a sua incapacidade em reproduzir as respostas do sistema representado para diferentes sinais de entrada, devendo ter sua estrutura reformulada e seus coeficientes reestimados. As Figuras 4.6 e 4.7 apresentam exemplos das séries temporais FC e IPWTT, respectivamente, amostradas e simuladas para um voluntário durante os três padrões respiratórios. A similaridade observada entre as curvas apresentadas pode ser confirmada pela análise espectral comparativa

entre as séries consideradas. Os espectros de potência (Figura 4.8) apresentam picos na mesma frequência respiratória para ambos os sinais, amostrados e simulados, corroborando a habilidade do modelo em representar o sistema considerado, além de reafirmar a marcante influência da atividade respiratória nas demais variáveis: FC e IPWTT (discutido posteriormente).

Como o padrão banda larga foi utilizado para determinar a ordem e os coeficientes do modelo, não é útil para a validação; no entanto, é apresentado para ilustrar o resultado obtido em conjunto com os protocolos de respiração à taxa fixa.

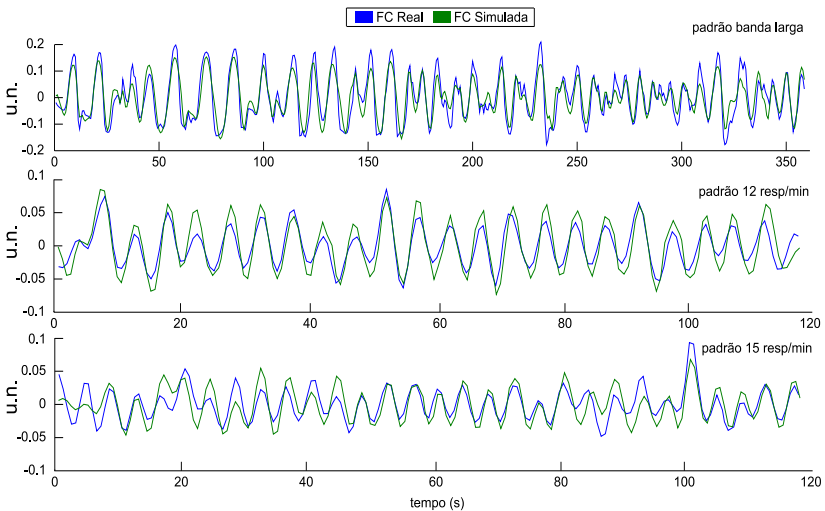


Figura 4.6 – Exemplos de séries temporais FC amostradas de voluntários (curva azul) e geradas pelo modelo (curva verde) obtidas para os três padrões respiratórios empregados nesse estudo.

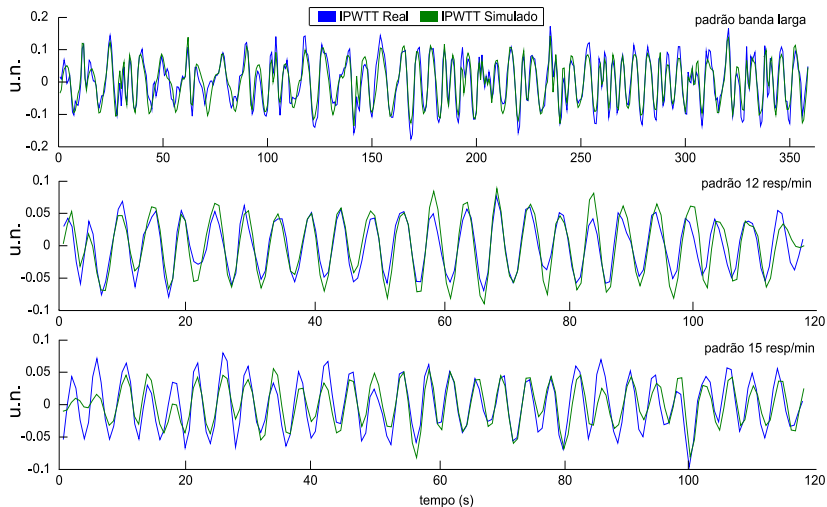


Figura 4.7 – Exemplos de séries temporais IPWTT amostradas de voluntários (curva azul) e geradas pelo modelo (curva verde) obtidas para os três padrões respiratórios empregados nesse estudo.

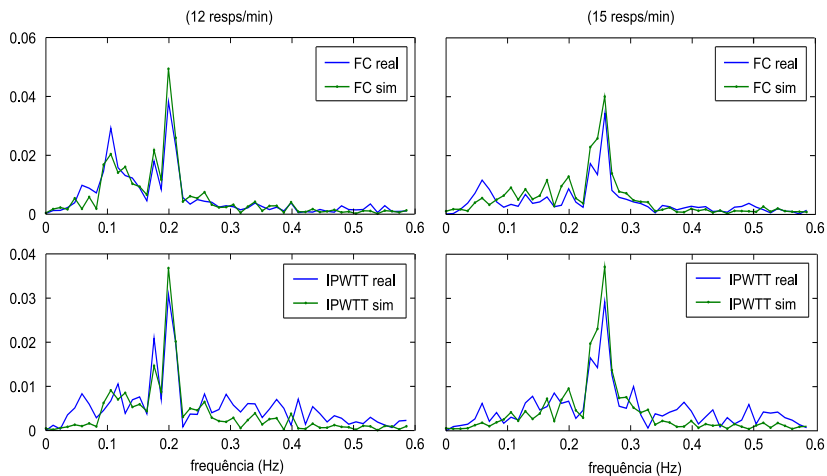


Figura 4.8 – Espectros de potência dos sinais de FC e IPWTT amostrados (curva azul) e simulados pelo modelo estimado (curva verde); obtidos pela promediação de DFTs (Apêndice B) de 3 segmentos dos sinais FC e IPWTT (normalizados, médias e tendências removidas) não sobrepostos (60 amostras ou 40 segundos cada) aos quais foram aplicadas janela Hanning.

Uma segunda etapa de avaliação da adequação dos modelos envolveu uma análise de seus resíduos (erros), mediante testes de independência entre as entradas do sistema e os erros de estimação obtidos (Seção 2.4). Quando os valores da correlação cruzada entre as entradas e os erros (R_{ex} - Eq. 2.15) são próximos à zero, encontrando-se contidos no intervalo dado pelo cálculo da covariância entre suas matrizes de autocovariâncias (P_r - Eq. 2.16), ambos são considerados independentes. A inspeção das curvas obtidas a partir destas medidas - para cada relação entre as variáveis caracterizadas - valida o modelo gerado. A Figura 4.9 exemplifica a análise da independência realizada para validar o modelo.

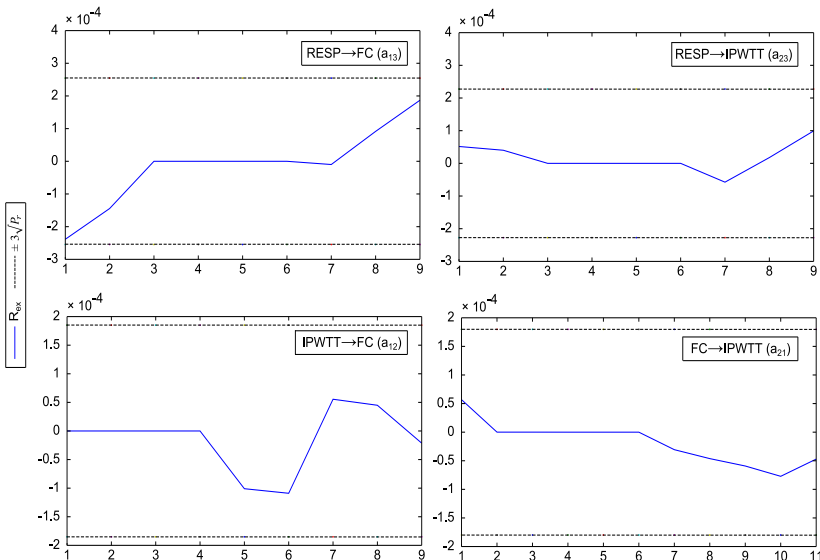


Figura 4.9 – Valores normalizados da correlação (traço azul) entre os sinais de entrada e os erros de estimação obtidos. As linhas tracejadas indicam os limites para assumir independência entre as entradas e os resíduos (erros).

Todos os modelos gerados para cada conjunto de registros realizado neste estudo foram avaliados antes de serem utilizados. Os modelos que falharam na avaliação qualitativa ou de independência dos erros de estimação foram descartados e reformulados em um processo iterativo, até alcançarem a validação. Apenas os grupos válidos de vetores de coeficientes estimados representam adequadamente as funções de transferência entre as variáveis, sendo utilizados para as análises do sistema cardiovascular.

4.3 FORMAS DE ONDA DAS RESPOSTAS AO IMPULSO

As séries temporais FC, IPWTT e RESP, aplicadas ao modelo MVAR, geram coeficientes relacionando suas interações, batimento a batimento. Estas relações, descritas pelos coeficientes, podem ser avaliadas através da observação das formas de onda das suas respectivas respostas ao impulso. A análise destas formas de onda fornece informações sobre o comportamento fisiológico decorrente da interação entre os pares de variáveis envolvidos. Essa análise foi aplicada a todos os registros realizados neste trabalho, sendo utilizada como principal ferramenta para o acesso não invasivo dos mecanismos de controle autônomo. A Figura 4.10 traz típicas respostas ao impulso de modelos do sistema cardiovascular que foram obtidas a partir dos sinais dos voluntários durante os registros de controle (não submetido a bloqueadores farmacológicos).

Deve-se salientar que a normalização aplicada às séries temporais gera estimativas de respostas ao impulso com unidades normalizadas (u.n.), independentes das unidades de medição (AKSELROD *et al.*, 1985). Sendo assim, os valores de magnitude dessas respostas ao impulso expressam variações fracionárias em torno dos valores médios do par de variáveis relacionado.

A resposta ao impulso que relaciona a respiração e a FC (RESP→FC) representa a resposta da FC a um esforço inspiratório (impulso). Sua curva retrata um aumento imediato da FC, seguido por um decaimento transitório abaixo de zero, com retorno gradual à linha de base. Esse comportamento caracteriza a modulação da FC pela atividade respiratória, conhecida como arritmia sinusal respiratória. O aumento da FC precedente ao início da inspiração indica uma antecipação das flutuações cardíacas em relação às variações respiratórias. Tal observação evidencia a não causalidade entre a respiração e a FC, bem como, sua mediação por mecanismos de controle autônomo (SAUL *et al.*, 1989).

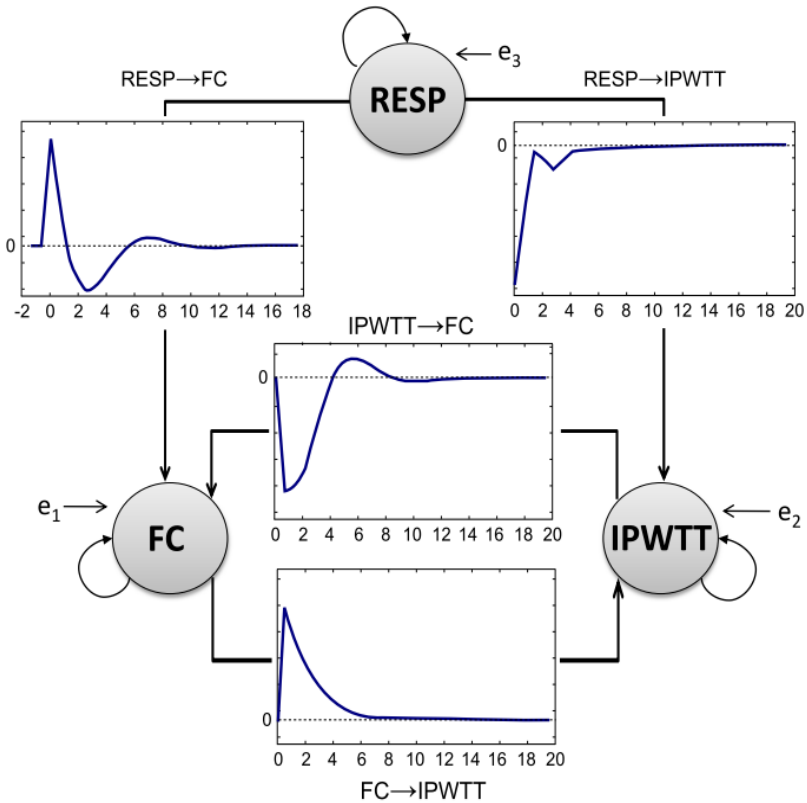


Figura 4.10 – Formas de onda típicas do conjunto de respostas ao impulso estimadas a partir dos registros de voluntários saudáveis, em posição supina, sem uso de bloqueadores farmacológicos. Cada resposta ao impulso relaciona duas das três variáveis utilizadas (FC, IPWTT e RESP), sendo a relação entre entrada/saída indicada pelas setas (eixo vertical: unidade normalizada; eixo horizontal: tempo-s).

A resposta ao impulso RESP→IPWTT retrata o acoplamento mecânico entre a respiração e a pressão. Há uma queda inicial da pressão arterial em resposta à inspiração que aumenta dentro de 1 ou 2 batimentos. Durante a inspiração, há uma rápida e transitória redução da pressão arterial devido à transmissão da pressão intratorácica negativa ao sistema arterial; a subsequente elevação da pressão arterial deve-se ao aumento do volume diastólico decorrente da pressão intratorácica negativa (MULLEN *et al.*, 1997).

O controle da FC pelo barorreflexo é representado pela resposta ao impulso IPWTT→FC. Caracteriza-se por uma rápida queda da FC em resposta ao transitório aumento da pressão arterial, retornando lentamente ao seu valor de linha de base. Este comportamento retrata a rápida ação do reflexo barorreceptor, mecanismo de realimentação negativa mediado por ambos os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso central, responsável pela manutenção da pressão arterial dentro de uma faixa fisiológica (MULLEN *et al.*, 1997).

Por fim, a resposta ao impulso FC→IPWTT descreve um aumento na pressão arterial relacionado ao aumento da FC, seguido por um retorno lento a sua linha de base. Essa relação tem sua origem nos mecanismos circulatórios, compreendendo as propriedades contráteis do coração e a resistência vascular periférica (XIAO *et al.*, 2004).

As respostas ao impulso obtidas (Figura 4.10) e sua análise foram apresentadas para fundamentar os resultados mostrados nas próximas seções.

4.4 ANÁLISE COMPARATIVA DAS RESPOSTAS AO IMPULSO DURANTE MUDANÇA POSTURAL

Em indivíduos saudáveis, uma mudança da posição supina para a ereta ocasiona uma redistribuição do tônus autonômico para o controle cardiovascular, promovendo um deslocamento da dominância da atividade parassimpática para a atividade simpática, assim como algumas alterações mecânicas (GUYTON e HALL, 2006). Esse comportamento fisiológico foi utilizado para avaliar a validade das respostas ao impulso geradas pelo modelo proposto, bem como verificar sua relação com o tônus autonômico durante a regulação cardiovascular.

As respostas ao impulso apresentadas na Figura 4.11 foram obtidas a partir dos registros de 12 voluntários na posição supina e ereta. Em ambas as posturas consideradas, as respostas ao impulso RESP→FC (RSA) e IPWTT→FC (barorreflexo) apresentaram formas de ondas similares. Porém, observa-se uma redução na magnitude de seus valores máximos (em módulo) e um aumento no tempo compreendido pela curva obtida na posição ereta. Tais respostas ao impulso estão diretamente relacionadas aos mecanismos neurais de regulação da FC e as alterações observadas remetem às variações do controle autonômico ocasionadas pela mudança postural.

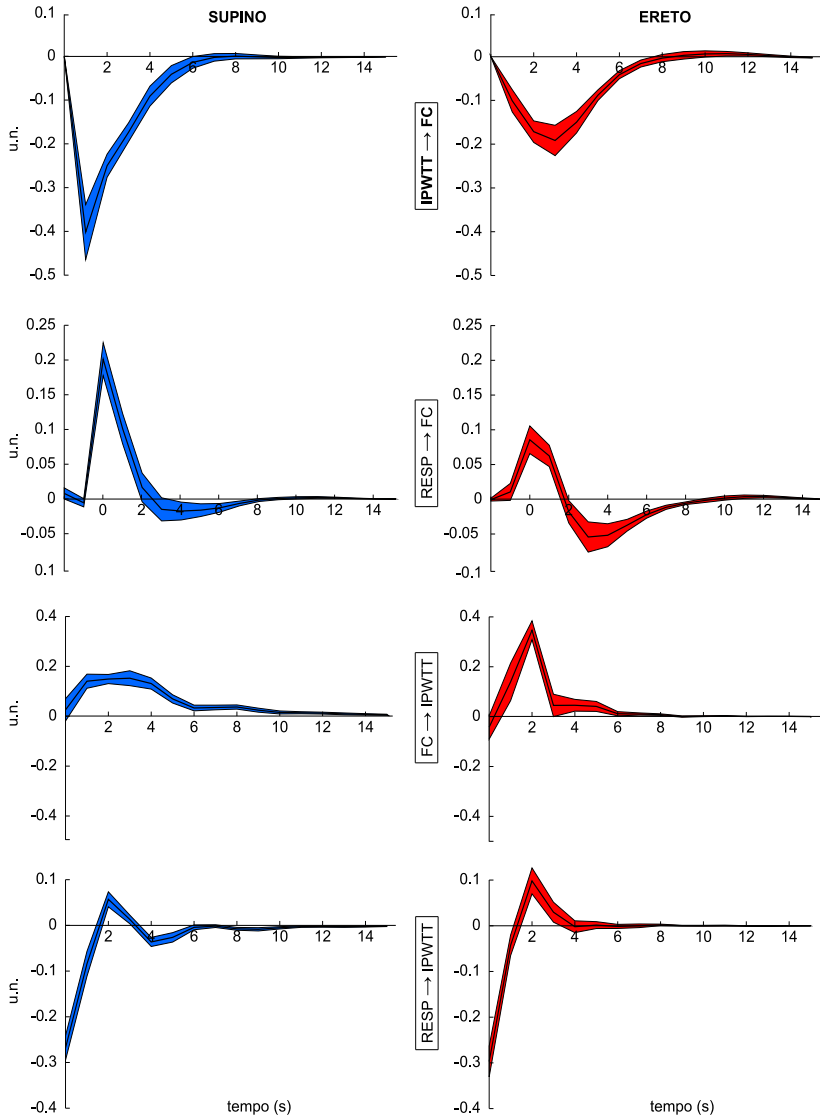


Figura 4.11 – Valores médios (\pm erro padrão) das respostas ao impulso obtidas a partir dos coeficientes estimados pelos modelos, relacionando as séries FC, IPWTT e RESP de voluntários na posição supina (coluna esquerda) e ereta (coluna direita).

A comparação das respostas ao impulso FC→IPWTT revela um comportamento oposto em relação ao apresentado pelas respostas anteriormente comentadas; houve aumento na magnitude do valor de pico e diminuição da duração da curva. Este comportamento é atribuído ao controle neural da resistência periférica cardiovascular, por meio da vasoconstrição de veias e artérias (arteríolas), sendo mais intenso na postura ereta (XIAO *et al.*, 2005).

O resultado da comparação das respostas ao impulso RESP→IPWTT não evidencia diferenças significativas. Suas curvas representam a influência mecânica da respiração sobre a pressão arterial, não sendo alterada pela mudança postural.

Propostos por MULLEN *et al.* (1997), os índices AP e TC, medidos a partir das respostas ao impulso (Eqs. 2.17 e 2.18), estão relacionados, respectivamente, à rápida resposta parassimpática e ao balanço simpátovagal durante a função regulatória; quantificam portanto, estas atividades. Assim, as variações no tônus autonômico oriundas de uma mudança postural podem ser observadas indiretamente pelas variações nos índices AP e TC (Tabela 4.2).

A redução do tônus vagal pode ser observada pela diminuição significativa ($p < 0,05$) dos índices AP das respostas ao impulso RESP→FC e IPWTT→FC com a mudança de postura. Já o aumento da atividade simpática é evidenciado pelo aumento significativo dos índices TC (razão entre as atividades simpática e parassimpática). Ambas as respostas ao impulso analisadas são mediadas quase que totalmente pelo sistema nervoso autonômico e as variações observadas pelos seus índices estão de acordo com a resposta fisiológica esperada decorrente da mudança postural.

O comportamento oposto ao observado na resposta ao impulso FC→IPWTT (aumento na magnitude do valor de pico e diminuição da duração da curva) está também relacionado à função neural regulatória. Como apenas o sistema simpático atua na vasoconstrição, através de suas fibras α -simpáticas, não é possível analisá-la por meio dos índices AP e TC.

Apesar da semelhança entre as respostas ao impulso RESP→IPWTT nas duas posturas, ocorrem pequenas variações nos índices AP e TC. Contudo, tais variações não apresentam significância estatística; fato esperado haja vista que RESP→IPWTT representa mecanismos mecânicos, não mediados pelo sistema autonômico.

Os resultados da análise comparativa entre as alterações dos índices AP e TC, decorrentes da mudança postural, encontram-se adequadamente relacionados às respostas fisiológicas esperadas. Tais

resultados são similares aos resultados encontrados em trabalhos anteriores (MULLEN *et al.*, 1997; XIAO *et al.*, 2004) realizados com medida invasiva da pressão na estimação dos coeficientes do modelo.

A Tabela 4.2 sumariza os valores (médios \pm SE) dos índices AP e TC calculados para as respostas ao impulso dos voluntários nas posições supino e ereto. A comparação destes índices em função da mudança de postura é apresentada em gráfico de barras na Figura 4.12. A normalidade das distribuições dos índices AP e TC foi avaliada com o teste Shapiro-Wilk. As comparações entre os conjuntos de dados foram realizadas com o teste t-student. As amostras foram consideradas significativamente diferentes para $p < 0,05$.

Tabela 4.2 – Amplitude de pico (AP) e tempo característico (TC) obtidos a partir das respostas ao impulso dos modelos MVAR: supino vs ereto.

Relação	Parâmetro	Registro	Média	SE	Índice p^*
IPWTT→FC (a_{12})	AP	Supino	0.40	0.05	0.0022
		Ereto	0.19	0.03	
	TC	Supino	3.99	0.21	0.0001
		Ereto	5.67	0.29	
RESP→FC (a_{13})	AP	Supino	0.19	0.02	0.0016
		Ereto	0.09	0.02	
	TC	Supino	4.73	0.23	0.0002
		Ereto	6.56	0.35	
FC→IPWTT (a_{21})	AP	Supino	0.23	0.01	0.0071
		Ereto	0.40	0.05	
	TC	Supino	4.84	0.33	0.0002
		Ereto	3.22	0.16	
RESP→IPWTT (a_{23})	AP	Supino	0.26	0.03	0.5025
		Ereto	0.29	0.04	
	TC	Supino	4.61	0.20	0.3190
		Ereto	4.36	0.17	

* $p < 0.05$ indica que há diferença significativa entre os valores médios.

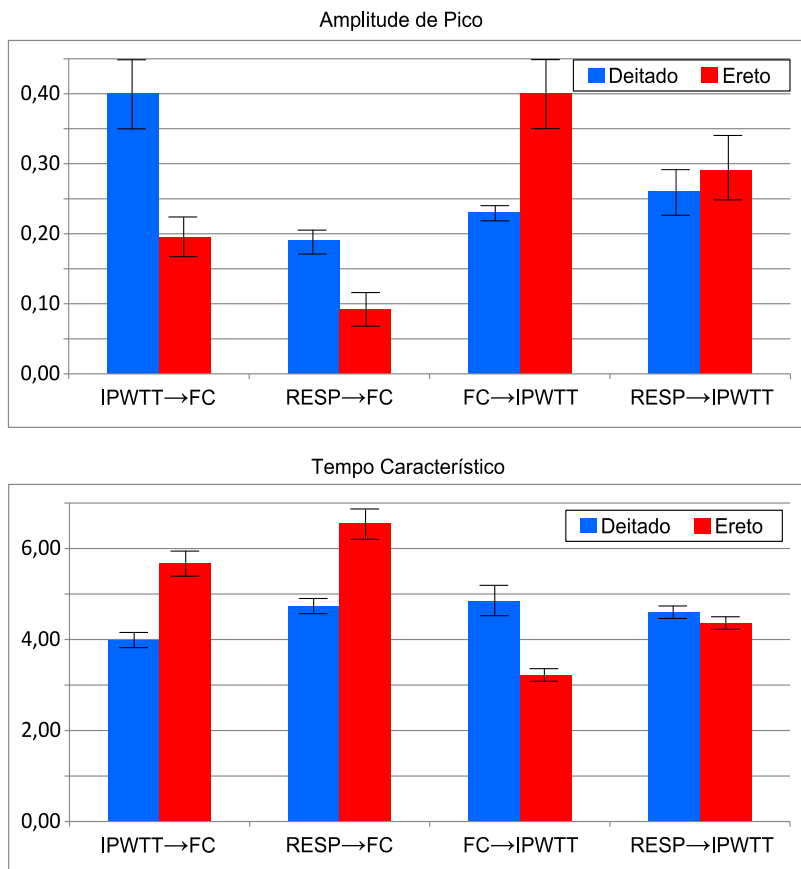


Figura 4.12 – Representação gráfica comparativa dos índices AP e TC calculados a partir das respostas ao impulso obtidas de voluntários na posição supina e ereta.

4.5 ANÁLISE DAS RESPOSTAS AO IMPULSO DURANTE O BLOQUEIO DA REGULAÇÃO AUTÔNOMICA

4.5.1 Respostas ao impulso durante regulação simpática e parassimpática puras

Com o intuito de auxiliar a análise da regulação cardiovascular através da atuação combinada dos dois ramos autonômicos, foram

selecionados dois registros que evidenciam suas atividades de forma isolada.

O primeiro consiste do registro de um voluntário ereto sob o efeito de bloqueador farmacológico da função parassimpática (atropina). Esse registro, denominado estado simpático puro, reflete o controle cardiovascular exclusivamente simpático.

O segundo registro foi obtido de um voluntário deitado, sob o efeito do bloqueador farmacológico da função simpática (esmolol). Esse registro, denominado estado puro vagal, reflete, exclusivamente, a atividade regulatória parassimpática.

As posturas associadas aos bloqueios foram selecionadas para aumentar a intensidade da resposta reflexiva do ramo não bloqueado do sistema nervoso autonômico. A Figura 4.13 apresenta os intervalos das séries temporais selecionadas para a análise durante os estados puros simpático e vagal.

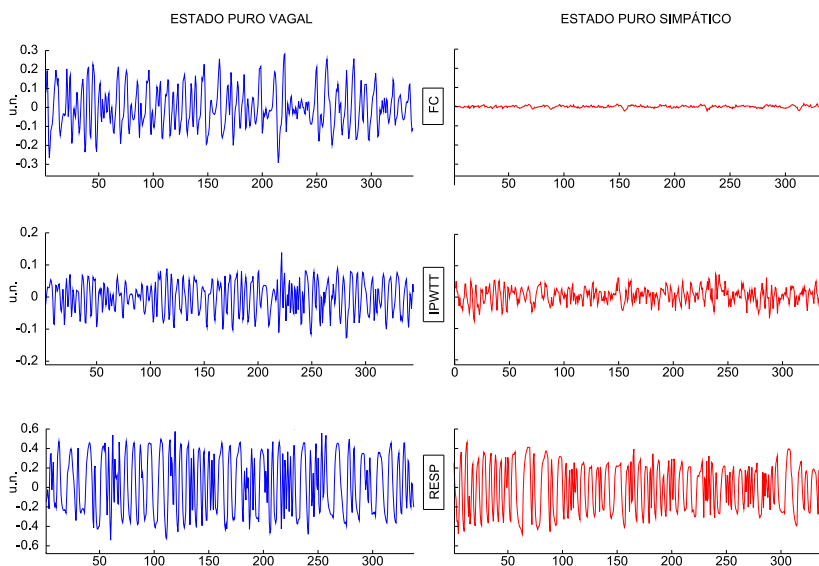


Figura 4.13 – Séries temporais FC, IPWTT e RESP obtidas durante o estado de controle puramente vagal (coluna esquerda) e puramente simpático (coluna direita), com respiração *broadband*. Eixo vertical: unidade normalizada; eixo horizontal: tempo-s.

As respostas ao impulso dos dois registros selecionados obtidas a partir dos coeficientes estimados são apresentadas na Figura 4.14.

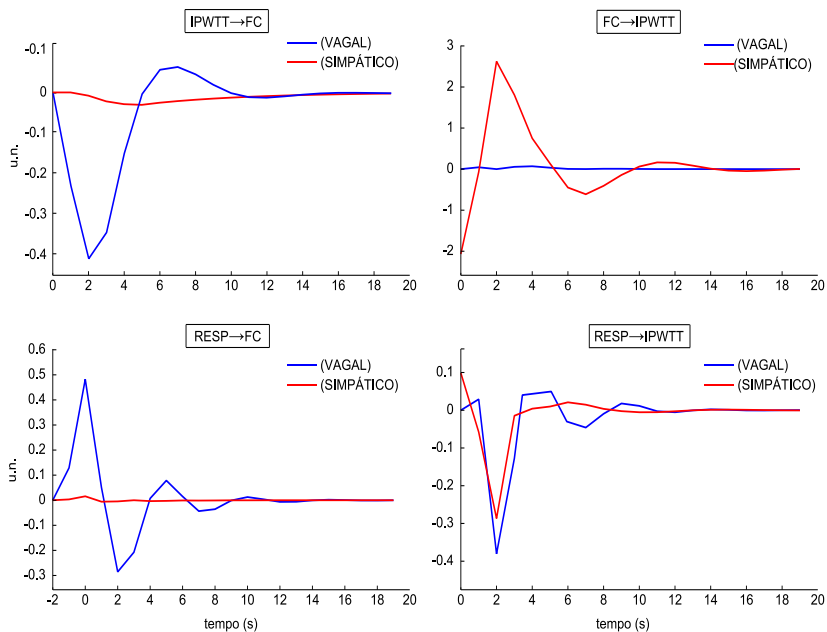


Figura 4.14 – Respostas ao impulso caracterizando as relações entre as séries temporais obtidas durante os estados de controle puros: vagal e simpático.

É possível correlacionar as respostas ao impulso apresentadas para ambos os estados puros considerados com a ação independente de cada ramo de controle neural. A RSA, que relaciona a respiração e a FC (RESP→FC), é mediada quase que exclusivamente pelo sistema parassimpático (SAUL *et al.*, 1989), sendo praticamente suprimida no estado puro simpático, quando comparada à resposta obtida durante o estado puro vagal.

A mesma análise pode ser realizada sobre a resposta ao impulso FC→IPWTT. Sua curva relaciona a influência da FC sobre a pressão arterial, sendo mediada pelo sistema simpático através do mecanismo de vasoconstrição, evidenciado pela diferença de amplitude das curvas observadas nas respostas dos estados puros simpático e parassimpático (a última é totalmente abolida).

As respostas ao impulso IPWTT→FC, que representam o controle neural pelo barorreflexo e compreendem a ação de ambos os ramos autonômicos, caracterizam-se por uma curva acentuada e de início imediato para o estado puro vagal; o estado puro simpático apresenta uma curva mais suave e atrasada. Tais características

evidenciam a rápida e intensa ação do sistema parassimpático – principal agente do reflexo barorreceptor – e uma ação de menor intensidade e mais lenta, característica da modulação simpática da FC (TRIEDMAN *et al.*, 1995).

A interação mecânica entre a atividade respiratória e a pressão arterial é evidenciada pela similaridade das respostas ao impulso RESP→IPWTT obtidas em ambos os registros, já que tais relações independem dos bloqueios autonômicos utilizados.

4.5.2 Resultados obtidos durante bloqueio duplo (total) da função autonômica

A adequação dos coeficientes estimados na representação das flutuações do tônus autonômico durante controle cardiovascular foi também avaliada através da comparação das respostas ao impulso obtidas dos sinais de voluntários antes (controle) e após o bloqueio total do sistema autonômico, como previamente realizado por MULLEN *et al.* (1997). Os gráficos representativos das respostas obtidas de voluntários deitados durante as situações de controle e bloqueio autonômico total são apresentados na Figura 4.15.

As respostas ao impulso relacionadas ao reflexo barorreceptor (IPWTT→FC) e à RSA (RESP→FC) foram praticamente suprimidas durante o bloqueio autonômico. Tal resultado era esperado, haja vista que estes mecanismos de controle mediados pelo sistema nervoso autonômico foram bloqueados pelos fármacos.

As respostas ao impulso FC→IPWTT apresentaram formas de onda semelhante em ambos os registros, sendo que seu valor máximo alcança uma magnitude aproximadamente dez vezes maior durante o bloqueio duplo. A vasoconstricção, mediada por fibras α -simpáticas, não é alterada pela atropina (bloqueador parassimpático) nem pelo esmolol (beta bloqueador). Como é o único mecanismo neural atuante durante a ação do bloqueio duplo administrado, sua estimulação pelo sistema nervoso central deve ser intensa na tentativa de manter a pressão arterial em uma faixa fisiológica.

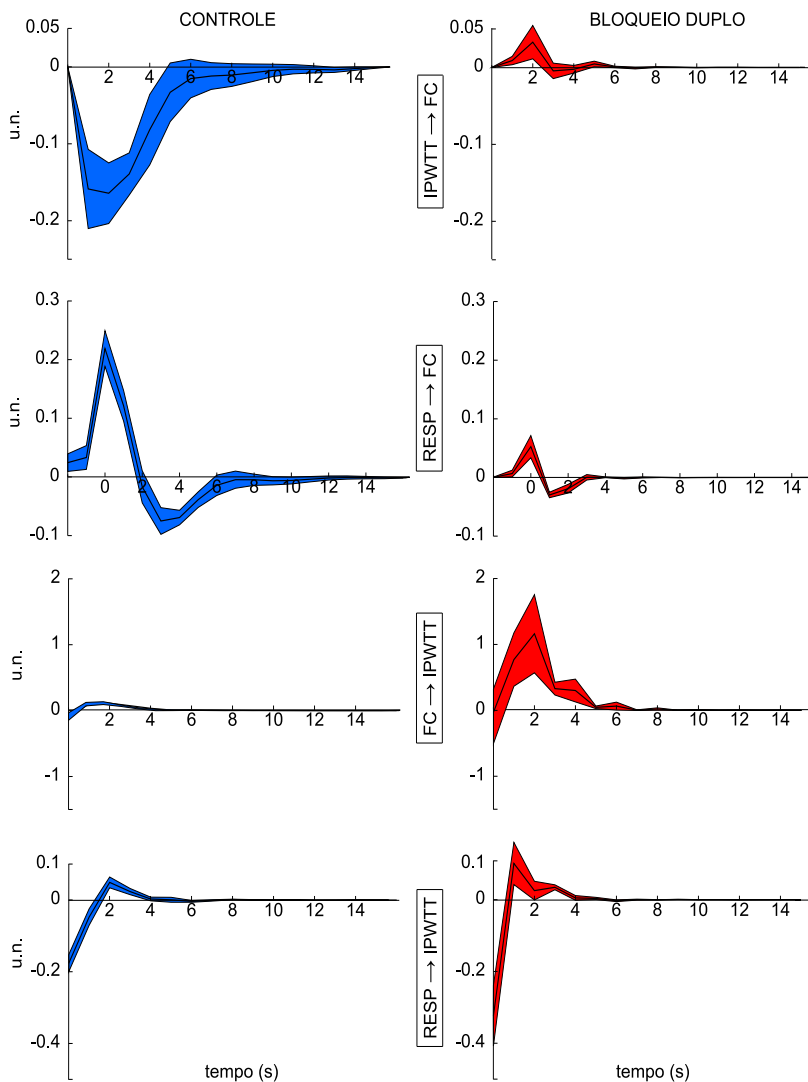


Figura 4.15 – Respostas ao impulso obtidas a partir dos coeficientes estimados pelos modelos relacionando as séries FC, IPWTT e RESP obtidas de voluntários na posição supina durante o registro controle (coluna esquerda) e durante o bloqueio autonômico total (coluna direita).

A comparação das curvas de respostas ao impulso RESP→IPWTT mostra pequenas diferenças entre controle e bloqueio total. Como já comentado, o acoplamento entre a respiração e a pressão arterial é mecânico, não sendo influenciado pelos fármacos utilizados.

A comparação entre as respostas ao impulso dos voluntários em condições de controle e bloqueio foi também realizada para a posição ereta. As respostas ao impulso obtidas para todos os mecanismos regulatórios foram similares, não sendo, portanto, apresentadas. Este resultado era esperado, haja vista que o SNA é o componente que desempenha o maior papel no controle da FC e da pressão arterial.

Os índices AP e TC também foram comparados com o objetivo de avaliar a adequação de suas medidas na quantificação do tônus autonômico. Os resultados obtidos para efeito de comparação estão apresentados na Tabela 4.3 e, graficamente, na Figura 4.16. Seus valores referentes às respostas ao impulso de mediação neural da FC (RESP→FC e IPWTT→FC) foram praticamente suprimidos durante o bloqueio duplo, em conformidade com a supressão de ambas as atividades simpática e parassimpática ocasionadas pelo bloqueio duplo.

Já os índices AP e TC relativos à resposta ao impulso FC→IPWTT apresentaram um comportamento contrário. O índice AP apresentou um valor exacerbado durante o bloqueio duplo devido à atividade isolada da função simpática na vasoconstrição. No entanto, como comentado anteriormente, este índice não é representativo na função simpática (mediadora desse mecanismo). Os valores de TC não apresentaram significância estatística, não sendo considerados nessa análise.

Por fim, os índices AP e TC obtidos das respostas ao impulso RESP→IPWTT não dizem respeito à função autônoma, não tendo apresentado uma variação estatisticamente significativa.

Tabela 4.3 – Amplitude de pico (AP) e tempo característico (TC) das respostas ao impulso dos modelos MVAR: controle vs. bloqueio duplo.

Relação	Parâmetro	Registro	Média	SE	Índice p
IPWTT→FC (a_{12})	AP	Controle	0,22	0,03	0,0001
		Bloqueio	0,01	0,01	
	TC	Controle	4,67	0,52	0,0854
		Bloqueio	3,60	0,17	
RESP→FC (a_{13})	AP	Controle	0,22	0,03	0,0016
		Bloqueio	0,05	0,02	
	TC	Controle	5,54	0,62	0,0280
		Bloqueio	3,86	0,11	
FC→IPWTT (a_{21})	AP	Controle	0,13	0,02	0,0490
		Bloqueio	1,48	0,58	
	TC	Controle	3,50	0,24	0,0915
		Bloqueio	2,84	0,24	
RESP→IPWTT (a_{23})	AP	Controle	0,18	0,02	0,1331
		Bloqueio	0,32	0,08	
	TC	Controle	3,99	0,10	0,2493
		Bloqueio	3,78	0,14	

* Valor médio \pm erro padrão (SE). $p < 0.05$ indica que há diferença significativa entre os valores médios.

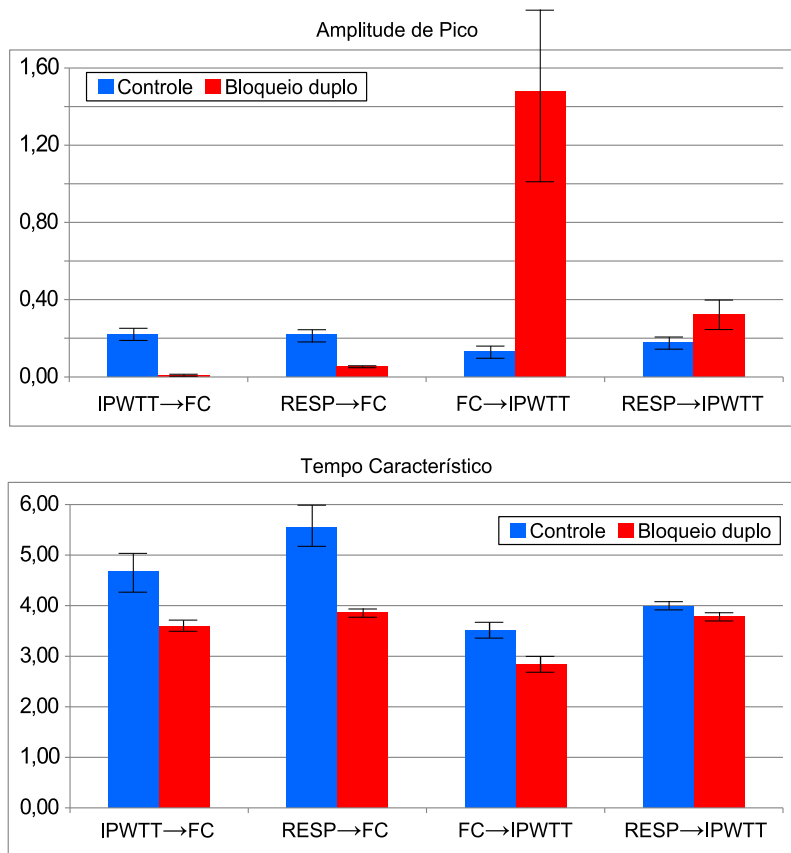


Figura 4.16 – Comparação gráfica dos índices AP e TC calculados a partir das respostas ao impulso obtidas de voluntários durante os registros de controle e bloqueio total.

5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este capítulo discute aspectos relativos à metodologia da pesquisa e os resultados apresentados no capítulo anterior.

5.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO

Sistema de registro

O equipamento desenvolvido para os registros realizados neste trabalho foi capaz de adquirir e armazenar os sinais de ECG, PPG e respiração de voluntários durante os protocolos experimentais descritos na metodologia. A confiabilidade de suas medidas foi previamente avaliada mediante a realização de testes de autonomia de funcionamento, de adequação dos ganhos, de comportamento dos filtros, do alcance de transmissão e da ocorrência de perdas de dados durante a transmissão. Assim, durante os registros, os sinais fisiológicos de interesse foram simultaneamente amostrados, transmitidos e armazenados.

O condicionamento dos sinais de ECG, PPG e respiração, adquiridos durante os registros realizados proporcionou a remoção de ruídos comuns ao procedimento de aquisição, ressaltando as características morfológicas de interesse para a obtenção das séries temporais. O uso de pilhas na alimentação do sistema de aquisição minimizou a interferência da rede (60 Hz) nos registros, preservando a morfologia dos sinais, proporcionando uma boa identificação de suas singularidades. Exemplos de formas de onda registradas foram apresentados na Figura 4.1.

O desenvolvimento de um hardware dedicado para o registro dos sinais de interesse propiciou o controle específico de cada sinal, adequando seus ganhos, filtragem e taxa de amostragem aos requisitos estabelecidos na literatura. O emprego de diferentes equipamentos comerciais para a aquisição de dados poderia comprometer o estudo em questão, haja vista que, geralmente, estes não informam o tempo de atraso entre a aquisição e sua disponibilização para captação externa; por vezes, não informam também a banda passante dos filtros que utilizam. Além disto, é trabalhoso o ajuste de diferentes equipamentos durante a aquisição dos sinais, bem como, dificultam o manejo dos voluntários, aumentando as chances de falha do registro.

A portabilidade do sistema sem fio permitiu um conforto maior aos voluntários, principalmente, durante os registros realizados no centro cirúrgico do Hospital Universitário (HU), quando os mesmos encontravam-se também conectados a bomba de infusão e monitor paramétrico para auxiliar o médico anestesista no controle do experimento.

Registros

Os registros realizados durante o protocolo de mudança postural foram realizados no próprio laboratório de pesquisa no qual este trabalho foi desenvolvido. Os voluntários relataram um leve desconforto ao acompanhar os protocolos de respiração durante taxa fixa e durante o padrão aleatório (*broadband*), mas nada que interferisse com a aquisição dos dados.

Ocorreram maiores dificuldades durante o protocolo que envolveu o bloqueio da atividade autonômica. O relativo alto custo do beta bloqueador esmolol (*Brevibloc®*) e a dificuldade de sua aquisição devido a procedimentos licitatórios existentes em hospitais públicos prolongaram muito o tempo necessário para os registros.

Houve também certa dificuldade para que indivíduos saudáveis não remunerados se voluntariassem em se deslocar para o HU e se submetessem a administração de agentes farmacológicos. Os riscos associados aos registros descritos no protocolo experimental (Seção 3.2) e as respostas fisiológicas aos agentes bloqueadores, principalmente taquicardia provocada pela atropina (a frequência cardíaca chegou a dobrar em alguns casos observados) e a considerável elevação da pressão arterial decorrente dessa taquicardia desestimularam a participação no estudo. Estas dificuldades inviabilizaram um maior número de registros.

Cabe salientar, contudo, que os cinco registros realizados transcorreram sem incidentes, apesar do desconforto ocasionado pelos fármacos por algumas horas após o procedimento. Além da taquicardia e bradicardia, sintomas como boca seca, mal estar, aumento da temperatura corporal, dilatação da pupila, dificuldade para urinar, leve enjoo e tontura, associados ao uso de ambos os fármacos, foram comumente relatados pelos voluntários, mas não foram considerados efeitos severos.

Na determinação experimental da dosagem da atropina, observou-se uma pequena diferença entre a dose utilizada neste trabalho (0,03 mg/kg) e o valor (0,04 mg/kg) indicado no estudo utilizado como

referência (JOSE e TAYLOR, 1969). Pode-se atribuir essa diferença à grande variabilidade interindividual (fato também observado no estudo de referência), o pequeno espaço amostral ou mesmo a não exatidão da bomba de infusão utilizada.

Processamento dos sinais

Os algoritmos utilizados para identificar pontos característicos (singularidades) e remover artefatos tiveram um bom desempenho. O algoritmo para a detecção da onda R do ECG, baseado em *wavelets*, apresentou raras falhas na identificação dos picos R, sendo estas, causadas por artefatos de movimento. Em caso de falha, a detecção da singularidade foi recuperada utilizando-se valor médio dos intervalos vizinhos; embora não represente fielmente o instante do batimento perdido, tal recuperação foi necessária em apenas dois dos 17 registros investigados, ocorrendo uma vez em cada um deles. Os poucos batimentos ectópicos encontrados (também observados em apenas dois registros) foram facilmente identificados e removidos.

Os algoritmos implementados para identificar e remover intervalos indesejados, tanto nos sinais de ECG e PPG quanto nas séries temporais RR e PWTT, atuaram em todos os sinais, mantendo o sincronismo entre os mesmos.

Como o tempo de registro dos sinais foi relativamente curto (Seção 3.2), todos os registros puderam ser visualmente inspecionados em conjunto com as séries temporais extraídas de cada uma, impedindo que problemas de aquisição pudessem interferir no modelamento matemático.

Modelamento MVAR e identificação de sistemas

A estrutura em malha fechada empregada pelo modelo MVAR (Figura 3.15) permitiu incluir todas as relações existentes entre as flutuações das variáveis fisiológicas utilizadas, em ambas as direções de influência, como na malha fechada formada pela FC e IPWTT. A independência atestada entre as séries de entrada do modelo e o ruído de estimação produzido (Figura 4.9) indica que a estrutura do modelo proposto foi capaz de caracterizar todas as dinâmicas relacionadas às variáveis fisiológicas.

A definição do número de coeficientes disponibilizados para a caracterização do sistema desejado é a tarefa mais complexa relacionada ao processo de identificação de sistemas. A escolha de uma ordem

maior que a necessária gera um modelo sobreparametrizado, resultando em respostas ao impulso excessivamente sensíveis a corrupção por ruídos, dificultando ou até inviabilizando a análise de sua forma de onda. Um modelo subparametrizado (número de coeficientes inferior ao necessário) não oferece os graus de liberdade necessários para caracterizar as relações desejadas, não sendo capaz de reproduzir a dinâmica correspondente (PERROTT e COHEN, 1996). Considerando a relação de compromisso apontada, métodos de seleção de ordem baseados nos critérios de informação MDL e AIC foram implementados e seus resultados comparados com base na redução no erro de estimação produzida (Figura 4.4). A sobreparametrização característica do método AIC (GUSTAFFSON e HJALMARSSON, 1995) pôde ser observada em quase todos os registros aplicados aos modelos, sendo caracterizada por uma mínima redução do erro de estimação, quando comparada ao erro obtido por uma ordem imediatamente inferior. Sendo assim, o método MDL foi selecionado para a definição da ordem inicial para todos os intervalos de sinais considerados.

A subsequente aplicação do algoritmo VOPS ofereceu uma identificação mais acurada dos coeficientes de cada modelo. Permitiu extrair apenas os atrasos significativos de cada vetor de coeficientes (relativamente diferentes para cada intervalo de sinais considerado), diferentemente da aplicação solitária dos critérios de informação AIC e MDL, método comumente utilizado em trabalhos similares. Essa otimização proporcionada pelo VOPS forneceu respostas ao impulso mais confiáveis, com forma de onda menos ruidosa, possibilitando uma melhor interpretação da relação descrita pela mesma.

A ordem fixa 10 definida para o modelamento da atividade respiratória buscou oferecer um maior número de parâmetros para a sua caracterização. A natureza aleatória do padrão respiratório adotado gera um sinal com banda de frequência mais ampla quando comparada à respiração espontânea. Como a série respiratória (Figura 3.15) é modelada apenas por coeficientes autorregressivos, um número maior de coeficientes, no caso 10 (BASELLI *et al.*, 1994), proporciona sua melhor caracterização.

Análise dos resultados

As respostas ao impulso geradas pelos coeficientes estimados pelos modelos mostraram-se correlacionadas aos mecanismos fisiológicos envolvidos no controle de curto prazo do sistema cardiovascular. As análises apresentadas com base em suas formas de

onda (Figura 4.10) constituem-se em uma descrição fisiológica da dinâmica desses mecanismos, estando de acordo com o comportamento fisiológico esperado. Comparadas às respostas ao impulso disponíveis na literatura, apresentaram formas de onda similares às obtidas por outros pesquisadores que fizeram uso da medida invasiva da pressão arterial sistólica (PAS) em seus modelos (YANA *et al.*, 1993; TRIEDMAN *et al.*, 1995; MULLEN *et al.*, 1997; XIAO *et al.*, 2004). Tal semelhança foi observada para os resultados obtidos tanto na posição supina quanto na posição ereta.

A associação entre atividade neural regulatória e os índices AP e TC (Seção 2.5) obtidos (Figura 4.12) a partir das respostas ao impulso foi avaliada com base na redistribuição do equilíbrio autonômico em resposta à mudança postural. A rápida e instantânea retirada vagal é indicada pela redução do índice AP medido nas respostas ao impulso relacionadas à modulação cardíaca durante a ortostasia (RESP→FC e IPWTT→FC) e o concomitante aumento do tônus simpático, observado pelo aumento dos seus índices TC.

A simples comparação dos valores de AP e TC àqueles obtidos por outros autores não permite concluir sobre as respostas autonômicas descritas, haja vista os diferentes sinais de entrada utilizados (IPWTT x PAS), bem como, os ajustes dos modelos e variabilidade interindividual. No entanto, as alterações desses índices em decorrência da manobra postural devem corresponder à resposta fisiológica esperada. As respostas ao impulso e seus índices AP e TC calculados a partir do IPWTT foram capazes de refletir a resposta fisiológica devida à mudança postural, apresentando comportamento similar aos resultados encontrados com o uso de medidas invasiva da pressão arterial.

A análise dos resultados obtidos para os registros realizados durante o bloqueio duplo da função autonômica permitiu verificar a contribuição da modulação neural em cada mecanismo de controle envolvido no processo regulatório. A supressão das respostas ao impulso relacionadas à modulação da FC (RESP→FC e IPWTT→FC) durante o bloqueio duplo demonstra a mediação neural no controle do nodo sinoatrial (Seção 2.5); o grande aumento na magnitude da resposta ao impulso FC→IPWTT corresponde à mediação α -simpática (não afetada pelos bloqueios) no controle da vasoconstrição. Esses resultados foram corroborados pela redução quase que total dos índices AP e TC observadas na análise comparativa realizada entre os registros de controle e aqueles envolvendo os bloqueios (Figura 4.16).

Os registros realizados durante os estados de regulação pura vagal ou simpática permitiram avaliar a ação independente de cada ramo

autônômico no controle cardiovascular. As respostas ao impulso retratadas na Figura 4.14 evidenciaram a mediação quase exclusiva do sistema parassimpático na influência da respiração sobre a FC (RSA, caracterizada pela eliminação da sua curva em $RESP \rightarrow FC$) e a mediação exclusiva simpática na influência da FC sobre a pressão arterial (indicada pela supressão da curva apresentada por $FC \rightarrow IPWTT$). Por sua vez, a mediação conjunta de ambos os ramos autonômicos no controle da FC pelo barorreflexo pôde ser observada pelas curvas distintas observadas para cada estado puro considerado, destacando ainda a maior contribuição do ramo vagal na mediação desse importante mecanismo regulatório.

Como comentado no Capítulo 4, a resposta ao impulso relacionando a atividade respiratória e a pressão arterial ($RESP \rightarrow IPWTT$) são mediadas por acoplamentos mecânicos e não apresentaram variações significativas durante os protocolos de mudança postural e bloqueios farmacológicos. As pequenas variações observadas podem estar relacionadas ao desconforto do voluntário em seguir o protocolo respiratório banda larga, ou com a broncoconstrição associada à infusão dos bloqueadores farmacológicos (MULLEN *et al.*, 1997).

Considerações finais

Os resultados apresentados neste estudo, obtidos através da aplicação de técnicas de modelamento multivariado aos sinais adquiridos de indivíduos durante os protocolos experimentais considerados, estão de acordo com o esperado. Os coeficientes estimados pelos modelos com o uso da série IPWTT em substituição às medidas invasivas da PAS geraram respostas ao impulso que correspondem aos mecanismos de controle responsáveis pela manutenção da homeostase do sistema cardiovascular. Os índices AP e TC permitem distinguir as atividades dos ramos simpático e parassimpático envolvidos no processo regulatório, cumprindo a função que motivou a proposição dos mesmos (MULLEN *et al.*, 1997).

Portanto, as análises dos resultados obtidos pelos modelos a partir dos experimentos realizados apresentaram resultados similares aos resultados de autores que utilizaram medidas invasivas da PAS (TRIEDMAN *et al.*, 1995; MULLEN *et al.*, 1997; XIAO *et al.*, 2004), validando o IPWTT como uma medida substituta e não invasiva das flutuações da PAS.

5.2 TRABALHOS FUTUROS

O sistema desenvolvido para o registro de sinais mostrou-se adequado, mas os ganhos tiveram de ser ajustados por meio de potenciômetros durante cada registro. Portanto, o mesmo pode ser aprimorado de forma a alterar automaticamente os ganhos de maneira a tornar mais prático o seu uso. Com o aumento da capacidade de processamento dos microcontroladores, a filtragem digital pode vir a ser incorporada no firmware para ser realizada em tempo real, melhorando a apresentação dos sinais na tela e reduzindo o tempo de processamento *off-line*.

As análises referentes às informações contidas nos parâmetros identificados dos modelos MVAR restringiram-se à observação das respostas ao impulso e da obtenção de índices destas; ou seja, uma abordagem no domínio do tempo.

Diversos autores têm proposto uma análise no domínio da frequência dos parâmetros obtidos pelo modelamento MVAR. No entanto, as técnicas espectrais mais comumente empregadas, como o espectro de potência cruzado e a coerência, não permitem identificar a direcionalidade da relação entre duas variáveis (os espectros de potência cruzados e de coerência apresentariam a mesma curva em ambos os sentidos de influência). Sendo assim, novas técnicas no domínio da frequência capazes de detectar causalidade nas relações entre variáveis têm sido propostas: função de transferência direta (DTF – *Directed Transfer Function* - KAMINSKI *et al.*, 1991 e 2001), coerência direta (DC, *Directed Coherence*), coerência parcial direta (PDC - BACCALA *et al.*, 1998 e 2001) e função de transferência direcionada (GIGI e TANGARALA, 2010). Além da causalidade, tais técnicas visam caracterizar, em um sistema contendo três ou mais variáveis, interações diretas, indiretas e interferentes (GIGI e TANGARALA, 2010). Porém, a interpretação dos resultados proporcionados por essas técnicas nem sempre é trivial, podendo gerar descrições incorretas sobre a conectividade entre as variáveis relacionadas (FAES *et al.*, 2012).

Os trabalhos acima mencionados têm sido mais aplicados a modelos teóricos e ao sistema nervoso central. A adequação destes em relação à regulação autonômica não foi ainda reportada. Possivelmente, em função da necessidade de medida invasiva da pressão arterial.

O banco de dados constituído para os dois protocolos experimentais e o bom conhecimento da regulação neural nestes protocolos, permitirá caracterizar as vantagens e limitações das técnicas mencionadas na análise do sistema cardiovascular. A expectativa é que

tais ferramentas possam ser úteis para melhor caracterizar a regulação autonômica em diferentes condições clínicas. Uma análise no domínio da frequência dos parâmetros obtidos pelos modelos MVAR pode oferecer uma medida mais seletiva das atuações dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso central, em função da diferença entre os tempos de resposta atribuídos a essas atividades (Seção 2.5).

5.3 CONCLUSÕES

Esta tese introduziu a utilização do IPWTT como substituto de medidas invasivas da pressão arterial em modelo multivariado autorregressivo para permitir a avaliação da atividade neural no controle do sistema cardiovascular.

Para tal, registros dos sinais de ECG, PPG e atividade respiratória de voluntários foram realizados com o sistema desenvolvido para este propósito. Assim, gerou-se um banco de dados com registros realizados durante protocolos experimentais que permitiram analisar a função regulatória neural: mudança postural e bloqueio farmacológico do sistema nervoso autonômico.

A aplicação de técnicas de processamento ao banco de dados permitiu a obtenção das séries temporais FC, IPWTT e RESP que foram aplicadas ao modelamento matemático multivariado para acessar os mecanismos envolvidos na regulação do sistema cardiovascular. Técnicas de identificação de sistemas geraram parâmetros capazes de descrever a interação entre variáveis fisiológicas (RSA, barorreflexo e vasoconstrição), moduladas pelos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autonômico para manter a homeostase cardiovascular.

Comparação dos resultados obtidos com os disponíveis na literatura que empregaram medidas invasivas da pressão arterial mostram comportamentos similares, confirmando a adequação do uso do IPWTT como entrada de modelos MVAR.

Como visto, o modelamento MVAR permite caracterizar a atuação do barorreflexo e o RSA em diferentes condições clínicas, mas não é mais largamente utilizado devido à dificuldade de se registrar a pressão arterial de forma invasiva. Portanto, a utilização da série IPWTT abre a perspectiva de mais ampla utilização da modelagem MVAR para avaliação da função autonômica em exames clínicos de rotina. Por exemplo, sem interferir com os atuais procedimentos, dados podem ser facilmente adquiridos durante procedimentos cirúrgicos para investigar a profundidade anestésica, como também, em *tilt-test* para caracterizar

síncope neurocardiogência. Assim, a caracterização da condição física de indivíduos e a análise de enfermidades associadas ao mal funcionamento do sistema autonômico podem contar com ferramenta que se encontrava, praticamente, restrita à pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIRRE, L. A. (2007) *Introdução à Identificação de Sistemas – Técnicas Lineares e Não-Lineares Aplicadas a Sistemas Reais*. UFMG, 3a. Ed.

AKAIKE, H. (1969) Fitting autoregressive models for prediction. *Ann Inst Statist Math*, vol 21, pp. 243-247.

AKAIKE, H. (1974) A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. vol AC-19, pp. 716-723.

AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F. A.; SHANNON, D. C.; BARGER, A. C.; COHEN, R. J. (1981) Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. *Science*, 213: 220-222.

AKSELROD, S.; GORDON, D.; MADWED, J. B.; SNIDMAN, N. C.; SHANNON, D. C.; COHEN, R. J. (1985) Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 249, H867–H875.

AKSELROD, S.; PINHAS, I.; DAVRATH, L. R.; SHINAR, Z.; TOLEDO, E. (2006) Heart Rate Variability (HRV). *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Hoboken: Wiley, v.3, p.1794-1805.

ANALOG DEVICES. *ADuC 841. Precision Analog Microcontroller Datasheet*, USA. www.analog.com.

ANALOG DEVICES. *SMP04 - CMOS Quad Sample-and-Hold Amplifier Datasheet*, USA. www.analog.com.

APPEL, M. L.; SAUL, J. P.; BERGER, R. D. e COHEN, R. J. (1990) Closed-loop identification of cardiovascular regulatory mechanisms. In: *Computers in Cardiology*. Long Beach, CA: *IEEE Comput. Soc.*, p. 3–8.

BACCALA, L. A.; SAMESHIMA, K.; BALLASTER, G.; VALE, A. C. e TIMOLARIA, C. (1998) Studying the interaction between brain structures via directed coherence and granger causality,” *Applied Signal Processing*, vol. 5, no. 1, pp. 40–48.

BACCALA, L. A. e SAMESHIMA, K. (2001) Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination,” *Biological Cybernetics*, vol. 84, no. 6, pp. 463–474, 2001.

BARBIERI, R., WALDMANN, R. A.; DiVIRGILIO, V.; TRIEDMAN, J. K.; BIANCHI, A. M. et al. (1996) Continuous Quantification of Baroreflex and Respiratory Control of Heart Rate by Use of Bivariate Autoregressive Techniques. *A. N. E.*, vol. 1, pp. 264-277.

BARBIERI, R.; BIANCHI, A. M.; TRIEDMAN, J. K.; MAINARDI, L.T.; CERUTTI, S.; SAUL., J. P. (1997) Model dependency of multivariate autoregressive spectral analysis: Quantifying Cardiovascular control using bivariate and trivariate models. *IEEE Eng Med Biol Mag* 16(5): 74-85.

BASELLI, G.; CERUTTI, S.; CIVARDI, S.; LIBERATI, D.; LOMBARDI, F.; MALLIANI, A. e PAGANI, M. (1986) "Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals." *Comp. Biomed. Res.*, vol. 19, pp. 520-534.

BASELLI, G.; CERUTTI, S.; CIVARDI, S.; MALLIANI, A.; PAGANI, M. (1988) Cardiovascular Variability Signals: Towards Identification of a Closed-Loop Model of the Neural Control Mechanisms. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, VOL. 35, NO. 12.

BASELLI, G.; CERUTTI, S.; BADILINI, F.; BIANCARDI, L.; PORTA, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; RIMOLDI, O.; FURLAN, R. e MALLIANI, A. (1994) “Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences,” *Med. Biol. Eng. Comput.* 32(2):143-52.

BATZEL, J.; BASELLI, G.; MUKKAMALA, R. e CHON, K. H. (2009) Modeling and disentangling physiological mechanisms: linear and nonlinear identification techniques for analysis of cardiovascular regulation,” *Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, 13:367(1892):1377-91.

BERGER, R.D.; SAUL, J.P.; COHEN, R.J. (1989a) Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 256: H142–H152.

BERGER, R.D.; SAUL, J.P.; COHEN, R.J. (1989b) Assessment of Autonomic Response by Broad-Band Respiration. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, vol. 36, n. II.

BERNTSON, G. G.; BIGGER, J. T., Jr.; ECKBERG, D. L.; GROSSMAN, P.; KAUFMANN, P. G.; MALIK, M.; NAGARAJA, H. N.; PORGES, S. W.; SAUL, J. P.; STONE, P. H.; VAN DER MOLEN, M. W. (1997) Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 34, 623-648.

BIGGER, J. T.; ALBRECHT, P.; STEINMAN, R.C.; ROLNITZKY, L. M.; FLEISS, J. L.; COHEN, R. J. (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., Jr.; FLEISS, J. L.; STEINMAN, R. C.; ROLNITZKY, L. M.; KLEIGER, R. E.; ROTTMAN, J. N. (1992b) Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85: 164–171.

BINKLEY, P. F.; NUNZIATA, E.; HAAS, G. J.; NELSON, S. D. and CODY, R. J. (1991) Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 18:464–472.

BLASI, A.; JO, J. A.; VALLADARES, E.; JUAREZ, R.; BAYDUR, A.; KHOO, M. C. K. (2006) Autonomic Cardiovascular Control Following Transient Arousal From Sleep: A Time-Varying Closed-Loop Model. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, Vol. 53, No.1.

BLOM, J. A. (2003) *Monitoring of Respiration and Circulation*. 1st. ed. Florida:CRC Press.

BLUETOOTH SIG. (2005) Specification of the Bluetooth System Core v1.2. Disponível em www.bluetooth.com.

BOARDMAN, A.; SCHLINDWEIN, F. S.; ROCHA, A. P.; LEITE, A. (2002) A Study on the Optimum Order of Autoregressive Models for Heart Rate Variability. *Physiological Measurement*, v. 23, p. 325-336.

BRIGNOLE, M.; ALBONI, P.; BENDITT, D. *et al.* (2001) Task Force Report. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *European Heart Journal* 22, 1256–1306.

CERUTTI, S.; BASELLI, G.; BIANCARDI, L.; FURLAN, R.; MALLIANI, A.; PAGANI, M.; PORTA, A.; RIMOLDI, O. (1989) Determination of the gain of the baroreceptive mechanisms on heart rate and arterial pressure variability signals. *Computers in Cardiology, Proceedings*.19-22.

CERUTTI, S. e MARCHESI, C. (2011) *Advance Methods of Biomedical Signal Processing*. First Ed. New Jersey. IEEE Press Series in Biomedical Engineering.

CHEN, W.; KOBAYASHI, T.; ICHIKAWA, S.; TAKEUCHI, Y. and TOGAWA, T. (2000) Continuous estimation of systolic blood pressure using the pulse arrival time and intermittent calibration. *Med. Biol. Eng. Comput.* 38: 569–574.

CHEN, X.; MUKKAMALA, R. (2008) Selective quantification of the cardiac sympathetic and parasympathetic nervous systems by multisignal analysis of cardiorespiratory variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 294: H362-H371.

CHIU, Y. C.; ARAND, P. W.; SHROFF, S. G.; FELDMAN, T. e CARROLL, J. D. (1991) Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms,” *Am. Heart. J.*, 121(5):1460-70.

CHON, K. H., MULLEN, T. J. e COHEN, R. J. (1996) Dual-input nonlinear system analysis of autonomic modulation of heart rate. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 43: 530–544.

CHON K. H., MUKKAMALA R., TOSKA K., MULLEN T. J., ARMOUNDAS A. A. and COHEN R. J. (1997) Linear and Nonlinear System Identification of Autonomic Heart-Rate Modulation. *IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY*. 97 0739-5175.

CLIFFORD, G. D. (2002) *Signal Processing Methods for Heart Rate Variability*. Oxford. Thesis (PhD in Science Engineering). University of Oxford.

COHEN, M. A.; TAYLOR, J. A. (2002) Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modeling the physiologies. *J. Physiol.* 542.3, PP. 669-683.

COTRADA, R. J.; DEL BO, A.; LEVY, L. e WEISS, T. (1995) Form and magnitude of beta-sympathetic and parasympathetic influences on pulse transit time. *Psychophysiology*; 32, 329-334.

DEBOER, R. W.; KAERMAKER, J. M.; STRACKEE, J. (1985). Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart rate variability in resting subjects: II. A simple model. *Med. Biol. Eng. Comput.* 23, 359–364.

DOUGHERTY, C. M. and BURR, R. L. (1992) Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am J Cardiol.* 70: 441–448.

EBDEN, M. J. (2003) Heart Rate and Instantaneous Centre Frequency as a Predictor of Vasovagal Syncope During Headupright Tilt Table Tests. *Proceedings of the IEEE EMBSS PGBIOMED.* 2: 3-4.

ECKBERG, D. L. (2003) The human respiratory gate. *J. Physiol.* 548:339–352.

ENDERLE, J. D.; BLANCHARD, S. M. e BRONZINO, J. D. (2005) *Introduction to Biomedical Engineering*. 2nd edition; San Diego, Elsevier Academic Press.

EVRENGÜL, H.; TANRIVERDI, H.; DURSUNOGLU, D.; KAFTAN, A.; KURU, O.; UNLU, U.; KILIC, M. (2005) Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 63, 131–139.

FAES, L.; WIDESOTT, L.; DEL GRECO, M.; ANTOLINI, R.; NOLLO, G. (2006) Causal Cross-Spectral Analysis of Heart Rate and Blood Pressure Variability for describing the Impairment of the

Cardiovascular Control in Neurally Mediated Syncope. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 53, No. 1.

FAES, L.; ERLA, S. and NOLLO, G. (2012) Measuring Connectivity in Linear Multivariate Processes: Definitions, Interpretation, and Practical Analysis. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 140513, 18 pages

FRANCHINI, K. G.; COWLEY JR., A. W. (2004) Autonomic Control of Cardiac Function. In: ROBERTSON, D.; BIAGGIONI, I.; BURNSTOCK, G.; LOW, P. A. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2nd ed. London: Elsevier Academic Press. 134-138.

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 autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. *Arch Neurol* 48:185-190.

FREEMAN, J. V.; DEWEY, F. E.; HADLEY, D. M.; MYERS, J.; FROELICHER, V. F. (2006) Autonomic Nervous System Interaction with Cardiovascular System During Exercise. *Progress in Cardiovascular diseases*, vol 48, No. 5. PP 342-362.

GEDDES, L. A.; VOELZ, M.; JAMES, S. e REINER, D. (1981) Pulse arrival time as a method of obtaining systolic and diastolic blood pressure indirectly. *Med Biol Eng Comput*; 19:671-672

GHAFFARI, A., H. GOLBAYANI, *et al.* (2008). "A new mathematical based QRS detector using continuous wavelet transform." *Computers and Electrical Engineering* 34: 81-91.

GIDDENS, D. P. e KITNEY, R. I. (1985) Neonatal Heart Rate Variability and its Relation to Respiration. *J. theor. Biol.* 113, 759-780.

GIGI, S. e TANGIRALA, A.K. (2010) Quantitative analysis of directional strengths in jointly stationary linear multivariate processes, *Biological Cybernetics*, vol. 103, no. 2, pp. 119-133.

GOLDSTEIN, D. S.; ROBERTSON, D.; ESLER, M.; STRAUS, S. E. e EISENHOFER, G. (2002) Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 137: 753-763.

GONZÁLEZ, M. A. G.; 1998. Estudio de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco Mediante Técnicas Estadísticas, Espectrales y No Lineales. Catalunya .Tese (Ph.D.), Universitat Politècnica de Catalunya. <http://petrus.upc.es/wwwdib/tesis/MAGARCIA/down.html>

GRASSI, G.; SPAZIANI, D.; SERAVALLE, G.; BERTINIERI, G.; DELL'ORO, R.; CUSPIDI, C.; MANCIA, G. (1999) Effects of amlodipine on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Hypertension* 33: 671–675.

GUSTAFSSON, F. e HAJLMARSSON, H. (1995) Twenty-one ML estimators for model selection. *Automatica*, vol. 31, pp. 1377–1392.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. (2006) *Textbook of Medical Physiology*. 11 ed. Philadelphia: Editora Elsevier Inc.

GUZZETTI, S.; DASSI, S.; PECIS, M.; CASATI, R.; MASU, A. M.; LONGONI, P.; TINELLI, M.; CERUTTI, S.; PAGANI, M. and MALLIANI, A. (1991) Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens* 9: 831–838.

HALES, S. (1733) *Statistical Essays*. vol. II, Haemastaticks (Innings and Manby, London).

HANNAN, E. J. (1980) The estimation of the order of an ARMA process., *An n . Sratistr.*. vol. 8. pp. 1017-1081.

HIRSCH, J. A. e BISHOP, B. (1981) Respiratory sinus arrhythmia in humans: How breathing pattern modulates heart rate. *A. J. Physiol.* vol. 241, pp. H620-H629.

HUIKURI, H. V.; MÄKIKALLIO, T. H.; AIRAKSINEN, K. E.; SEPPÄNEN, T.; PUUKKA, P.; RÄIHÄ, I. J.; SOURANDER, L. B. (1998) Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 97(20): 2031-6.

HUIKURI, H. V.; MÄKIKALLIO, T. H.; AIRAKSINEN, K. E.; MITRANI, R.; CASTELLANOS, A.; MYERBURG, R. J. (1999) Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 34(7): 1878-83.

HUIKURI, H. V.; MÄKIKALLIO, T. H.; PENG, C. K.; GOLDBERGER, A. L.; HINTZE, U.; MOLLER, M. (2000) Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 101(1): 47-53.

HYTTI, H.; TAKALO, R.; e IHALAINEN, H. (2006) Tutorial on multivariate autoregressive modeling,” *J. Clin. Monit. Comput.*, 20(2):101-8.

IFEACHOR, E. C.; JERVIS, B. J. (1993) *Digital Signal Processing. A Practical Approach*. Addison-Wesley Publishing Company.

IMHOLZ, B. P.; WIELING, W.; VAN MONTFRANS, G. A.; WESSELING, K. H. (1998) Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res*; 38:605–616.

JOKINEN, V.; TAPANAINEN, J. M.; SEPPÄNEN, T.; HUIKURI, H. V. (2003) Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the betablocking era. *Am J Cardiol* 92(8): 907-12.

JOSE, A. D. e TAYLOR, R. R. (1969) Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man, *The Journal of Clinical Investigation.*, 48(11):2019–2031.

KALLI, S.; SUORANTA, R.; JOKIPII, M. e TUQANMAA, V. (1986) Analysis of blood pressure and heart rate variability using multivariate autoregressive modelling. *IEEE Comp. in Cardiol*, pp. 427-430.

KALLI, S.; GRÖNLUND, J.; IHALAINEN, H.; SIIMES, A.; VÄLIMÄKI, I. e ANTILA, K. (1988) “Multivariate autoregressive modeling of autonomic cardiovascular control in neonatal lamb,” *Comput. Biomed. Res.*, 21(6):512-30.

KAMINSKI, M. J. e BLINOWSKA, K. J. (1991) A new method of the description of the information flow in the brain structures,” *Biological Cybernetics*, vol. 65, no. 3, pp. 203–210.

KAMINSKI, M. J.; DING, M.; TRUCCOLO, W. A. e BRESSLER, S. L. (2001) Evaluating causal relations in neural systems: granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance, *Biological Cybernetics*, vol. 85, no. 2, pp. 145–157.

KAY, S. M.; MARPLE JR., A. L. (1981) Spectrum Analysis – A Modern Perspective. *Proceedings of the IEEE*. Vol 69, No. 11.

KLEIGER, R. E.; MILLER, J. P.; BIGGER, J. T., JR.; MOSS, A. J. (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59(4): 256-62.

KLIGFIELD, P.; GETTES, L. S.; BAILEY, J. J.; CHILDERS, R.; DEAL, B. J., HANCOCK, E. W. K.; VAN HERPEN, G.; KORS, J. A.; MACFARLANE, P.; MIRVIS, PAHLM D. M. O., RAUTAHARJU, P. e WAGNER, G. S. (2007). Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part I. *Circulation. Journal of the American Heart Association*; 115; 1306-1324.

KORHONEN, I.; MAINARDI, L.; BASELLI, G.; BIANCHI, A.; LOULA, P.; CARRAULT, G.; (1996) Linear Multivariate Models for Physiological Signal Analysis: Applications. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 51, 121-130.

KORHONEN, I. (1997) Multivariate closed-loop model with non-causal respiratory input for the analysis of cardiovascular dynamics. *Meth Inform Med*; 36: 264-7.

KUGELSTADT, T. (2002) Active Filter Design Techniques. In: MANCINI, R. *Op Amps for Every One*. Dallas: Texas Instruments Incorporated. 285-347.

KITNEY, R. I. (1975) Entrainment of the human RR interval by thermal stimuli. *J. Physiol. Land*. 252: 37P-38P.

LA ROVERE, M. T.; BIGGER, J. T., JR.; MARCUS, F. I.; MORTARA, A.; SCHWARTZ, P. J. (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351: 478–484.

LANGEWITZ, W.; RÜDDEL, H. and SCHÄCHINGER, H. (1994) Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 127: 122–128.

LI, J. K. J. (2004) *Dynamics of the Cardiovascular System*. Ed. World Scientific Publishing Co. Re. Ltd, Singapore.

LIANG, G.; WILKES, D. M. e CADZOW, J. A. (1993) ARMA model order estimation based on the eigenvalues of the covariance matrix. *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 41, no. 10, pp. 3003–3009.

LJUNG, L. (1999) *System Identification: Theory for the User*. Prentice Hall Information and System Sciences Series. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, USA.

LJUNG, L.; GLAD, T. (1994) *Modeling of dynamic systems*. Ed. Prentice Hall, New Jersey 07632.

LOMBARDI, F.; SANDRONE, G.; PERNPRUNER, S.; SALA, R.; GARIMOLDI, M.; CERUTTI, S.; BASELLI, G.; PAGANI, M.; MALLIANI, A. (1987) Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 60: 1239–1245.

LU, S.; JU, K. H. e CHON, K. H. (2001) A new algorithm for linear and nonlinear ARMA model parameter estimation using afne geometry. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 48(10):1116–1124.

MAINARDI, L. T.; BIANCHI, A. M.; FURLAN, R.; PIAZZA, S.; BARBIERI, R., di VIRGÍLIO, V.; MALLIANI, A. e CERUTTI, S. (1997) “Multivariate time-variant identification of cardiovascular variability signals: a beat-to-beat spectral parameter estimation in vasovagal syncope,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44(10):978-89.

MAINARDI, L. T.; BIANCHI, A. M.; CERUTTI, S. (2002) Time-Frequency and Time-Varying Analysis for Assessing the Dynamic Responses of Cardiovascular Control. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. 30(1-3);175-217.

MALIK, M. (Chairman of Writing Committee of Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of

Pacing Electrophysiology) (1996) Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use, *Circulation*, 93:1043-1065.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 84, 482-492.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F. (1994) Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *American Journal of Cardiology*. 73, 3C-9C.

MALLIANI, A.; JULIEN, C.; BILLMAN, G. E.; CERUTTI, S., PIEPOLI, M. F.; BERNARDI, L.; SLEIGHT, P.; COHEN, M. A.; TAN, C. O.; LAUDE, D.; ELSTAD, M.; TOSKA, K.; EVANS, J. M. and ECKBERG, D. L. (2006) Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol*. 101: 684–688.

MANSUR, A. P. e FAVARATO, D. (2012) Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Soc. Brasileira de Cardiologia. No. 02, vol 99.

MÄKIKALLIO, T. H.; HUIKURI, H. V.; MÄKIKALLIO, A.; SOURANDER, L. B.; MITRANI R. D.; CASTELLANOS, A.; MYERBURG, R. J. (2001) Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 37(5): 1395-402.

MESTE, O.; KHADDOUMI, B.; BLAIN, G.; BERMON, S. (2005) Time-Varying Analysis Methods and Models for the Respiratory and Cardiac System Coupling in Graded Exercise. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, Vol. 52, No. 11.

MOYLE, J. T. B. (2002) *Pulse Oximetry*. 2nd. Ed. Londres : BMJ Books.

MULLEN, T. J.; APPEL, M. L.; MUKKAMALA, R.; MATHIAS, J. M.; COHEN, R. J. (1997) System identification of closed-loop cardiovascular control: effects of posture and autonomic blockade. *Am. J. Physiol*. 272, H448–H461.

- NEUMAN, M. R. (1998a) Biopotential Amplifiers. In: WEBSTER, J. G. *Medical Instrumentation*. 3rd. ed. NY:John Wiley & Sons. 233-281.
- NEUMAN, M. R. (1998b) Biopotential Electrodes. In: WEBSTER, J. G. *Medical Instrumentation*. 3rd. ed. NY:John Wiley & Sons. 183-230.
- NISKANEN, J.; TARVAINEN, M. P.; RANTA-AHO, P. O.; KARJALAINEN, P. A. (2004) Software for Advanced HRV Analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 76, p. 73-81.
- PAGANI, M.; MALFATTO, G.; PIERINI, S.; CASATI, R.; MASU, A. M.; POLI, M.; GUZZETTI, S.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. and MALLIANI, A. (1988) Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst*. 23: 143–153.
- PARATI, G.; CASADEI, R.; GROPELLI, A, et al. (1989) Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*;13:647.
- PARATI, G.; SAUL, J. P.; DI RIENZO, M.; MANCIA, G. (1995) Spectral Analysis of Blood Pressure and Heart Rate Variability in Evaluating Cardiovascular Regulation - A Critical Appraisal. *Hypertension*. 25:1276-1286.
- PARATI, G.; MANCIA, G.; DI RIENZO, M.; CASTIGLIONI, P; TAYLOR, J. A.; STUDINGER, P. (2006) Point:Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J. Appl. Physiol*. 101: 676–682.
- PATWARDHAN, A. (2006) Respiratory Sinus Arrhythmia. Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. Hoboken: Wiley, v.5, 3053.
- PAYNE, R.A.; SYMEONIDES, C. N.; WEBB, D. J.; e MAXWELL, S. R. J. (2006) “Pulse transit time measured from the ECG: an unreliable marker of beat-to-beat blood pressure,” *Journal of Applied Physiology*., 100(1), 136-141.
- PENÁZ, J. (1973) Photo-electric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Dresden: digest of Tenth International

Conference on Medical and Biological Engineering. Dresden (Germany), August 13 e 17.

PERKIÖMÄKI, J. S.; HUIKURI, H. V.; KOISTINEN, J. M.; MÄKIKALLIO, T.; CASTELLANOS, A.; MYERBURG, R. J. (1997) Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 30(5): 1331-8.

PERROTT, M. H. e COHEN, R. J. (1996) “An efficient approach to ARMA modeling of biological systems with multiple inputs and delays,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43(1):1-14.

PITSON, D. J.; SANDELL, A.; VAN DEN HOUT, R. e STRADLING, J. R. (1995) Use of pulse transit time as a measure of inspiratory effort in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*; 8:1669–74.

POMERANZ, B.; MACAULAY, R. J.; CAUDILL, M. A.; KUTZ, I.; ADAM, D.; GORDON, D., KILBORN, K. M.; BARGER, A. C.; SHANNON, D. C., COHEN, R. J. e BENSON, H. (1985) Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 248: H151–H153.

PORTA, A., BASELLI, G., RIMOLDI, O., MALLIANI, A., PAGANI, M., (2000) Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. *Am. J. Physiol*. 279, H2558–H2567.

PRESSMAN, G. L. e NEWGARD, P. M. (1963) A transducer for the external measurement of arterial blood pressure. *IEEE Trans Biomed Electronics* 10:73–81.

PROAKIS, J. G.; MANOLAKIS, D. M. (1996) *Digital Signal Processing. Principles, Algorithms, and Applications*. 3rd. ed. New Jersey: Prentice-Hall.

REDDY, M. V. S. (1997) Probes. In: WEBSTER, J. G. *Design of Pulse Oximeters*. 1st. ed. Londres : IOP Publishing.

RISSANEN, J. (1978) Modeling by shortest data description,” *Automatica.*, 14(5): 465–471.

ROBINSON, B. F.; EPSTEIN, S. E.; BEISER, G. D. e BRAUNWALD, E. (1966) Control of heart rate by the autonomic nervous system: studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ. Res.*- 19: 400.

SAUL, J. P.; ARAI, Y.; BERGER, R. D.; LILLY, L. S.; COLUCCI, W. S. and COHEN, R. J. (1988) Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol.* 61: 1292–1299.

SAUL, J. P.; RONALD, D. B.; MIND, H. C.; COHEN, R. J. (1989) Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory sinus arrhythmia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **256** H153–61.

SAUL, J. P.; BERGER, R. D.; ALBRECHT, P.; STEIN, S. P.; CHEN, M. H.; COHEN, R. J. (1991) Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am. J. Physiol.* 261, H1231– H1245.

SAYERS, B. McA. (1973) Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*;16:17-32

SHINAR, Z.; AKSELROD, S.; DAGAN, Y.; BAHARAV, A. (2006) Autonomic changes during wake–sleep transition: A heart rate variability based approach. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 130, 17–27.

SMITH, R. P., J. ARGOD, J.; PÉPIN, J. L. And LÉVY, P. A. (1999) Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. *Thorax* 54: 452-458.

SÖDERSTRÖM, T. (1977) On model structure testing in system identification. *Int. J. of Conrr.*, vol. 26, pp. 1-18.

SPEAR, J. F.; KRONHAUS, R. D.; MOORE, E. N. e KILNE, R. P. (1979) The effect of brief vagal stimulation on the isolated rabbit sinus node. *Circ. Res.* 44: 75-88.

TAPANAINEN, J. M.; THOMSEN, P. E.; KOBER, L.; TORP-PEDERSEN, C.; MÄKIKALLIO, T. H.; STILL, A. M.; LINDGREN,

K. S.; HUIKURI, H. V. (2002) Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 90(4): 347-52.

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.

TARVAINEN, M. P.; RANTA-AHO, P. O. e KARJALAINEN, P.A. (2002), “An advanced detrending method with application to hrv analysis” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 49, n. 2, p. 172-175.

TRIEDMAN, J. K.; PERROTT, M. H.; COHEN, R. J. e SAUL, J. P. (1995) Respiratory sinus arrhythmia: time domain characterization using autoregressive moving average analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 268: H2232–H2238.

TSUJI, H.; LARSON, M. G.; VENDITTI, F. J., Jr.; MANDERS, E. S.; EVANS, J. C.; FELDMAN, C. L.; LEVY, D. (1996) Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 94(11): 2850-5.

URSINO, M.; MAGOSSO, E. (2003) Short-term autonomic control of cardiovascular function: a mini-review with the help of mathematical models. *Journal of Integrative Neuroscience*, Vol. 2, No. 2, 219–247.

VAN EGMOND, J.; HASENBOS, M.; CRUL, J. F. (1985) Invasive v. non-invasive measurement of arterial pressure. Comparison of two automatic methods and simultaneously measured direct intra-arterial pressure. *Br J. Anaesth*; 57:434.

XIAO, X.; MUKKAMALA, R.; SHEYNBERG, N.; GRENNEN, S. M.; EHMAN, M. D.; MULLEN, T. J.; RAMSDELL, C. D.; WILLIAMS, G. H. e COHEN, R. J. (2004) “Effects of simulated microgravity on closed-loop cardiovascular regulation and orthostatic intolerance: analysis by means of system identification,” *J. Appl. Physiol.*, 96(2):489-97.

YANG, C. C. H. e KUO, T. B. J. (1999) Assessment of cardiac sympathetic regulation by respiratory-related arterial pressure variability in the rat. *J. Physiol.* (Cambridge, U.K.) 515, 887–896

WANG, H.; LU, S.; JU, K. e CHON, K. H. (2002) A new approach to closed-loop linear system identification via a vector autoregressive model. *Ann Biomed Eng*; 30:1204–14.

WEISS, T.; DEL, B. A.; REICHEK, N.; e ENGEKMAN, K. (1980) Pulse transit time in the analysis of autonomic nervous system effects on the cardiovascular system. *Psychophysiology* 17: 202–207.

WESSELING, K. H.; SETTELS, J. J.; DE WIT, B. (1986) *The measurement of continuous finger arterial pressure non-invasively in stationary subjects*. In: Schmidt TH, Dembroski TM, Bluemchen G (editors): Biological and psychological factors in cardiovascular disease. Berlin, Germany: Springer-Verlag; pp. 355–375.

WINCHELL, R. J. and HOYT, D. B. (1996) Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res.* 63: 11–16.

XIAO, X.; MUKKAMALA, R.; SHEYNBERG, N.; GRENON, S. M.; EHRMAM, M. D.; MULLEN, T. J.; RAMSDELL, C. D.; WILLIAMS, G. H. e COHEN, R. J. (2004) “Effects of simulated microgravity on closed-loop cardiovascular regulation and orthostatic intolerance: analysis by means of system identification,” *J. Appl. Physiol.*, 96(2):489-97.

XIAO, X.; MULLEN, T. J.; MUKKAMALA, R. (2005) System Identification: a multi-signal approach for probing neural cardiovascular regulation. *Physiol Meas.* 26, R41-R71.

YANA, K.; SAUL, J.P.; BERGER, R. D.; PERROTT, M. H. e COHEN, R. J. (1993) A time domain approach for the fluctuation analysis of heart rate related to instantaneous lung volume,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 40, no. 1, pp. 74-81.

WEISS, B. M. ; SPAHN, D. R.; RAHMIG, H.; ROHLING, R. e PASCH, T. (1996) “Radial artery tonometry: moderately accurate but

unpredictable technique of continuous non-invasive arterial pressure measurement,” *Br. J. Anaesth.*, 76 (3): 405-411.

ZOU, R., WANG, H. e CHON, K. H. (2003) A robust time-varying identification algorithm using basis functions. *Ann. Biomed. Eng.* 31:840–853.

APÊNDICE A

A.1 Métodos geométricos e estatísticos de avaliação da regulação autonômica

Métodos geométricos. Quantificam a variabilidade da FC (HRV – *Heart Rate Variability*) através da análise gráfica (geométrica) do formato do histograma dos intervalos RR. São exemplos de índices geométricos (CLIFFORD, 2002):

- HRV índice (ou HRV *triangular* índice) – medição da divisão do número total de intervalos NN (ou RR) pelo número de intervalos NN mais frequentes.
- TINN (*Triangular Interpolation of NN Interval Histogram*) – medida da largura da base de um triângulo isósceles formado por uma aproximação (realizada pela minimização da diferença quadrática) da distribuição dos intervalos NN.

A maior vantagem do uso de métodos geométricos é sua relativa robustez a artefatos e erros na geração das séries formadas pelos intervalos RR (CLIFFORD, 2002). Sua maior desvantagem é a necessidade de um número razoável de intervalos NN (no mínimo 20 minutos, mas preferencialmente 24 horas) para assegurar um desempenho adequado (TASK FORCE, 1996), sendo um método inapropriado para a avaliação de variações de curto-prazo da HRV.

Métodos estatísticos. As análises estatísticas são realizadas em séries de intervalos RR extraídas de um registro eletrocardiográfico de longa duração (tradicionalmente 24 horas de registro) ou utilizando pequenos segmentos (usualmente intervalos de 5 minutos) do período de registro. Suas medidas são classificadas em medidas derivadas diretamente dos intervalos RR (ou frequência cardíaca instantânea) e medidas derivadas das diferenças entre intervalos RR (TASK FORCE, 1996).

A *Task Force of the European Society of Cardiology e American Society of Pacing Electrophysiology* (MALIK, 1996) recomendam, para a análise estatística da HRV, o emprego dos seguintes índices:

- SDNN (*Standard deviation of all NN intervals*) (ms) - Desvio padrão dos intervalos NN (ou RR).

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N [RR(n) - \overline{RR}]^2}{N - 1}}$$

(Eq. A.1.1)

Onde N é o número de intervalos RR contido no registro, R(n) é o intervalo RR instantâneo e \overline{RR} é o intervalo RR médio

- SDANN (*Standard deviation of the averages of NN intervals*) (ms) – Desvio padrão da média dos intervalos RR de segmentos de 5 minutos em um registro de 24 horas.

$$SDANN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^L [RRm_{5min}(n) - \overline{RRm_{5min}}]^2}{L - 1}}$$

(Eq. A.1.2)

Onde L é o número de intervalos de 5 minutos presentes no registro.

- RMSSD (*Square root of the mean of the sum of the squares of differences*) (ms) – Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre sucessivos intervalos RR.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N [RR(n) - RR(n - 1)]^2}{N - 1}}$$

(Eq. A.1.3)

- SDNN índice (ms) – Média dos desvios padrões de todos os intervalos RR contidos em segmentos de 5 minutos para todas as 24 horas de registro.

$$SDNN_{index} = \frac{1}{L} \sum_{n=1}^L SD(n)_5$$

(Eq. A.1.4)

- SDDSD (ms) – Desvio padrão das diferenças entre intervalos RR sucessivos.
- NN50 (contagem) – Número de intervalos RR em todo o registro com duração superior a 50 ms.
- pNN50 (%) – Porcentagem do índice NN50 em relação ao registro inteiro (24 horas).

$$pNN50 = \frac{\sum_{n=2}^{n=N} V(n)}{N}$$

(Eq. A.1.5)

$$\text{Onde } \begin{cases} V(n) = 1 \rightarrow |RR(n) - RR(n-1)| \geq 50ms \\ V(n) = 0 \rightarrow |RR(n) - RR(n-1)| < 50ms \end{cases}$$

APÊNDICE B

B.1 Métodos paramétricos e não paramétricos de avaliação da regulação autonômica

Métodos Não Paramétricos. A estimativa da PSD através dos métodos não paramétricos é realizada diretamente a partir do sinal. Os métodos não paramétricos são, em geral, a primeira escolha para a realização da análise espectral, devido à simplicidade e a disponibilidade do algoritmo empregado (TASK FORCE, 1996).

A transformada discreta de Fourier (DFT – *Discrete Fourier Transform*) é o método não paramétrico mais comum (PARATI *et al.*, 1995; CLIFFORD, 2002) de estimativa da PSD do sinal de HRV. A DFT decompõe o sinal em uma base senoidal harmonicamente relacionada (Eq. 3.6). A Transformada Rápida de Fourier (FFT – *Fast Fourier Transform*), desenvolvida por Cooley e Tukey (1965), é utilizada para acelerar a computação da DFT. Para isso, a FFT utiliza a redundância computacional inerente à DFT (IFEACHOR e JERVIS, 1993; PROAKIS e MANOLAKIS, 1996).

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n)e^{-\frac{j2\pi kn}{N}}$$

(Eq. B.1.1)

para $0 \leq k \leq N - 1$

A estimativa da PSD para segmentos consecutivos de N amostras do sinal (periodograma) pode ser obtida através do quadrado do módulo da DFT (Eq. 3.7) (IFEACHOR e JERVIS, 1993).

$$E[P(k)] = |X(k)|^2$$

(Eq. B.1.2)

A DFT apresenta uma relação de compromisso entre resolução no domínio do tempo e a resolução no domínio da frequência, haja vista que sua resolução é dada por frequência de amostragem/ N . Outra limitação é o janelamento dos dados que implicitamente ocorre no processamento de N amostras do sinal, provocando a denominada fuga

espectral. Essas duas limitações são particularmente preocupantes quando se analisa registros com poucas amostras (KAY & MARPLE, 1981), como no caso da HRV onde o janelamento faz-se necessário para segmentar o sinal em intervalos no qual permanece estacionário (TASK FORCE, 1996).

Métodos Paramétricos. Os métodos paramétricos apresentam melhor resolução espectral quando comparados aos métodos não paramétricos, pois eliminam a necessidade de janelamento. Utilizando uma ordem adequada para o modelo, propicia uma estimação precisa da PSD mesmo para um pequeno número de amostras para as quais o sinal é considerado estacionário. (IFEACHOR e JERVIS, 1993; PROAKIS e MANOLAKIS, 1996).

Dentre os métodos paramétricos de estimação espectral, o método Autorregressivo (AR) (Eq. 3.8) é o mais utilizado (PROAKIS e MANOLAKIS, 1996). Sua técnica consiste em analisar o sinal para identificar o modelo que se melhor adéqua ao processo, do qual o espectro final, constituído de uma componente DC e um número variado de picos, é derivado. Os componentes do sinal que não se adéquam ao modelo são tratados como ruído e removidos (PARATI *et al.*, 1995).

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a_k x(n-k) + w(n) \quad (\text{Eq. B.1.3})$$

Onde a_k são os coeficientes e p a ordem do modelo.

Para estimar os parâmetros a_k , utiliza-se um critério de minimização de erro. Dentre estes métodos, destacam-se os métodos de Yule-Walker (Autocorrelação) e de Burg. O sistema de equações resultante é linear e pode ser resolvido através da recursão de Levinson-Durbin (PROAKIS e MANOLAKIS, 1996).

A ordem do modelo, fator importante na utilização do modelo AR, pode ser estimada segundo alguns critérios: o FPE (Akaike's *final prediction error*), o CAT (Parzen's *criterion autoregressive transfer function*), o RIS (Rissanen's *minimum description length method*) e o AIC (Akaike's *information criterion*) sendo este último o mais utilizado. Em seu estudo, (BOARDMAN *et al.*, 2002) comparou os quatro métodos citados para determinação da ordem ótima do modelo AR na estimação espectral da HRV, concluindo que os métodos FPE, CAT e

AIC apresentaram os melhores resultados para grandes amostras de dados, porém gerando ordens subestimadas quando usados pequenos segmentos de dados ($N=128$), sugerindo para esses casos o uso de uma ordem fixa, em torno de 16 ($p=16$). Uma ordem inferior à ótima gera um espectro mais suavizado em relação ao real, o que pode ocasionar a fusão de componentes de frequência próximas no espectro. Uma ordem superior à ótima produz picos espúrios que podem ser interpretados de maneira incorreta (GONZALEZ, 1998).

Determinados os coeficientes a_k , a variância do ruído branco σ_w^2 (utilizado como sinal de entrada do modelo) e definida a ordem do modelo AR, é possível estimar a potência espectral do sinal (Eq. 3.9) (PROAKIS e MANOLAKIS, 1996; GONZALEZ, 1998).

$$P(k) = \frac{\sigma_w^2}{\left| 1 + \sum_{m=1}^p a_m e^{-\frac{j2\pi km}{N}} \right|^2} \quad (\text{Eq. 3.9})$$

Discussão

Quase todas as técnicas de estimação da densidade espectral de potência (PSD), como as baseadas na FFT e nos modelos AR, requerem que os sinais sejam uniformemente amostrados. A interpolação de polinômio (linear e cúbica) é uma técnica muito utilizada para re-amostrar o sinal de HRV. Os resultados da interpolação cúbica e da interpolação por splines são muito semelhantes, pois ambas ajustam polinômios de terceira ordem. A interpolação cúbica é adotada, entre outros, por GONZALEZ (1998) e NISKANEN *et al.* (2004), com a justificativa de que os problemas de distorção do sinal são mínimos. O valor ideal para a taxa de interpolação dos intervalos RR sugerido por BOARDMAN *et al.* (2002) é 4 Hz. Uma técnica alternativa utilizada para calcular a PSD de sinais irregularmente amostrados é o método de Lomb (CLIFFORD, 2002).

APÊNDICE C



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 529

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 5384/GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regulamento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 529

FR: 305078

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE AUTÔNOMA NA REGULAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

AUTOR: Raimés Moraes, Pedro Glass Junior, Maurício Gonçalves de Oliveira

FLORIANÓPOLIS, 22 de Fevereiro de 2010.

Coordenador do CEPSh/UFSC