



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CÁLCULO E AVALIAÇÃO DE ÍNDICES DA
SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO E
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Victor Hugo Costa Dias

Brasília, 27 de janeiro de 2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE TECNOLOGIA

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA**

**CÁLCULO E AVALIAÇÃO DE ÍNDICES DA
SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO E
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

VICTOR HUGO COSTA DIAS

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA
ELÉTRICA DA FACULDADE DE TECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE.**

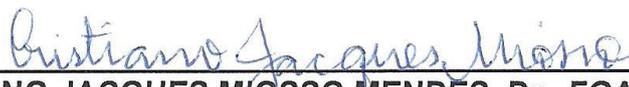
APROVADA POR:



**FLÁVIA MARIA GUERRA DE SOUSA ARANHA OLIVEIRA , Dr., ENE/UNB
(ORIENTADORA)**



**JOÃO LUIZ AZEVEDO DE CARVALHO, Dr., ENE/UNB
(EXAMINADOR INTERNO)**



**CRISTIANO JACQUES MIOSSO MENDES, Dr., FGA/UNB
(EXAMINADOR EXTERNO)**

Brasília, 27 de janeiro de 2017.

FICHA CATALOGRÁFICA

COSTA DIAS, VICTOR HUGO

Cálculo e Avaliação de Índices da Sensibilidade do Barorreflexo e Variabilidade da Frequência Cardíaca [Distrito Federal] 2017.

dcliv, 128p., 210 x 297 mm (ENE/FT/UnB, Mestre, 2017). Dissertação de Mestrado – Universidade de Brasília. Faculdade de Tecnologia. Departamento de Engenharia Elétrica.

- | | |
|----------------------------------|---|
| 1. Sensibilidade do Barorreflexo | 2. Variabilidade da frequência cardíaca |
| 3. Cardiomiopatia Hipertrófica | 4. CPAP |

I. ENE/FT/UnB

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

COSTA DIAS, V.H. (2017). Cálculo e Avaliação de Índices da Sensibilidade do Barorreflexo e Variabilidade da Frequência Cardíaca. Dissertação de Mestrado em Engenharia Elétrica, Publicação PPGEA.DM 654/2017, Departamento de Engenharia Elétrica, Faculdade de Tecnologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 128p.

CESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: Victor Hugo Costa Dias.

TÍTULO: Cálculo e Avaliação de Índices da Sensibilidade do Barorreflexo e Variabilidade da Frequência Cardíaca.

GRAU: Mestre ANO: 2017

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem autorização por escrito do autor.

Victor Hugo Costa Dias
Rua 4 Chác. 7 Lote 14B – Vicente Pires.
72001-250 Brasília – DF – Brasil.

Agradecimentos

Agradeço à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF) pelo apoio financeiro prestado por meio da bolsa de mestrado.

Agradeço à minha orientadora, professora Flavia, por todo o conhecimento transmitido, pelo excelente trabalho de orientação por ela realizado e por estar sempre disposta a oferecer ajuda na realização desta pesquisa.

Agradeço ao professor Geraldo Lorenzi-Filho e sua equipe do Instituto do Coração (InCor) da Universidade de São Paulo (USP) pela disponibilização dos dados utilizados neste trabalho.

Agradeço aos meus pais, Werton e Tânia, por todo o apoio, incentivo e, sobretudo, por me ensinarem desde cedo a valorizar a educação e a busca por conhecimento.

Agradeço à minha namorada, Isabela, por sempre apoiar as minhas decisões e pelo companheirismo ao longo dos anos.

Agradeço às minhas amigas Ana, Êmille e Luisa pela companhia, ajuda e descontração ao longo da vida acadêmica.

Victor Hugo Costa Dias

Medições das oscilações espontâneas nos sinais fisiológicos relativos ao sistema cardiorrespiratório foram utilizadas neste trabalho para a obtenção de índices que refletem a condição de funcionamento e adaptação do sistema nervoso autônomo (SNA), permitindo sua avaliação de forma não-invasiva. Foram calculados índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), sensibilidade do barorreflexo (BRS) e acoplamento cardiorrespiratório (ACR) por meio do processamento de sinais de eletrocardiograma, pressão arterial e respiração.

Medidas espectrais da VFC foram determinadas com base na densidade espectral de potência (PSD) do sinal de intervalos R-R (RRI) nas regiões de alta (HF) e baixa (LF) frequência, assim como foi calculado o índice temporal dado pelo quadrado médio de diferenças sucessivas do sinal RRI, denominado RMSSD.

Índices temporais da BRS foram obtidos pelo método da sequência. Já os índices BRS espectrais basearam-se nas relações entre as PSDs dos sinais RRI e pressão arterial sistólica (PAS), e na função de resposta em frequência (FRF) entre RRI e PAS nas regiões LF e HF, bem como na média das duas regiões (índice α). Os índices espectrais foram obtidos com e sem o uso do critério da coerência. Um modelo auto regressivo com entrada exógena (ARX) também foi aplicado para obter a resposta ao impulso entre PAS e RRI, e a sua transformada de Fourier proporcionou o ganho dinâmico na banda LF, usado como um índice BRS adicional.

De forma semelhante ao realizado para os índices espectrais da BRS, foram calculados índices do ACR utilizando as PSDs, FRFs e respostas ao impulso correspondentes às relações entre os sinais de RRI e volume pulmonar instantâneo (VPI).

Os dados utilizados neste trabalho são referentes a 21 pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), tanto não-obstrutiva (CMHNO = 11) quanto obstrutiva (CMHO = 10), em que obstrução se refere à obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE). Os dados foram cedidos pelo professor Geraldo Lorenzi-Filho, do Instituto do Coração (InCor) da Universidade de São Paulo (USP). Os pacientes foram submetidos à aplicação de terapia CPAP (do inglês, *continuous positive airway pressure*) sob três condições distintas de pressão: basal, sham-CPAP e CPAP a 10 mmH₂O (CPAP10). Assim, os índices foram calculados para todas

as condições CPAP com o objetivo de verificar as alterações provocadas por essa terapia nas funções de controle exercidas pelo SNA.

Para a VFC, a análise de variância mostrou resultados significativos na tarefa de diferenciação de grupos de indivíduos (considerando condição CPAP e nível de obstrução) para os índices RMSSD e HRV_{HF} , ambas medidas de modulação vagal. O uso agudo de CPAP10 provocou um aumento significativo na magnitude desses índices VFC de HF quando comparados à condição basal (RMSSD: $p = 0,009$; HRV_{HF} : $p = 0,033$), mas apenas em indivíduos com CMHNO. Esse resultado indica um aumento da estimulação vagal/diminuição da atividade simpática, o que representa uma melhoria na adaptabilidade e funções de controle do SNA como resposta à aplicação aguda de CPAP.

Os índices BRS calculados com o método da sequência e todos os índices BRS espectrais de LF também forneceram resultados significativos. Em relação à condição basal, o uso agudo de CPAP10 provocou um aumento significativo na magnitude desses índices BRS (BRS_{seq+} : $p = 0,03$; BRS_{seq-} : $p = 0,018$; BRS_{LF} : $p < 0,001$; BRS_{LF-C} : $p = 0,009$; $BRS_{Sh_{LF}}$: $p = 0,046$; $BRS_{d_{GLF}}$: $p = 0,021$), novamente apenas em indivíduos com CMHNO. Isso sugere uma melhoria no sistema de controle da pressão arterial via barorreflexos e na adaptabilidade do SNA em si, como consequência do uso agudo de CPAP. Entretanto, não foi observada qualquer alteração significativa em qualquer dos índices dos indivíduos com CMHO.

A utilização da coerência diminuiu o poder estatístico na diferenciação entre os grupos de obstrução/condição CPAP. Os índices ACR não produziram nenhum resultado significativo, uma vez que sinais de respiração só estavam presentes na condição CPAP10 e a única possibilidade de diferenciação seria entre os grupos de CMHNO e CMHO, o que não ocorreu.

Esses resultados sugerem que a terapia CPAP, ao menos no sentido agudo, altera significativamente a função autônoma em pacientes com CMHNO, provocando a regulação do balanço simpato-vagal por meio do aumento da atividade vagal/diminuição da atividade simpática, o que representa um resultado positivo, já que esses indivíduos apresentam, devido a sua condição patológica, uma atividade simpática indesejavelmente aumentada. Para os pacientes com CMHO, entretanto, a terapia CPAP no sentido agudo não surtiu efeitos observáveis neste estudo.

ABSTRACT

Measures of spontaneous oscillations in the physiological signals related to the cardiorespiratory system were used in this work to obtain indices that reflect the functioning and adaptation of the autonomic nervous system (ANS), allowing its assessment in a non-invasive way. Indices of heart rate variability (HRV), baroreflex sensitivity (BRS) and cardiorespiratory coupling (CRC) were calculated through the processing of electrocardiogram, blood pressure and respiration signals.

HRV spectral measures were determined based on the power spectral density (PSD) of the RR interval (RRI) signal in the regions of high (HF) and low (LF) frequency, as well as the temporal index given by the mean square of successive differences of the RRI signal (RMSSD).

BRS temporal indices were obtained by the sequence method. Spectral BRS indices were based on the relationships between the PSDs of the RRI and systolic blood pressure (SBP) signals, and the frequency response function (FRF) between RRI and SBP in the LF and HF regions, as well as the mean of the two regions (α index). The spectral indices were obtained with and without the use of the coherence criterion. An autoregressive with exogenous input (ARX) model was also applied to obtain the impulse response between SBP and RRI, and its Fourier transform provided the dynamic gain in the LF band, used as an additional BRS index.

Similar to that performed for BRS spectral indices, CRC indices were calculated using the PSDs, FRFs and impulse responses corresponding to the relationships between the RRI and instantaneous lung volume (ILV) signals.

The data used in this study refer to 21 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), both non-obstructive (NOHCM = 11) and obstructive (OHCM = 10), with obstruction referring to left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction. The data was provided by Professor Geraldo Lorenzi-Filho, from the Heart Institute (InCor) of the University of São Paulo (USP). The patients underwent CPAP (continuous positive airway pressure) therapy under three different pressure conditions: baseline, sham-CPAP and CPAP at 10 mmH₂O (CPAP10). Thus, the indices were calculated for all CPAP conditions in order to verify the changes caused by this therapy in the control functions exercised by the ANS.

For the HRV, analysis of variance showed significant results in the task of differentiating groups of individuals (considering CPAP condition and obstruction level) for the RMSSD and HRV_{HF} indices, both measures of vagal modulation. The acute use of CPAP resulted in a significant increase in the magnitude of these HF HRV indices, when compared to baseline condition (RMSSD: $p = 0,009$; HRV_{HF} : $p = 0,033$), but only in individuals with NOHCM. This result indicates an increase in vagal stimulation/decrease in sympathetic activity, what represents an improvement on the adaptability and control functions of the ANS as a response to the application of acute CPAP.

The BRS indices calculated with the sequence method and all the spectral LF BRS indices in provided significant results. Compared to baseline condition, acute use of CPAP10 resulted in a significant increase in the magnitude of these indices (BRS_{seq+} : $p = 0,03$; BRS_{seq-} : $p = 0,018$; BRS_{LF} : $p < 0,001$; BRS_{LF-C} : $p = 0,009$; BRS_{hLF} : $p = 0,046$; BRS_{dGLF} : $p = 0,021$), again only in individuals with NOHCM. This suggests an improvement on the blood pressure control system through the baroreflex and on the ANS adaptability itself, as a consequence of acute CPAP use. However, no significant change was observed in any of the indices calculated for individuals with OHCM.

The use of coherence decreased the statistical power of the distinction between the obstruction/condition groups. The CRC indices did not produce any significant results, since breathing signals were only present in the CPAP10 condition and the only possibility of differentiation would be between the NOHCM and the OHCM groups, which did not occur.

These results suggest that CPAP therapy, at least in the acute sense, significantly alters autonomic function in patients with NOHCM, provoking the regulation of the sympathovagal balance by increasing vagal activity/decreasing sympathetic activity, which represents a positive result, since these individuals show, due to their pathological condition, an undesirably increased sympathetic activity. For patients with OHCM, however, acute CPAP therapy had no observable effects in this study.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Justificativa.....	1
1.2. Objetivos.....	2
1.3. Contribuições do Trabalho	3
1.4. Organização	4
2. EMBASAMENTO TEÓRICO.....	5
2.1. Aspectos Fisiológicos	5
2.1.1. Sistema Nervoso Autônomo.....	5
2.1.2. Cardiomiopatia Hipertrófica	7
2.1.3. Apneia Obstrutiva do Sono	8
2.1.4. CPAP.....	9
2.1.5. Sistema Cardiorrespiratório.....	10
2.1.6. Eletrocardiograma	13
2.1.7. Pressão Arterial	15
2.1.8. Fluxo de Ar.....	17
2.1.9. Variabilidade da Frequência Cardíaca	19
2.1.10. Sensibilidade do Barorreflexo	21
2.1.11. Acoplamento Cardiorrespiratório.....	22
2.2. Análise e Identificação de Sistemas	26
2.2.1. Densidade Espectral de Potência.....	26
2.2.2. Função de Resposta em Frequência	30
2.2.3. Coerência.....	32
3. METODOLOGIA	34
3.1. Base de dados	35
3.2. Pré-Processamento dos Sinais	37
3.2.1. Eletrocardiograma e Pressão Arterial.....	37

3.2.2.	Sinal de Fluxo de Ar.....	42
3.3.	Cálculo das Densidades Espectrais de Potência	46
3.4.	Cálculo das Funções de Resposta em Frequência e Funções de Coerência	52
3.5.	Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca	57
3.5.1.	Métodos Estatísticos.....	58
3.5.2.	Métodos Espectrais	58
3.6.	Índices da Sensibilidade do Barorreflexo	60
3.6.1.	Métodos Temporais.....	61
3.6.2.	Métodos Espectrais	62
3.6.3.	Métodos de Identificação Paramétrica	66
3.7.	Índices do Acoplamento Cardiorrespiratório	69
3.7.1.	Métodos Espectrais	69
3.7.2.	Métodos de Identificação Paramétrica	70
3.8.	Análise Estatística.....	70
4.	RESULTADOS	72
4.1.	Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca	72
4.2.	Índices da Sensibilidade do Barorreflexo.....	74
4.2.1.	Métodos Temporais.....	74
4.2.2.	Métodos Espectrais	76
4.2.3.	Métodos de Identificação Paramétrica	81
4.3.	Índices do Acoplamento Cardiorrespiratório	82
4.4.	Comparativo entre os Resultados dos Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	83
4.5.	Comparativo entre os Resultados dos Índices da Sensibilidade do Barorreflexo	85
5.	DISCUSSÃO.....	92
6.	CONCLUSÕES.....	97
7.	REFERÊNCIAS	99

Lista de Figuras

- Figura 1 - Sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático. Fonte: <<http://www.afh.bio.br/nervoso/nervoso4.asp>>. Acesso em 20/10/2016.]..... 6
- Figura 2 – Ilustração da hipertrofia do miocárdio e consequente obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) decorrentes da cardiomiopatia hipertrófica. São evidenciadas a redução da capacidade volumétrica dos ventrículos e redução do diâmetro da VSVE, presente na variante obstrutiva da doença. Fonte: Adaptado de <<http://asdoencascardiacas.blogspot.com/2012/11/miocardiopatia-hipertrofica.html>>. Acesso em 13/12/2016..... 8
- Figura 3 – Representação da circulação sanguínea considerando as circulações sistêmica e pulmonar. Fonte: Adaptado de <http://www.fisiotic.org/essawiki/images/0/0c/Circula%C3%A7%C3%A3o_sangu%C3%ADnea.jpg>. Acesso em 09/12/2016..... 11
- Figura 4 – Estrutura de condução elétrica do coração. Fonte: <<http://www.misodor.com/CORACAO.php>>. Acesso em 09/12/2016. 12
- Figura 5 – Representação de um sinal de eletrocardiograma com indicação das ondas que o compõe e a que fase do ciclo cardíaco elas são correspondentes. À direita, há a representação do eletrocardiograma em quatro condições distintas: batimentos cardíacos normais, rápidos, lentos e irregulares. Fonte: Adaptado de <<http://www.ivline.org/2010/05/quick-guide-to-ecg.html>>. Acesso em 13/12/2016. 13
- Figura 6 – Exemplo de um sinal de ECG real utilizado neste estudo, com a evidenciação dos picos das ondas R e dos valores referentes aos intervalos R-R. A amplitude do sinal é dada em unidades normalizadas. 14
- Figura 7 – Ilustração da forma de onda da pressão arterial de um adulto saudável ao longo do tempo no ciclo cardíaco. Fonte: Adaptado de <<https://people.ece.cornell.edu/land/courses/ece1810/labs/f2011/lab7.html>>. Acesso em 13/12/2016..... 16
- Figura 8 – Exemplo de um sinal de pressão arterial real utilizado neste estudo, com a evidenciação dos pontos de pressão arterial sistólica (valores máximos) e diastólica (valores mínimos)..... 17
- Figura 9 – Representação didática dos volumes e capacidades pulmonares em um adulto saudável. Fonte: Adaptado de <

http://www.durangoperformancecenter.com/userfiles/spirometry_diagram1.gif . Acesso em 13/12/2016.....	18
Figura 10 – Trecho de um sinal real de volume pulmonar instantâneo de um indivíduo sob a condição CPAP com pressão igual a 10 mmH ₂ O, desconsiderando o volume residual presente nos pulmões.....	19
Figura 11 – Densidade espectral de potência do sinal RRI obtido a partir de um sinal ECG de curta duração. A curva pontilhada representa a densidade espectral de potência do sinal RRI de um indivíduo em repouso e a curva tracejada representa a densidade espectral de potência do sinal RRI do mesmo indivíduo após ter seu corpo submetido a uma inclinação. Fonte: [75].	21
Figura 12 - Diagrama de blocos do modelo mínimo em malha fechada do sistema cardiorrespiratório. O bloco ACR representa o acoplamento cardiorrespiratório, BRS representa o sistema do barorreflexo, DC a dinâmica da circulação e DR a dinâmica da respiração. Fonte: modificado de [93].	24
Figura 13 – Comparação do espectro de um sinal RRI obtido pelo algoritmo da FFT com janela retangular (à esquerda) e com a janela Hann (à direita). Fonte: Adaptado de [58].....	29
Figura 14 – Representação da janela Hann utilizada para calcular a PSD evidenciando sua distribuição de pesos. Fonte: [Adaptado de http://www.expertsmind.com/learning/hanning-window-assignment-help-7342873959.aspx . Acesso em 26/10/2016].....	30
Figura 15 – Diagrama representando, de forma geral, as etapas de processamento seguidas para obtenção dos índices autonômicos espectrais.	34
Figura 16 – Diagrama representativo do pré-processamento dos sinais de ECG e PA para a obtenção dos indicadores da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sensibilidade do barorreflexo (BRS). As etapas indicadas em cada bloco são explicadas no texto.	37
Figura 17 – Exemplo de batimento ectópico.....	39
Figura 18 – Marcação, no software CRSIDLab, dos picos R no sinal de ECG e dos pontos de PAS no sinal de PA.	40
Figura 19 – Trechos dos sinais de RRI, PAS e VPI no software CRSIDLab, evidenciando o fato de que o instante inicial de cada um deles não é o mesmo.	41
Figura 20 – Diagrama representativo do pré-processamento dos sinais de fluxo de ar para a obtenção dos indicadores do acoplamento cardiorrespiratório.	43
Figura 21 – Sinal de fluxo de ar em L/s.	43
Figura 22 – Trecho de um sinal de volume pulmonar instantâneo (VPI), em litros, resultante da integração numérica do sinal de fluxo de ar.....	44

Figura 23 – Trecho de um sinal de VPI, em litros, após remoção da tendência de crescimento observada na Figura 22.	45
Figura 24 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal RRI calculada por meio do método FFT.	46
Figura 25 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal PAS calculada por meio do método FFT.	46
Figura 26 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal VPI calculada por meio do método FFT.	47
Figura 27 – Representação esquemática da técnica empregada na obtenção das PSDs pelo método Welch. Fonte: [Adaptado de: http://www.gaussianwaves.com/forums/topic/how-to-find-psd-of-a-signal/ . Acesso em 10/04/2015].	48
Figura 28 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal RRI calculada por meio do método Welch.	49
Figura 29 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal PAS calculada por meio do método Welch.	49
Figura 30 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal VPI calculada por meio do método Welch.	50
Figura 31 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal RRI calculada por meio do método Média das Frequências.	51
Figura 32 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal PAS calculada por meio do método Média das Frequências.	51
Figura 33 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal VPI calculada por meio do método Média das Frequências.	51
Figura 34 – Magnitude da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método FFT.	52
Figura 35 – Fase da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método FFT.	52
Figura 36 – Coerência da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método FFT.	53
Figura 37 – Magnitude da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Welch.	54
Figura 38 – Fase da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Welch.	54
Figura 39 – Coerência da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Welch.	54
Figura 40 – Magnitude da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Média das Frequências.	55
Figura 41 – Fase da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Média das Frequências.	55

Figura 42 – Coerência da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Média das Freqüências.....	55
Figura 43 – Magnitude da FRF entre RRI e VPI calculada por meio do método Welch.....	56
Figura 44 – Fase da FRF entre RRI e VPI calculada por meio do método Welch.	56
Figura 45 – Coerência da FRF entre RRI e VPI calculada por meio do método Welch.....	57
Figura 46 – Representação de trechos dos sinais RRI e PAS em que há uma sequência crescente válida, contendo a quantidade mínima de três pontos consecutivos que diferem entre si por um valor maior do que aquele definido como sendo o mínimo em ΔRRI_{\min} (1 ms) e ΔPAS_{\min} (0,5 mmHg). Fonte: Adaptado de [81].	62
Figura 47 – Estrutura do modelo ARX utilizada para a identificação paramétrica. Fonte: modificado de CRSIDLab [122].	67
Figura 48 – Comparação do índice RMSSD para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	73
Figura 49 - Comparação do índice HRV_{HF} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	73
Figura 50 - Comparação do índice BRS_{seq+} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	75
Figura 51 - Comparação do índice BRS_{seq-} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	76
Figura 52 - Comparação do índice BRS_{LF} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	77
Figura 53 - Comparação do índice BRS_{LF-C} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	78
Figura 54 - Comparação do índice BRS_{α} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	79
Figura 55 - Comparação do índice $BRS_{\alpha-C}$ para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	80
Figura 56 - Comparação do índice $BRS_{Sh_{LF}}$ para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	81
Figura 57 - Comparação do índice $BRS_{d_{LF}}$ para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).	82
Figura 58 – Gráficos evidenciando o comportamento correlacionado dos índices RMSSD e HRV_{HF} para cada condição de tratamento: (a) basal, (b) sham-CPAP e (c) CPAP10	84

Figura 59 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRS_{seq+} e BRS_{seq-}	87
Figura 60 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRS_{LF} e BRS_{LF-C}	88
Figura 61 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRS_{LF} e $BRSh_{LF}$	89
Figura 62 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRS_{α} e $BRS_{\alpha-C}$	90
Figura 63 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRS_{α} e $BRSh_{LF}$	91

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características clínicas da população total e estratificada em pacientes portadores de CMHNO e CMHO.	36
Tabela 2 – Resultados do índice RMSSD para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	72
Tabela 3 - Resultados do índice HRV _{HF} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	72
Tabela 4 - Resultados do índice BRSseq+ para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	74
Tabela 5 - Resultados do índice BRSseq- para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	74
Tabela 6 - Resultados do índice BRS _{LF} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	76
Tabela 7 - Resultados do índice BRS _{LF-C} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	77
Tabela 8 - Resultados do índice BRS α para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	78
Tabela 9 - Resultados do índice BRS α . _C para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	79
Tabela 10 - Resultados do índice BRSh _{LF} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	80
Tabela 11 - Resultados do índice BRSDg _{LF} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão.....	82
Tabela 12 – Coeficientes de correlação r de Pearson entre os índices BRS que produziram resultados estatisticamente significativos na diferenciação entre grupos de obstrução/condição CPAP. Os coeficientes de correlação significativos são marcados com asteriscos.	85

Lista de Siglas e Abreviaturas

ACR	Acoplamento Cardiorrespiratório
ARX	Auto Regressivo com Entrada Exógena
ASR	Arritmia Sinusal Respiratória
BRS	Sensibilidade do Barorreflexo
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CMHNO	Cardiomiopatia Hipertrófica Não-Obstrutiva
CMHO	Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
ECG	Eletrocardiograma
FFT	Transformada Rápida de Fourier
HF	Alta Frequência
LF	Baixa Frequência
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RRI	Intervalo R-R
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VPI	Volume Pulmonar Instantâneo
VSVE	Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

1. INTRODUÇÃO

1.1. Justificativa

A obtenção e análise de indicadores que permitam avaliar o funcionamento do sistema nervoso autônomo, como é o caso da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), sensibilidade do barorreflexo (BRS) e acoplamento cardiorrespiratório (ACR), é de grande valia no estudo de diversas doenças, de suas implicações fisiológicas e de maneira geral, na ampliação do entendimento dos mecanismos de controle neural do sistema nervoso autônomo (SNA) [1,2,3,4].

A obtenção de marcadores quantitativos da função autônoma é importante na avaliação de métodos de tratamento de doenças que de alguma forma afetam o SNA, por permitir comparar os índices obtidos prévia e posteriormente a determinado tratamento para verificar sua efetividade na melhoria do controle autônomo. Por exemplo, Buch et al. avaliaram o efeito do tratamento com nitroglicerina para pacientes com insuficiência cardíaca crônica por meio dos índices de VFC [5]; Lefrandt et al. [6] avaliaram os efeitos de determinadas classes de drogas no tratamento da hipertensão por meio da análise de índices BRS e Hempel et al. [7] avaliaram os efeitos que algumas drogas utilizadas no tratamento de pacientes com esquizofrenia produzem nos índices de VFC.

Outra utilidade importante desses marcadores é o acompanhamento da evolução de doenças [8,9,10] e a estratificação de risco de desenvolvimento de alguns tipos de complicações fisiológicas, como, por exemplo, infarto do miocárdio [11,12,13].

Os índices obtidos neste estudo são baseados em técnicas que utilizam apenas as oscilações espontâneas observadas nos sinais fisiológicos [14,15,16], sem necessidade da utilização de drogas, por exemplo. Antes do desenvolvimento dessas técnicas, a avaliação do estado de funcionamento do SNA era feita apenas de maneira qualitativa ou de maneira invasiva [4]. Dessa forma, fica clara a importância da aplicação desse tipo de técnica e de seu aperfeiçoamento.

Neste trabalho, os índices de VFC, BRS e ACR são obtidos por meio da aplicação de vários métodos distintos de processamento em sinais de eletrocardiograma (ECG), pressão arterial (PA) e respiração. Os índices do sistema nervoso autônomo gerados por cada um dos métodos são comparados estatisticamente para avaliar se são capazes de diferenciar os grupos

analisados, refletindo as mudanças ocorridas no SNA devido ao uso de alguma terapia ou devido ao tipo de doença que o paciente apresenta. Para que os índices possam vir a ser de fato utilizados na prática clínica, é fundamental que seus resultados sejam satisfatoriamente confiáveis e capazes de perceber alterações sutis no funcionamento do SNA. Por esse motivo, os resultados dos métodos aplicados neste estudo são comparados.

Os dados utilizados neste estudo foram gentilmente cedidos pelo professor Geraldo Lorenzi Filho, diretor do Laboratório do Sono do Instituto do Coração (InCor) da Universidade de São Paulo (USP) e são referentes a pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Há diversas evidências de anormalidades no controle autônomo do sistema cardiovascular de pacientes que possuem CMH [17,18,19,20], portanto os índices que refletem a atividade do SNA irão apresentar alterações nesses pacientes e podem ser utilizados como uma forma de avaliar sua condição.

A prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes com CMH é muito alta [19,21]. O padrão-ouro no tratamento da AOS é a terapia CPAP, que além de melhorar diretamente o prognóstico da doença, também promove melhorias no prognóstico de possíveis doenças do sistema cardiovascular e reduz a probabilidade da ocorrência de eventos cardiovasculares [22,23,24].

Entretanto, não é claro o efeito que a terapia CPAP possui especificamente sobre a condição de pacientes com CMH. Portanto, o efeito e a segurança da aplicação dessa terapia para tratar a AOS em pacientes com CMH ainda precisa ser avaliada, apesar da existência de indicações de que os efeitos produzidos são de fato positivos [25]. Assim, os marcadores da atividade do SNA podem ser utilizados como uma maneira de avaliar a efetividade do tratamento CPAP no caso da CMH.

1.2. Objetivos

Este trabalho tem por objetivo principal a obtenção de índices que sirvam como marcadores quantitativos da função de regulação promovida pelo sistema nervoso autônomo, permitindo assim avaliar objetivamente o seu estado de funcionamento. A importância dessa avaliação reside no fato de que o conhecimento sobre a atividade autônoma fornece informações não

apenas sobre mecanismos fisiológicos do corpo humano, mas também sobre o estado clínico do indivíduo sendo estudado.

Os marcadores a serem obtidos são a variabilidade da frequência cardíaca, sensibilidade do barorreflexo e acoplamento cardiorrespiratório. Diversos métodos são aplicados no cálculo dos índices, com o objetivo de encontrar aqueles que fornecem uma descrição mais precisa do estado clínico em que se encontram os indivíduos.

O trabalho tem também por objetivo avaliar a eficácia e segurança da aplicação da terapia CPAP em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica em seus diferentes graus de obstrução com base na observação dos índices autonômicos obtidos.

Por fim, deseja-se comparar os índices entre si para verificar quais deles fornecem informações semelhantes, podendo ser utilizados como substitutos uns dos outros ou como estimadores uns dos outros.

1.3. Contribuições do Trabalho

A principal contribuição deste trabalho é a compilação, descrição e implementação dos principais métodos descritos na literatura para o cálculo de índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), sensibilidade do barorreflexo (BRS) e acoplamento cardiorrespiratório (ACR).

Adicionalmente, a comparação realizada entre os resultados produzidos pelos diversos métodos de cálculo dos índices é especialmente informativa, uma vez que pode servir como auxílio para a escolha de determinado índice em outros estudos.

Uma outra contribuição deste trabalho é a avaliação dos efeitos provocados pela aplicação da terapia CPAP aguda nos índices de VFC e BRS de pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), o que pode ser utilizado como uma maneira de análise da efetividade da terapia neste caso específico.

1.4. Organização

O primeiro capítulo deste trabalho introduz o tema em estudo de forma geral, apresentando sua justificativa, objetivos e contribuições.

No segundo capítulo, são apresentados os fundamentos teóricos que norteiam o trabalho desenvolvido. Esses fundamentos estão divididos entre os aspectos fisiológicos e os aspectos mais intimamente ligados à engenharia, de modo a facilitar o entendimento dos diversos conceitos envolvidos.

A metodologia empregada é detalhada no terceiro capítulo, que traz as informações relativas tanto ao processamento dos sinais utilizados quanto à definição dos métodos de cálculo dos diferentes índices autonômicos obtidos e de sua análise estatística, além de também detalhar a base de dados utilizada.

O quarto capítulo apresenta, por meio de tabelas e gráficos, os resultados obtidos para os índices calculados e os resultados da análise estatística realizada para verificar a sensibilidade dos índices em diferenciar os grupos de pacientes de acordo com o grau de obstrução de sua doença e de acordo com a condição CPAP a que foram submetidos. Os resultados das comparações realizadas entre os índices, o que foi feito por meio de testes de correlação e gráficos de Bland-Altman, são também apresentados no quarto capítulo.

A discussão e interpretação dos resultados é realizada no quinto capítulo, considerando tanto os fatores relacionados aos aspectos técnicos dos métodos de cálculo dos índices autonômicos, como também as implicações fisiológicas desses resultados. Por fim, o sexto capítulo traz as conclusões do trabalho, indicando as limitações encontradas no desenvolvimento deste estudo e também as possibilidades de realização de estudos futuros baseados nessas conclusões.

2. EMBASAMENTO TEÓRICO

2.1. Aspectos Fisiológicos

Nesta seção serão brevemente apresentados os principais aspectos fisiológicos envolvidos no estudo, com o objetivo de facilitar sua compreensão.

2.1.1. Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) é parte integrante do sistema nervoso periférico, sendo o responsável pelos controles involuntários de funções internas do corpo, como respiração, batimentos cardíacos, regulação de pressão sanguínea, entre outros [26,27].

O SNA também é o responsável pela resposta do corpo a estímulos externos. Portanto, pode-se citar como exemplos de atuação do SNA as reações involuntárias apresentadas pelo corpo humano como resposta a estímulos externos [28]: dilatação das pupilas em função do aumento da intensidade de luz, eliminação de suor devido ao aumento da temperatura ou aumento da pressão arterial como resultado da prática de atividade física.

Dessa forma, pode-se afirmar que o SNA é um sistema altamente adaptável, sempre atuando de forma a manter a homeostase, um estado de equilíbrio relativamente estável entre as variáveis fisiológicas, em que as condições internas do corpo permaneçam relativamente constantes [29].

O SNA é dividido em dois ramos, como ilustra a Figura 1: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático (ou vagal). Essa divisão baseia-se em características anatômicas, mas também, e principalmente, em características funcionais. De modo geral, as duas partes possuem, normalmente, funcionamento antagônico [27]. Isso é evidenciado pelos exemplos trazidos na Figura 1, em que pode ser visto que o sistema simpático relaxa os brônquios, dilata as pupilas e inibe a salivação, enquanto o sistema parassimpático, de forma oposta, contrai os brônquios, contrai as pupilas e estimula a salivação.

Assim, cada um dos ramos trabalha de maneira a atender às diferentes necessidades do organismo nas mais diversas situações, respondendo, de forma proporcional, a estímulos internos e externos, buscando a homeostase [30].

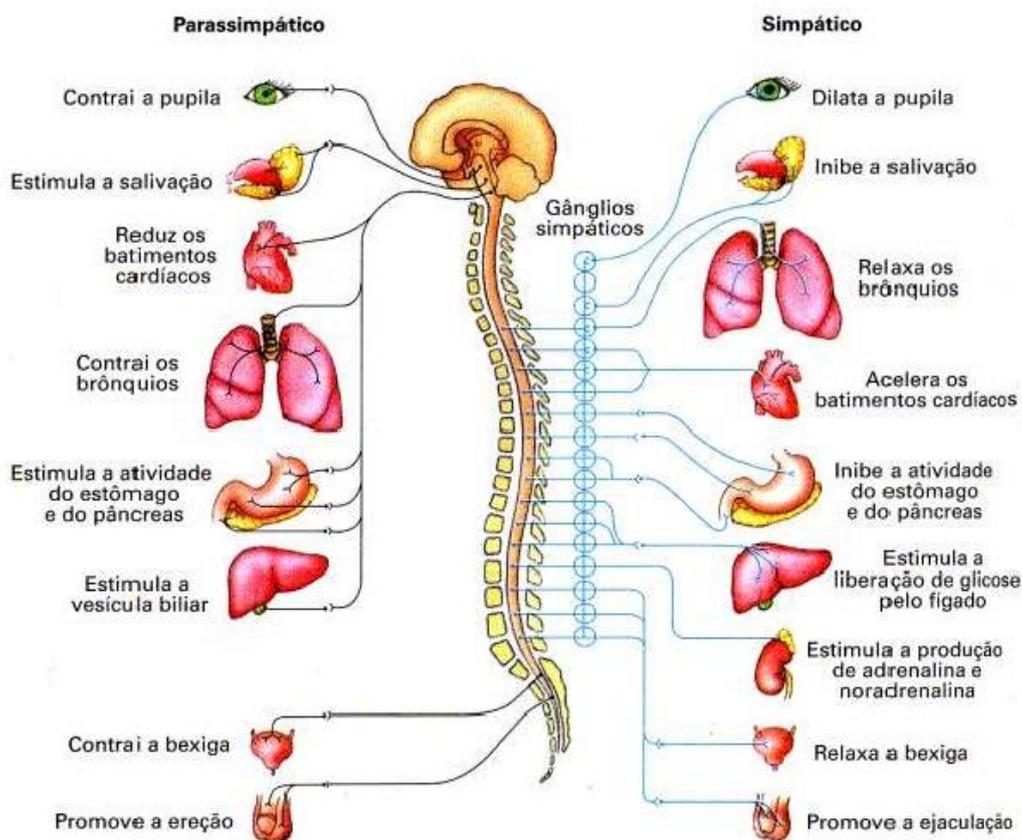


Figura 1 - Sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático. Fonte: <<http://www.afh.bio.br/nervoso/nervoso4.asp>>. Acesso em 20/10/2016.]

De forma geral, o sistema nervoso parassimpático, ou vagal, é o responsável por ações de relaxamento, promovendo, por exemplo, a redução da frequência cardíaca e diminuição da pressão sanguínea. Já o sistema nervoso simpático atua em situações que envolvem, de alguma forma, disponibilização de energia. Ele é o responsável por acelerar batimentos cardíacos, aumentar a pressão sanguínea, aumentar a concentração de açúcar no sangue, possibilitando ao corpo reagir a situações de estresse [31].

Em condições de homeostase, as atividades promovidas pelos dois ramos do SNA são equilibradas, no sentido de não haver a atuação exacerbada e contínua de um dos ramos em detrimento do outro. Quando esse equilíbrio não ocorre, uma série de complicações fisiológicas podem surgir, assim como a existência de determinadas disfunções fisiológicas também pode promover o desequilíbrio entre a atividade dos ramos do SNA [32,33,34,30].

Exemplos disso são o aumento da atividade simpática, acompanhado ou não da diminuição da atividade vagal, observado em indivíduos portadores de apneia obstrutiva do sono, mesmo quando acordados [33], em indivíduos que possuem diabetes tipo 2 [35] ou doenças renais [36] e em indivíduos que passaram por privação de sono, mesmo que por períodos inferiores a uma semana [37]. Há também evidência do aumento da atividade do ramo simpático/diminuição da atividade vagal em crianças e adolescentes obesos [38,39].

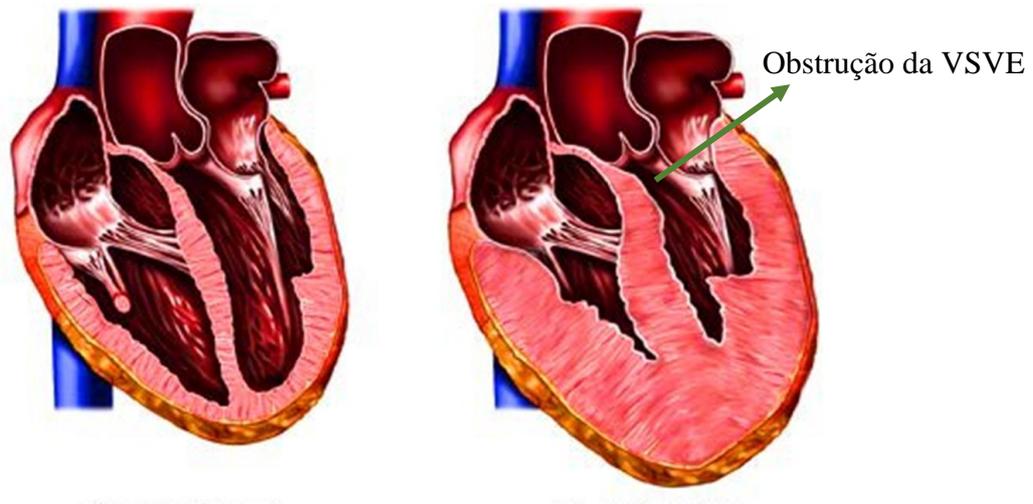
2.1.2. Cardiomiopatia Hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é descrita como uma das doenças genéticas cardíacas mais comuns, sendo a sua prevalência de aproximadamente 0,2% e a causa mais comum de morte súbita em jovens [40,41].

A principal expressão fenotípica dessa doença é a hipertrofia do miocárdio, com ou sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) [40]. O nível de obstrução tem grande importância clínica, uma vez que é a principal causa de sintomas e um preditor relevante de prognóstico para os pacientes portadores de CMH [40,42].

A Figura 2 ilustra a hipertrofia do miocárdio causada pela CMH, comparando a anatomia em corte transversal de um coração normal àquela do coração de um indivíduo portador de CMH. Pode-se observar que há um aumento expressivo no tamanho do miocárdio de um indivíduo com CMH em relação ao de um indivíduo saudável.

É possível também observar na ilustração o efeito de obstrução da VSVE causado pela hipertrofia, evidenciado pela redução da seção transversal da VSVE em decorrência do crescimento excessivo do tecido muscular que a circunda.



Coração normal (corte transversal)

Cardiomiopatia hipertrófica

Figura 2 – Ilustração da hipertrofia do miocárdio e consequente obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) decorrentes da cardiomiopatia hipertrófica. São evidenciadas a redução da capacidade volumétrica dos ventrículos e redução do diâmetro da VSVE, presente na variante obstrutiva da doença. Fonte: Adaptado de < <http://asdoencascardiacas.blogspot.com/2012/11/miocardiomatia-hipertrofica.html>>. Acesso em 13/12/2016.

O gradiente de pressão medido na VSVE foi utilizado por Nerbass [25] como critério de classificação do tipo de obstrução da doença. Em sua tese, Nerbass [25] utilizou o exame de ecocardiografia transtorácica para determinar características anatômicas e físicas do coração dos pacientes, incluindo o gradiente de pressão na VSVE. Quando esse valor se encontrava superior a 30 mmHg, a doença foi classificada como CMH obstrutiva (CMHO). E quando esse mesmo valor estava abaixo do limite de 30 mmHg, classificou-se a doença como CMH não-obstrutiva (CMHNO). Assim, quanto maior for o gradiente de pressão na VSVE, pior é o prognóstico da doença e mais o paciente tende a sentir sintomas [25].

2.1.3. Apneia Obstrutiva do Sono

Um evento de apneia obstrutiva do sono (AOS) é definido como a cessação total ou quase total do fluxo respiratório de um indivíduo com duração de 10 a mais segundos, associada à queda da saturação de oxigênio e despertares frequentes [22,43]. Assim, um evento de apneia deve apresentar uma redução no fluxo de ar superior a 90% de seu valor basal [43].

Já a hipopneia é um distúrbio respiratório que não atende os critérios de definição de apneia, tendo seus eventos definidos por reduções no fluxo de ar que variam de 50% a 90% de seu valor basal [43], mas ainda produz resultados indesejados, como os despertares [22]. Apesar disso, suas consequências fisiológicas ao longo prazo são as mesmas observadas para a apneia, como

aumento da atividade simpática, aumento do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares e aumento da resistência à insulina [22,25].

Sinais e sintomas de apneia obstrutiva do sono podem incluir ronco, excessiva sonolência durante o dia, atividade muscular anormal durante o sono, obesidade, pressão alta, performance intelectual prejudicada, dores de cabeça e impotência sexual [22].

Diferentes estudos mostram associações da CMH com a AOS [19,44,45,46]. Evidências indicam que a prevalência de AOS em indivíduos com CMH varia de 32% a 71% [21,47,19,46]. Além disso, a AOS está associada com alargamento da aorta e de átrio esquerdo [45,48]. Sabe-se também que a AOS promove a ativação do ramo simpático do SNA, decorrente da hipóxia e dos frequentes despertares que ocorrem durante o sono, o que por sua vez contribui para uma pressão sanguínea mais elevada durante o dia [25,33,49,50].

Adicionalmente, a condição de obstrução da VSVE, presente em alguns pacientes portadores de CMH, é agravada pela constante estimulação simpática promovida pela AOS [45,50]. Portanto, o prognóstico da CMH é fortemente impactado de maneira negativa pela ocorrência concomitante da AOS [19,45].

2.1.4. CPAP

CPAP, do inglês *continuous positive airway pressure*, ou pressão contínua positiva nas vias aéreas, é descrito como o padrão-ouro no tratamento da AOS, sendo responsável por melhorias a longo prazo na qualidade de vida de pessoas com graus moderados e severos de AOS [25,51].

O dispositivo utilizado na terapia foi inicialmente descrito por Sullivan et al. [52] e consiste de uma fonte de ar pressurizado que permite o controle do nível de pressão, uma máscara acoplada às vias respiratórias do paciente e uma linha de comunicação entre a fonte de ar e a máscara.

A terapia CPAP também tem implicações no sistema cardiovascular. Estudos já apontaram a ocorrência de um número menor de eventos cardiovasculares em pacientes que utilizam a terapia CPAP quando comparado àqueles que não a utilizam [24,53]. Além disso, o tratamento já mostrou ser capaz de melhorar a respiração durante o sono, a concentração, as funções neurocognitivas e até mesmo o humor de pacientes que o utilizam [53].

Entretanto, o uso agudo de CPAP afeta as condições de enchimento cardíaco e a função cardíaca, o que poderia piorar a obstrução da VSVE nos pacientes com CMHO [4]. Portanto, a

segurança da aplicação da terapia CPAP para o tratamento da AOS em indivíduos com CMH ainda não é clara e bem definida [19,21,25].

2.1.5. Sistema Cardiorrespiratório

O sistema cardiorrespiratório tem como principais funções trazer o oxigênio para o corpo e transportá-lo eficientemente até todas as células [54]. Assim, ele pode ser entendido como o acoplamento de dois sistemas: o respiratório, responsável pelas trocas gasosas, provendo oxigênio e retirando o gás carbônico do sangue; e o cardiovascular, responsável pelo transporte do sangue [55]. Portanto, pode-se dizer que o objetivo geral da unidade cardiorrespiratória é manter a homeostase em relação às concentrações de oxigênio e gás carbônico no organismo.

O coração é considerado o centro do sistema cardiorrespiratório, funcionando como uma bomba de fluxo para o sistema de transporte sanguíneo, uma vez que ele é um órgão oco, capaz de se contrair e relaxar alternadamente, impulsionando assim o sangue que passa por ele [26]. A circulação sanguínea é dividida em dois principais circuitos: o pulmonar, constituído pelos vasos sanguíneos que levam o sangue dos pulmões e para os pulmões e o sistêmico, formado pelos vasos que levam o sangue para todos os tecidos do corpo e o trazem novamente para o coração [27]. Uma representação da circulação sanguínea é apresentada na Figura 3.

Anatomicamente, o coração é dividido em quatro câmaras: os átrios direito e esquerdo, que recebem o sangue retornando, respectivamente, das circulações sistêmica e pulmonar e os ventrículos direito e esquerdo, que bombeiam o sangue, respectivamente, para as circulações pulmonar e sistêmica [27,26].

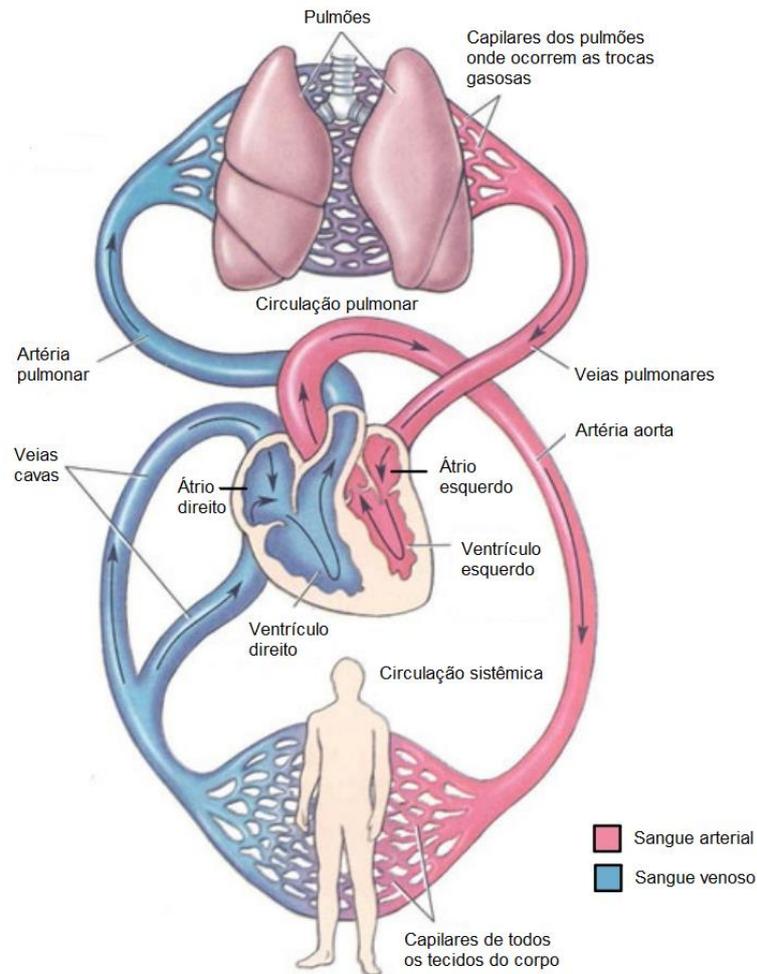


Figura 3 – Representação da circulação sanguínea considerando as circulações sistêmica e pulmonar. Fonte: Adaptado de <[http://www.fisiotic.org/essawiki/images/0/0c/Circulação_sanguínea.jpg](http://www.fisiotic.org/essawiki/images/0/0c/Circula%C3%A7%C3%A3o_sangu%C3%ADnea.jpg)>. Acesso em 09/12/2016.

Os eventos que levam ao bombeamento sanguíneo produzido pelo coração são desencadeados pela ação do SNA, que controla a geração de impulsos elétricos no nó sinoatrial. Esses impulsos promovem a contração do músculo cardíaco, controlando, conseqüentemente, a frequência cardíaca. Por esse motivo, o nó sinoatrial é considerado o marca-passo natural do coração [26,27].

Entretanto, além do nó sinoatrial, existem outras estruturas no coração que pertencem ao seu sistema de condução elétrica. As mais importantes são o nó atrioventricular, o feixe de His e as fibras de Purkinje [56], que podem ser vistas na ilustração presente na Figura 4. Essas estruturas possuem células com capacidade de gerar impulsos elétricos independentes, servindo como uma espécie de marca-passo de segurança e que, portanto, não são controladas diretamente pela ação do SNA. Em condições fisiológicas normais, a ação automática independente desses marca-passos secundários é suprimida pela ação do nó sinoatrial [56]. Porém, em certas

condições, principalmente quando um indivíduo apresenta disfunções cardiovasculares, há a ocorrência de batimentos cardíacos não controlados diretamente pelo SNA.

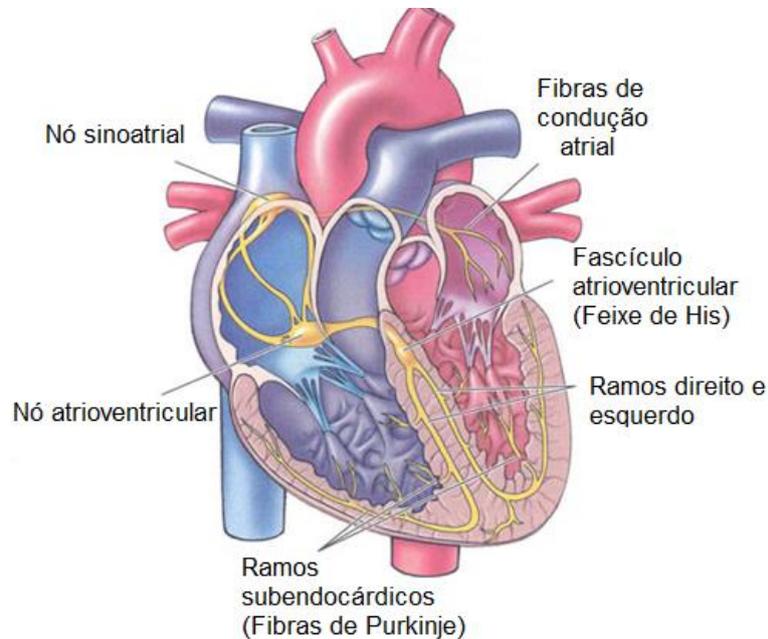


Figura 4 – Estrutura de condução elétrica do coração. Fonte: <<http://www.misodor.com/CORACAO.php>>. Acesso em 09/12/2016.

Os batimentos cardíacos provenientes da ação de impulsos elétricos não provenientes do nó sinoatrial são denominados batimentos ectópicos, ou extra-sístoles. No presente estudo, deseja-se estudar as oscilações espontâneas presentes na taxa de batimento cardíaco, como uma forma de avaliar a atuação de controle promovida pelos sistemas simpático e parassimpático. Neste sentido, a presença de batimentos ectópicos exerce uma influência altamente indesejada, por constituírem oscilações no sinal, mas não produzidas pelo SNA. Portanto, esse tipo de batimento cardíaco e sua influência em outros sinais são sempre retirados utilizando as técnicas que serão descritas, como sugerido pela Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, em seu artigo que visa padronizar metodologias para o estudo da VFC [1], bem como por Clifford [57] e Kuusela [58].

2.1.6. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é um sinal que representa a variação do potencial elétrico, entre pontos pré-definidos da superfície corporal, que ocorre ao longo do ciclo cardíaco [59]. Esse sinal reflete, portanto, as variações de tensão existentes nas células do miocárdio durante a despolarização e repolarização de suas membranas, o que ocorre a cada ciclo de batimento cardíaco [59,26]. O ECG é considerado o principal método para realização de diagnósticos cardiovasculares e também uma ferramenta muito importante na prática clínica em geral [60].

A Figura 5 traz a representação de um sinal de eletrocardiograma, explicitando as ondas que o compõe e a que fase do ciclo cardíaco cada uma das ondas corresponde. Como pode ser visto, durante a ativação dos átrios é o momento onde ocorre a despolarização atrial e o consequente surgimento da variação de tensão representada pela onda P. Após isso, ocorre a despolarização ventricular e o surgimento do complexo QRS, que neste trabalho é a fase de maior interesse. Ao final do ciclo, ocorre a repolarização ventricular, com o surgimento da onda T [56,30].

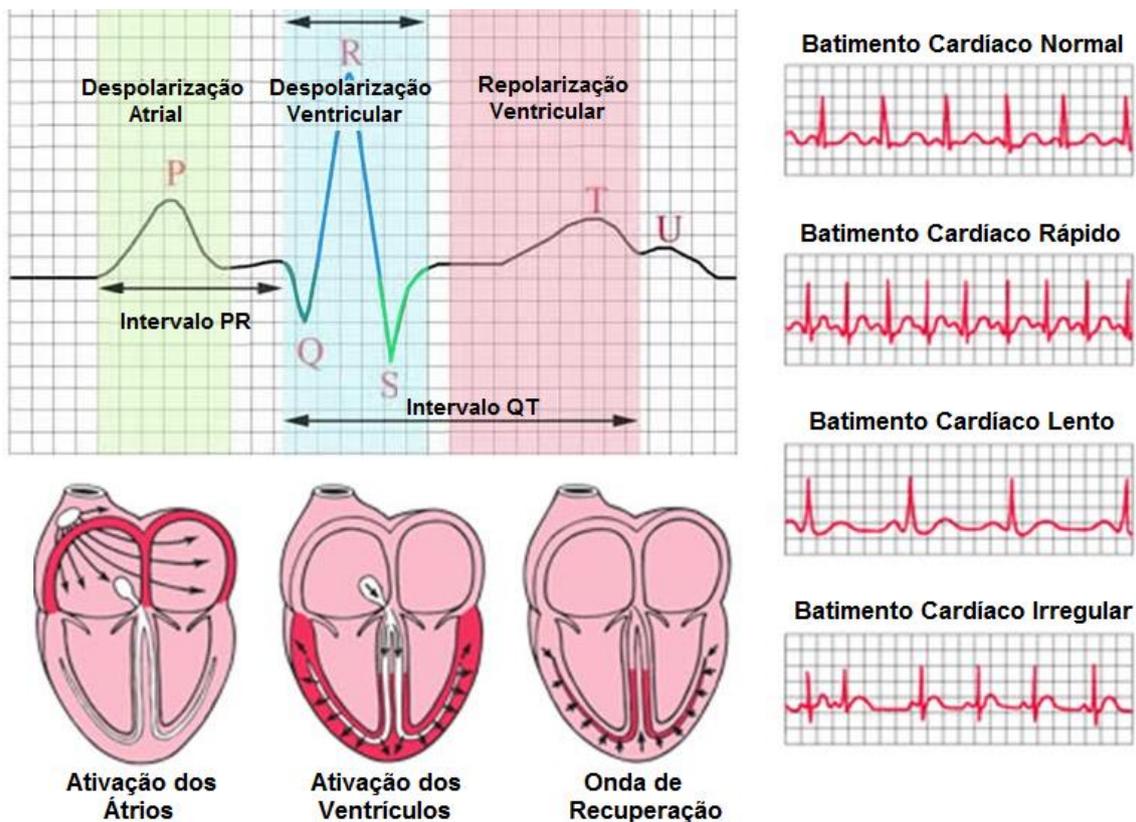


Figura 5 – Representação de um sinal de eletrocardiograma com indicação das ondas que o compõe e a que fase do ciclo cardíaco elas são correspondentes. À direita, há a representação do eletrocardiograma em quatro condições distintas: batimentos cardíacos normais, rápidos, lentos e irregulares. Fonte: Adaptado de <<http://www.ivline.org/2010/05/quick-guide-to-ecg.html>>. Acesso em 13/12/2016.

A Figura 5 também apresenta representações de sinais de ECG em quatro condições rítmicas distintas: batimento cardíaco normal, rápido, lento e irregular. Como pode ser visto, essas variações no ritmo cardíaco são claramente observadas com base no espaçamento entre dois complexos QRS consecutivos, mais especificamente, entre duas ondas R consecutivas. Isso se deve ao fato da onda R ser a mais proeminente, o que facilita tanto a sua observação quanto a sua detecção automática. Dessa maneira, os intervalos existentes entre as ondas R, ou intervalo R-R (RRI), são amplamente utilizados como parâmetros para indicação do ritmo cardíaco e de sua variação [61,57,15,58].

A Figura 6 apresenta, como um exemplo, um sinal de ECG real de um dos indivíduos estudados neste trabalho. É possível observar a marcação dos pontos máximos das ondas R bem como a duração dos intervalos R-R, dada em milissegundos. A forma de onda aqui observada não corresponde exatamente àquela apresentada na Figura 5, que é apenas uma representação didática. A forma de onda do ECG, além de depender da derivação utilizada na aquisição do sinal, varia significativamente de indivíduo para indivíduo e também varia como resultado de condições fisiológicas anormais, como é o caso dos indivíduos estudados neste trabalho.

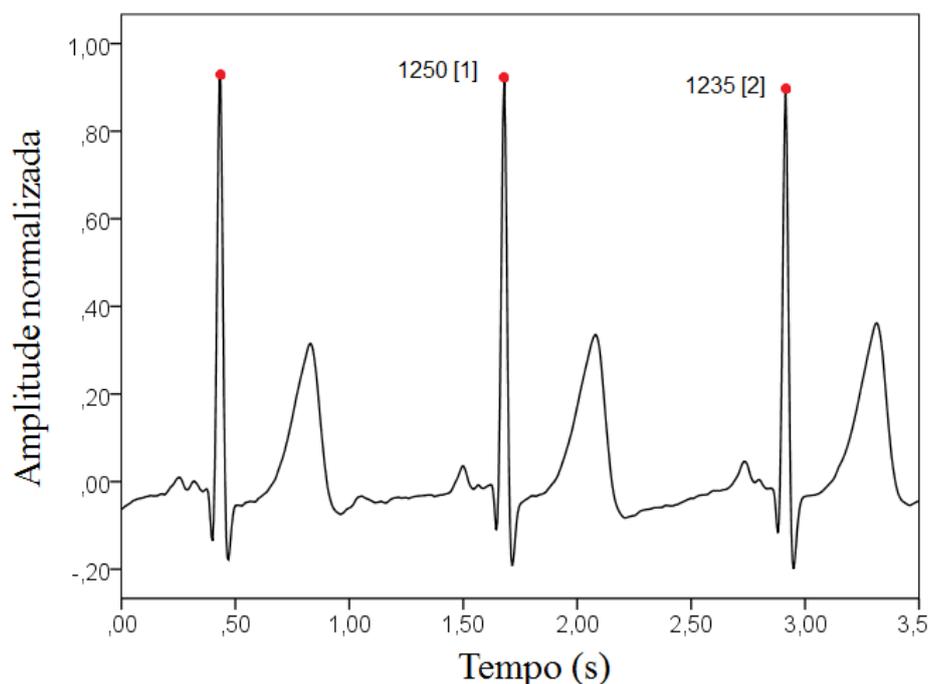


Figura 6 – Exemplo de um sinal de ECG real utilizado neste estudo, com a evidência dos picos das ondas R e dos valores referentes aos intervalos R-R. A amplitude do sinal é dada em unidades normalizadas.

2.1.7. Pressão Arterial

A pressão arterial (PA) é uma medida que depende diretamente de dois fatores: a complacência das artérias elásticas próximas ao coração, ou seja, o quanto essas artérias são capazes de se distender e o volume de sangue que é forçado a entrar nessas artérias em dado instante de tempo [27]. Dessa maneira, torna-se fácil entender a natureza pulsátil da pressão sanguínea, que acompanha a movimentação elástica das artérias, aumentando e diminuindo ao longo de um formato de onda específico. A Figura 7 apresenta uma ilustração do formato de onda da pressão arterial ao longo do tempo.

Naturalmente, essas variações na pressão sanguínea seguem o ciclo cardíaco. Assim, quando ocorre a contração do ventrículo esquerdo, ou sístole, e o sangue é expelido em direção à aorta, a pressão atinge o seu máximo, que recebe o nome de pressão arterial sistólica (PAS) e em um indivíduo adulto saudável tem valor em torno de 120 mmHg [26,27], como pode ser visto na Figura 7.

Quando a diástole é iniciada, o ventrículo se relaxa e a válvula aórtica se fecha, impedindo que o sangue contido na aorta volte ao coração [29]. O fechamento da válvula aórtica causa um distúrbio na pressão, que é percebido na forma de onda por meio do ponto denominado nó dicrótico [62], também visto na Figura 7. Assim, a pressão arterial cai continuamente até o fim da diástole, quando o seu valor mínimo, denominado pressão arterial diastólica (PAD), é atingido [27].

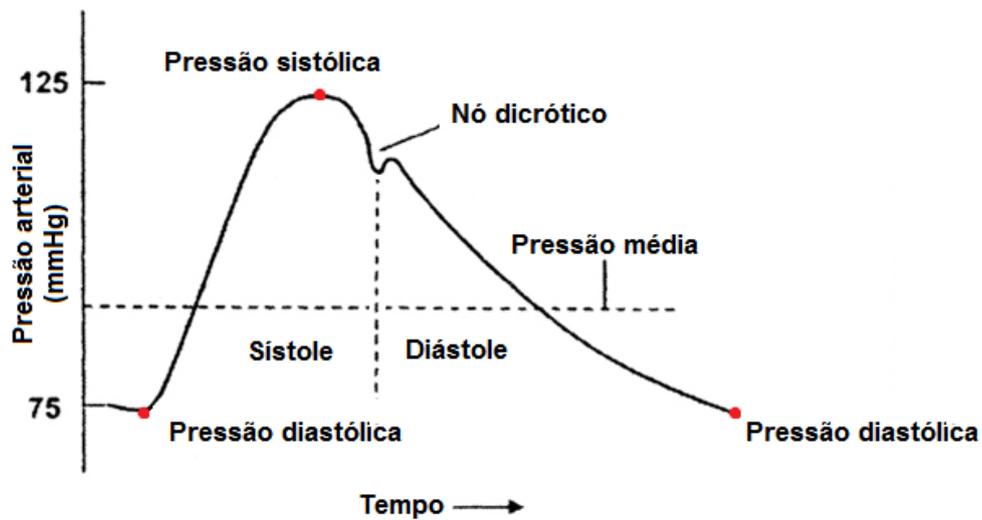


Figura 7 – Ilustração da forma de onda da pressão arterial de um adulto saudável ao longo do tempo no ciclo cardíaco. Fonte: Adaptado de < <https://people.ece.cornell.edu/land/courses/ece1810/labs/f2011/lab7.html>>. Acesso em 13/12/2016.

A Figura 8 apresenta um exemplo de um sinal real de PA de um dos indivíduos estudados neste trabalho. É possível observar, por meio das marcações em vermelho, os pontos correspondentes à PAS, em que a PA atinge seu valor máximo, e os pontos correspondentes à PAD, em que a PA atinge seu valor mínimo, a cada batimento cardíaco.

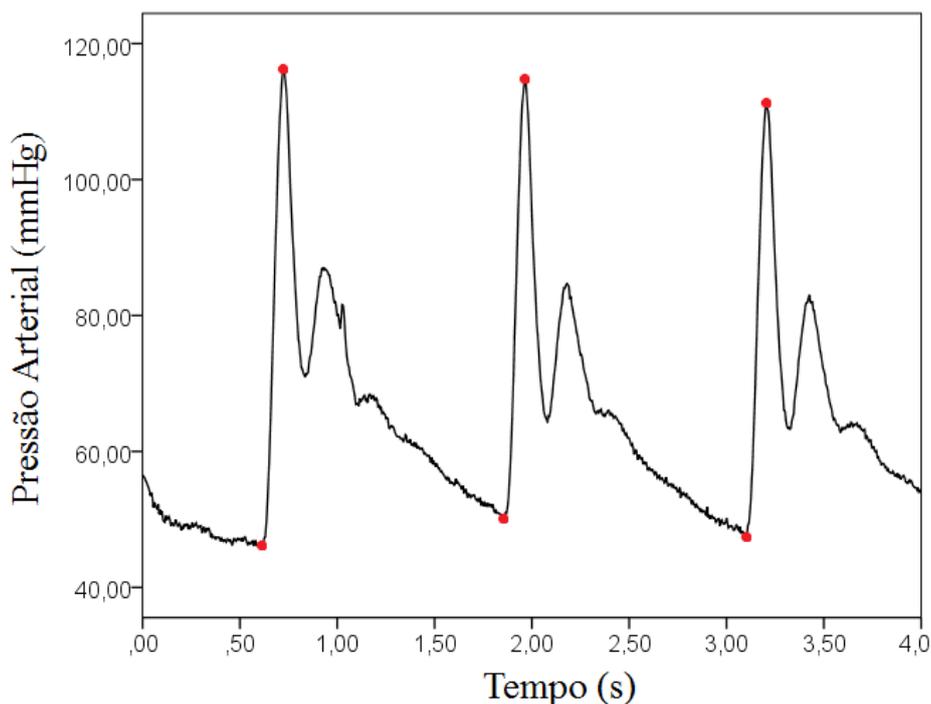


Figura 8 – Exemplo de um sinal de pressão arterial real utilizado neste estudo, com a evidência dos pontos de pressão arterial sistólica (valores máximos) e diastólica (valores mínimos).

2.1.8. Fluxo de Ar

Os sinais relativos à respiração disponíveis no estudo são sinais de fluxo de ar, em litros por segundo. Entretanto, o sinal que se deseja obter é um sinal de volume pulmonar instantâneo (VPI), que possui significado fisiológico mais bem descrito e uma forma de onda que permite visualizar mais claramente parâmetros que se relacionam diretamente com as características do sistema respiratório do indivíduo em questão. O sinal VPI é obtido a partir do sinal de fluxo de ar por meio de uma integração numérica, descrita no capítulo 3.

A Figura 9 ilustra um sinal de VPI em valores absolutos, indicando os volumes e capacidades pulmonares de significado fisiológico descrito. O volume corrente é o de maior interesse para este estudo, uma vez que ele representa a quantidade de ar inalada ou exalada a cada respiração em condição de repouso [27,26], o que foi medido nos indivíduos que forneceram seus dados para este estudo. Como pode ser visto, o volume corrente é da ordem de 0,5 litros, tanto para homens quanto para mulheres adultas e em condições normais [27]. A oscilação de maior amplitude presente na figura representa uma inspiração forçada.

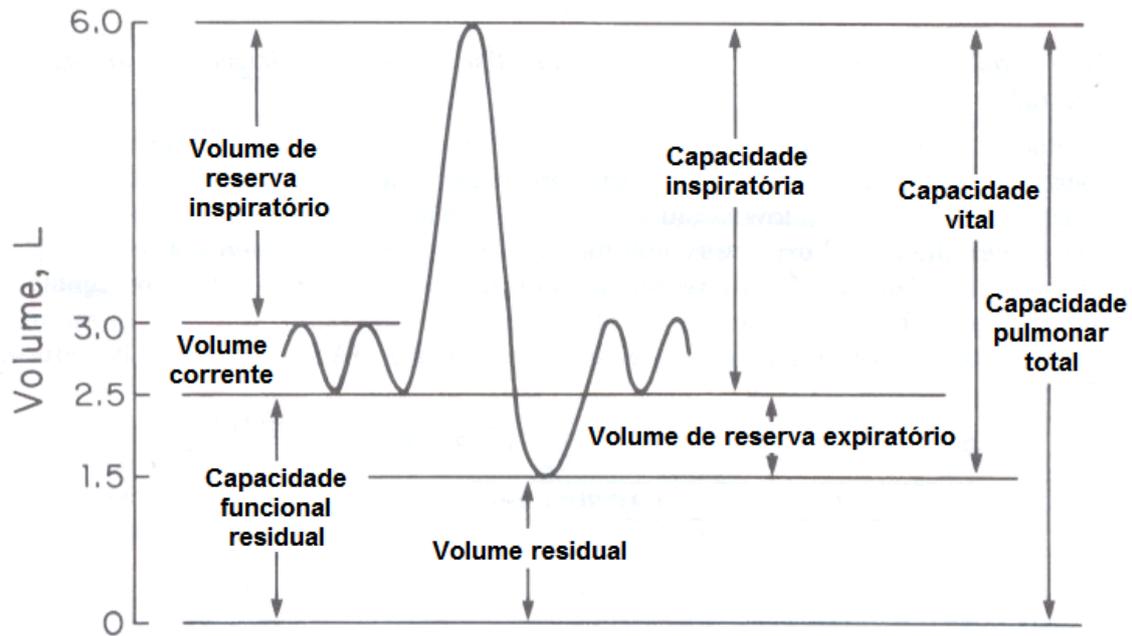


Figura 9 – Representação didática dos volumes e capacidades pulmonares em um adulto saudável. Fonte: Adaptado de < http://www.durangoperformancecenter.com/userfiles/spirometry_diagram1.gif>. Acesso em 13/12/2016.

É possível observar também a existência de um volume residual, que é a quantidade de ar que resta nos pulmões após uma exalação forçada [27]. Como o interesse deste trabalho concentra-se apenas nas oscilações espontâneas observadas nos sinais fisiológicos, esse volume residual não é considerado nos sinais de VPI. O volume de reserva inspiratório e o volume de reserva expiratório representam a quantidade de ar que pode ser, respectivamente, inalada ou exalada de forma forçada após uma inspiração/expiração normal de volume corrente [27].

A Figura 10 apresenta um trecho de um sinal de VPI real referente a um paciente submetido ao uso de CPAP com uma pressão igual a 10 mmH₂O. No sinal real, da forma como utilizado neste trabalho, o volume pulmonar não é considerado de forma absoluta, ou seja, considera-se apenas o volume de ar que entrou/saiu dos pulmões em uma inspiração/expiração, e não o volume que de fato está presente no interior dos pulmões. Dessa forma, é possível desconsiderar o volume residual.

Em alguns trechos dos sinais de VPI reais utilizados, podem ser observados picos maiores, que representam justamente uma inspiração ou expiração forçada, como pode ser observado na representação do sinal VPI trazida na Figura 9 e também no sinal real mostrado na Figura 10. Os demais volumes e capacidades apresentados na Figura 9 não possuem relevância direta para o desenvolvimento deste trabalho.

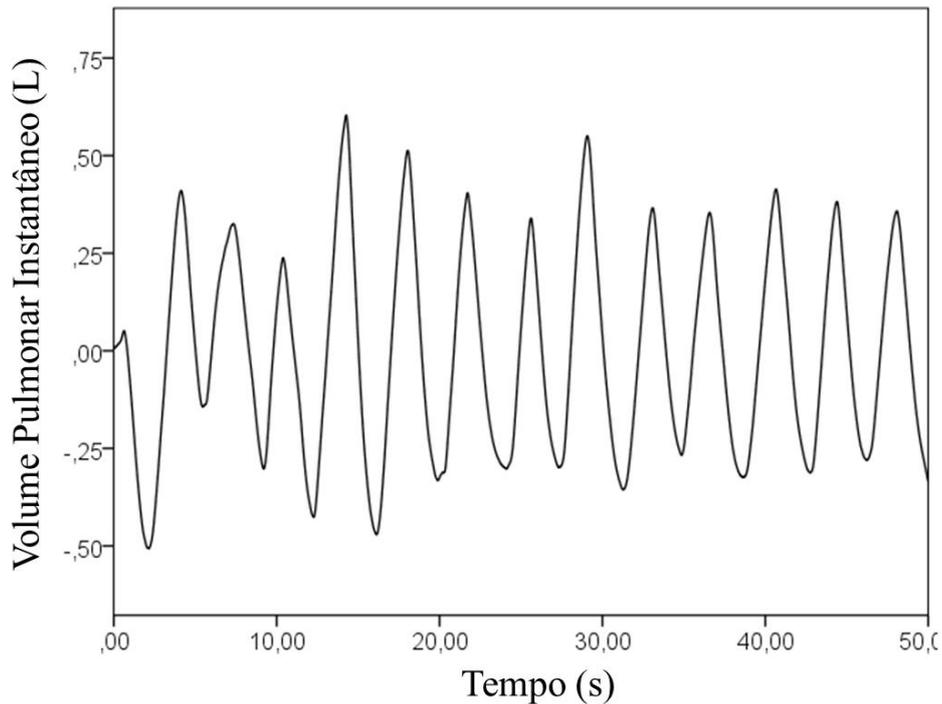


Figura 10 – Trecho de um sinal real de volume pulmonar instantâneo de um indivíduo sob a condição CPAP com pressão igual a 10 mmH₂O, desconsiderando o volume residual presente nos pulmões.

2.1.9. Variabilidade da Frequência Cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um fenômeno que pode ser descrito como as variações existentes na duração dos intervalos entre dois batimentos cardíacos consecutivos. A sua importância clínica foi descrita inicialmente por Hon e Lee [63], que notaram o fato de que sinais de stress fetal e até mesmo a morte do feto eram precedidos por alterações na duração dos intervalos entre seus batimentos cardíacos. Desde então, o interesse científico pela VFC aumentou continuamente.

Assim, a VFC representa um dos mais promissores marcadores do controle autônomo, dada a grande quantidade de evidências experimentais que mostram a forte relação existente entre sinais de aumentos na atividade simpática ou redução na atividade vagal e a propensão de um indivíduo a ter eventos de arritmias fatais e tantos outros distúrbios fisiológicos [50,1,64].

Grande parte da análise da VFC é baseada na teoria de análise de sinais lineares. Uma das premissas da teoria é a de que um sinal que seja devidamente estacionário pode ser dividido em suas componentes de frequência [57,65,66]. Assim, é possível relacionar essas componentes à

influência que os ramos simpático e parassimpático possuem na atividade do nó sinoatrial e consequentemente, no ritmo cardíaco [4,65].

Na análise típica de sinais de ECG de curta duração, que variam de 2 a 5 minutos [67,68,14,69,70], o espectro de potência é dividido em duas regiões: baixa frequência (LF: 0,04 a 0,15 Hz) e alta frequência (AF: 0,15 a 0,4 Hz) [57,58,1]. As componentes da região de muito baixas frequências (VLF: 0,03 a 0,04 Hz) não têm explicação fisiológica clara e a própria existência de algum mecanismo cardiovascular que produza essas oscilações é incerta [1]. Portanto, a utilização dessa banda de frequências no cálculo dos índices de VFC é evitada, principalmente quando se utiliza sinais de ECG de curta duração, situação na qual é impossível estimar essa medida [1,58,57].

Não há um consenso definido acerca da interpretação fisiológica da região LF, que já foi descrita tanto quanto um marcador apenas da atividade simpática quanto um marcador que reflete ao mesmo tempo as modulações simpática e vagal [1,14,34]. A interpretação mais amplamente utilizada é a de que essa banda de fato reflete a atividade dos dois ramos do sistema nervoso autônomo, com uma predominância da atividade simpática [14,71,72,73]. Já as componentes da banda HF são resultado quase exclusivo da atuação do ramo parassimpático, refletindo também os efeitos da arritmia sinusal respiratória, ou seja, a influência que a respiração exerce sobre o ritmo cardíaco [58,74,66].

A Figura 11 ilustra a representação espectral da VFC na forma de densidade espectral de potência (PSD), evidenciado a divisão entre as bandas LF e HF. Como pode ser visto, há duas curvas no gráfico. A pontilhada representa a PSD do sinal RRI de um indivíduo deitado em repouso e a tracejada representa a PSD do sinal RRI do mesmo indivíduo após ser submetido a uma inclinação determinada [75]. Após a inclinação do indivíduo, observa-se o deslocamento de potência para a banda LF, evidenciado uma resposta do sistema simpático. De forma contrária, quando o indivíduo é colocado em repouso, a potência é deslocada para a região HF, indicando uma atuação mais acentuada do sistema parassimpático.

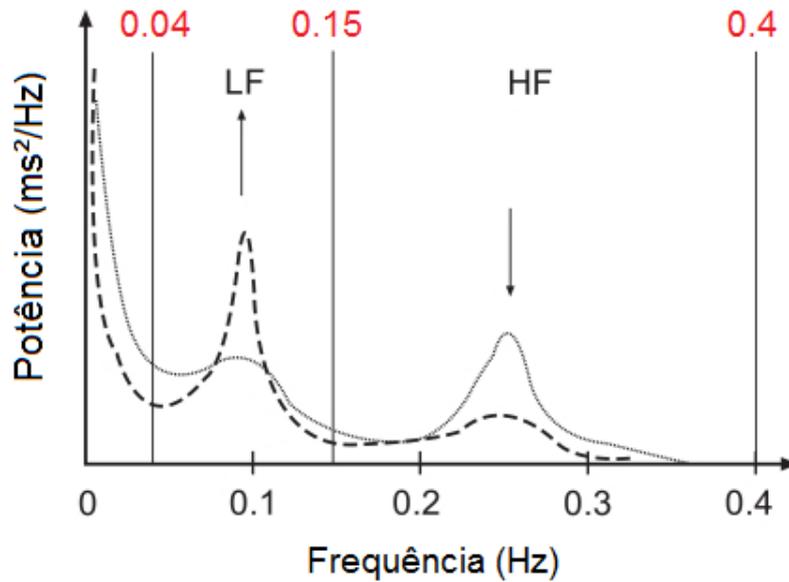


Figura 11 – Densidade espectral de potência do sinal RRI obtido a partir de um sinal ECG de curta duração. A curva pontilhada representa a densidade espectral de potência do sinal RRI de um indivíduo em repouso e a curva tracejada representa a densidade espectral de potência do sinal RRI do mesmo indivíduo após ter seu corpo submetido a uma inclinação. Fonte: [75].

A análise da VFC é uma importante ferramenta na estratificação de risco de pacientes que sofreram infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca ou mesmo acidente vascular cerebral [75,76]. Outras diversas doenças e distúrbios são estudados com a utilização da VFC, como por exemplo morte súbita, cardiomiopatias, hipertensão e diabetes [77,78,79].

2.1.10. Sensibilidade do Barorreflexo

O barorreflexo é considerado, no intervalo de segundos a minutos, o sistema de controle da pressão sanguínea. Esse sistema atua não apenas de forma a compensar rápidas mudanças de pressão, mas também para manter determinados níveis de pressão em estado estacionário [80,2,81,82].

Naturalmente, esse sistema é complexo e está sujeito às atuações dos sistemas simpático e vagal. Em uma analogia com um sistema de controle convencional, os barorreceptores, células especializadas localizadas em grandes vasos sanguíneos, principalmente na aorta e carótida, são os sensores do sistema, responsáveis por detectar variações de pressão de forma mecânica, por meio da percepção da dilatação das paredes dos vasos sanguíneos [80]. O sistema nervoso central pode ser entendido como a unidade central de processamento e especificamente o

sistema nervoso autônomo poder ser considerado um atuador, que ajusta o ritmo cardíaco [81,83].

Além disso, o barorreflexo atua como um sistema de proteção para o coração. Em situações em que a pressão sanguínea aumenta demais, o barorreflexo faz com que a atuação do sistema simpático seja reduzida, ao mesmo tempo em que aumenta a atividade vagal evitando, assim, problemas como, por exemplo, arritmias cardíacas [2].

Para determinar as relações do barorreflexo com as variações na condição fisiológica de um indivíduo, é primordial que esse mecanismo possa ser avaliado quantitativamente. Assim, a medida mais amplamente utilizada para esse fim é a sensibilidade do barorreflexo (BRS), que mensura a capacidade do barorreflexo em alterar o ritmo cardíaco em resposta a variações de pressão das mais diversas causas [81,2,84,85].

Portanto, a BRS é definida como a mudança observada nos intervalos R-R, em ms, por unidade de variação na PA, em mmHg [83,81]. Especificamente, neste trabalho considera-se o sinal PAS como a representação das variações de pressão. O objetivo da utilização de índices para a BRS é resumir todo o funcionamento do complexo sistema de controle da pressão sanguínea via barorreceptores, que ocorre em curtos intervalos de tempo, a um único número.

Dada essa definição, pode-se concluir que valores altos para a BRS significam que o sistema de controle cardiovascular reage fortemente e mais rapidamente a possíveis variações de pressão, ou seja, o sistema é mais sensível. De forma contrária, baixos valores da BRS refletem um sistema de controle pouco sensível e pouco adaptado, com uma resposta vagal prejudicada e uma atuação simpática aumentada. Logo, baixos valores de BRS estão associados a problemas fisiológicos de diversas naturezas, principalmente os cardiovasculares, o que é fruto do desequilíbrio simpato-vagal [13,86,2].

Diversos estudos já demonstraram o grande potencial da utilização de índices BRS como uma ferramenta de prognóstico de doenças cardiovasculares [87,88,81,13], o que justifica o interesse existente no desenvolvimento e aplicação de técnicas de mensuração desses índices.

2.1.11. Acoplamento Cardiorrespiratório

O controle autônomo da FC, e conseqüentemente o fenômeno da VFC, também são modulados pela respiração [89]. Essa modulação é denominada arritmia sinusal respiratória (ASR), um

fenômeno fisiológico caracterizado por oscilações observadas na frequência cardíaca que são decorrentes das atividades de inspiração e expiração, ou seja, oscilações da FC em fase com a frequência respiratória ou com a profundidade da respiração (representada pelo volume corrente) [16,3]. O que é tipicamente observado nesse fenômeno é um aumento da FC durante a fase inspiratória, devido à diminuição da atividade vagal, e uma diminuição da FC durante a fase expiratória, que se deve ao retorno da atividade vagal previamente suprimida [68,89].

Uma vez que a respiração exerce uma influência no controle autônomo da FC, é razoável supor que distúrbios no ciclo respiratório podem gerar alterações no controle autônomo do sistema cardiovascular [89]. Os índices espectrais convencionalmente utilizados para a análise do sinal RRI podem inclusive ser alterados pelos diferentes padrões de respiração apresentados pelo indivíduo [90]. Essa relação pode ser exemplificada pelas alterações percebidas no controle autônomo de indivíduos em decorrência de sua condição de portadores de apneia obstrutiva do sono [24,91,90,45].

O sistema cardiorrespiratório é um sistema em malha fechada de alta complexidade, principalmente por envolver uma grande quantidade de variáveis fisiológicas e mecanismos de controle de natureza elétrica, mecânica e química interligados. Assim, uma grande limitação da análise convencional da VFC é que esta assume que variações observadas na duração dos intervalos RR são devidas unicamente à influência do sistema autônomo cardíaco [92]. No entanto, uma série de mecanismos fisiológicos exerce grande influência no sinal RRI, o que torna a interpretação direta dos diferentes componentes espectrais do RRI mais complicada [93]. Assim, para empregar de forma mais refinada a análise da VFC no estudo do comportamento do SNA, deve-se levar em conta a múltipla relação de influências entre essas variáveis fisiológicas [94].

Para estudar o sistema sob o ponto de vista da engenharia, é então necessário utilizar um modelo que ao mesmo tempo o represente satisfatoriamente e seja suficientemente simples para permitir seu completo entendimento. Especificamente, o conjunto dos mecanismos fisiológicos responsáveis pelo fenômeno da ASR é denominado acoplamento cardiorrespiratório (ACR) neste trabalho, da forma como definida no modelo mínimo do sistema cardiorrespiratório proposto por Khoo [93].

O modelo em malha fechada desenvolvido por Khoo [93] busca descrever os principais mecanismos fisiológicos do sistema cardiorrespiratório com o objetivo específico de estudar os efeitos dos distúrbios respiratórios do sono nas funções de controle do SNA. O modelo serve

também como uma técnica não-invasiva de detecção de anormalidades no controle cardiovascular de modo geral e por esse motivo é utilizado aqui como uma referência para facilitar o entendimento das interdependências existentes entre as variáveis do sistema cardiorrespiratório.

O modelo é definido por Khoo [93] como mínimo no sentido de que os seus parâmetros podem ser estimados por meio da análise de dados fisiológicos obtidos de maneira não-invasiva em um único procedimento experimental. Ainda segundo Khoo [93], resultados cumulativos de diversos estudos sugerem que essa abordagem gera um meio mais sensível de detecção de anormalidades no controle autônomo quando comparado a abordagens que consideram apenas um conjunto de dados, como é o caso da análise espectral apenas do RRI. O modelo proposto contém os principais mecanismos responsáveis pela variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial e efeitos gerais da respiração, sendo apresentado na Figura 12.

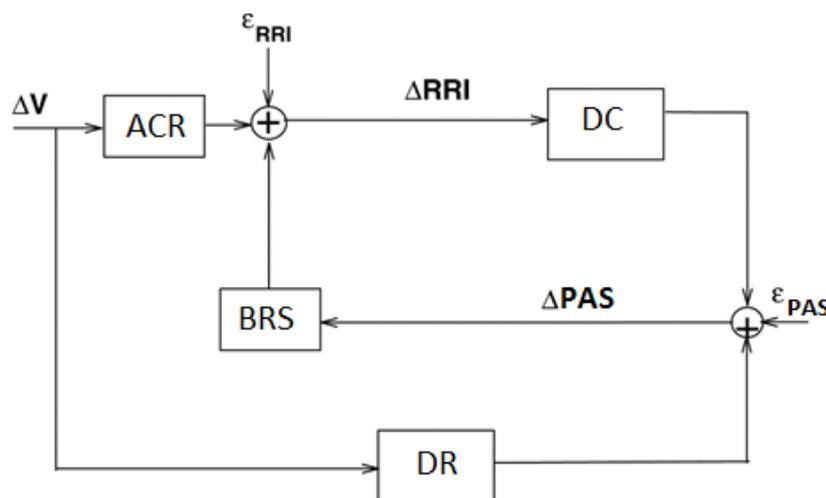


Figura 12 - Diagrama de blocos do modelo mínimo em malha fechada do sistema cardiorrespiratório. O bloco ACR representa o acoplamento cardiorrespiratório, BRS representa o sistema do barorreflexo, DC a dinâmica da circulação e DR a dinâmica da respiração. Fonte: modificado de [93].

É possível observar no diagrama de blocos as relações de interdependência existentes entre os três sinais utilizados neste estudo: intervalos R-R (RRI), pressão arterial sistólica (PAS) e volume pulmonar instantâneo (VPI). As variações no sinal de PAS são responsáveis por promover oscilações no ritmo cardíaco, representado pelo sinal RRI, via barorreflexos (BRS). As oscilações no sinal de VPI, por sua vez, promovem flutuações no sinal de RRI por meio do mecanismo do acoplamento cardiorrespiratório [90,93,92]. Além disso, a ação direta do SNA promove, por si só, oscilações no sinal de RRI por meio da ação do nó sinusal [26,27]. Esses são os mecanismos analisados neste trabalho.

Dois mecanismos apresentados no diagrama de blocos não são diretamente analisados por este estudo. São eles a dinâmica da circulação (DC), que descreve as oscilações na PAS produzidas por oscilações no sinal de RRI, como um resultado de características da vasculatura periférica e a dinâmica da respiração (DR), que descreve os efeitos da variação do sinal de VPI na variação da PAS, como resultado de efeitos mecânicos da respiração [93].

Outros estudos, como aqueles realizados por Berntson [95] e Grossman [96], mostram que índices que refletem o funcionamento do ACR de fato podem ser utilizados como marcadores do controle vagal exercido sobre a VFC [95,96], justificando mais uma vez a sua utilização.

Assim, neste trabalho, os índices do ACR foram calculados utilizando as relações entre o sinal VPI, que representa a variação pulmonar instantânea, em litros, e o sinal RRI, em ms. Dessa maneira, os índices representam as variações percebidas no sinal RRI decorrentes da inspiração ou expiração de um litro de ar, sendo dados, portanto, em ms/L.

Os índices espectrais e os índices temporais obtidos são baseados nos índices propostos por Khoo [90], que levam em conta, respectivamente, a função de resposta em frequência entre os sinais de VPI e RRI e a resposta ao impulso representada pela variação observada no sinal RRI decorrente da inspiração de 1 litro de ar, obtida com a aplicação do modelo auto regressivo com entradas exógenas (ARX), que será explicado adiante.

2.2. Análise e Identificação de Sistemas

Para facilitar a compreensão deste trabalho, nesta seção são introduzidos de forma resumida os principais conceitos relacionados à identificação de sistemas que foram essenciais ao estudo.

2.2.1. Densidade Espectral de Potência

A densidade espectral de potência (PSD) de um sinal é definida como a transformada de Fourier da sua função de auto correlação [97]. Assim, a PSD de um sinal é uma transformação linear que permite a representação desse sinal, originalmente no domínio do tempo, no domínio da frequência, descrevendo a distribuição da potência presente no sinal ao longo de seu espectro de frequências [66,97]. Portanto, a área abaixo da curva da PSD é numericamente equivalente à potência total presente no sinal analisado.

A função de auto correlação caracteriza a estrutura sequencial de um sinal $x(t)$ descrevendo sua relação com uma cópia dele mesmo deslocada de τ unidades de tempo. A correlação é máxima quando $\tau = 0$ e varia conforme τ aumenta. A variação na correlação em função do deslocamento τ caracteriza a estrutura sequencial do sinal em questão.

A função de auto correlação do sinal discreto $u(n)$ é definida em termos de um valor esperado como

$$\phi_{uu}(\tau) = E[u(n - \tau)u(n)]. \quad (1)$$

em que ϕ_{uu} representa a função de auto correlação, E representa a função esperança e τ representa as unidades de deslocamento do sinal. A transformada discreta de Fourier para um sinal discreto $u(n)$ de comprimento N é definida como

$$U(f) = \mathfrak{F}(u(n)) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N u(n)e^{-\frac{2\pi jfn}{N}}, \quad (2)$$

em que j representa a unidade imaginária, f a frequência, $f = [0, 1, \dots, N-1]$, n o instante de tempo, $n = [0, 1, \dots, N-1]$, \mathfrak{F} representa a transformação de Fourier e $U(f)$ a transformada discreta de Fourier do sinal $u(n)$. A transformada inversa de Fourier é definida por

$$u(n) = \mathfrak{F}^{-1}(U(f)) = \sum_{f=0}^{N-1} U(f) e^{\frac{2\pi jfn}{N}}. \quad (3)$$

Como mencionado, a transformada de Fourier da função de auto correlação é equivalente à PSD, que para um sinal discreto $u(t)$ é dada por

$$S_{uu}(f) = \mathfrak{F}(\phi_{uu}(\tau)) = \sum_{\tau=0}^{N-1} \phi_{uu}(\tau) e^{-\frac{2\pi jf\tau}{N}}. \quad (4)$$

Substituindo pela definição de auto correlação apresentada em (1), tem-se

$$S_{uu}(f) = E \left[\sum_{\tau=0}^{N-1} u(n)u(n - \tau) e^{-\frac{2\pi jf\tau}{N}} \right]. \quad (5)$$

Essa expressão, assim como a definição de auto correlação, é definida em termos de um valor esperado. Assim, para que seja possível estimar a PSD, o sinal $u(n)$ é tratado como um sinal ergódico, o que por sua vez permite que a esperança matemática seja substituída por uma média no tempo [97,98,99], como é feito adiante.

Para obter uma estimativa do valor esperado apresentado em (5), e conseqüentemente, para a PSD, há vários métodos. O método mais direto consiste em estimar a correlação no domínio do tempo por meio do cálculo de uma média no tempo, aplicando em seguida a transformada de Fourier ao resultado da estimativa, como apresentado em (6):

$$\mathfrak{F}(\hat{\phi}_{uu}(\tau)) = \frac{1}{N} \sum_{\tau=0}^N \sum_{i=0}^N u(i - \tau)u(i) e^{-\frac{2\pi jf\tau}{N}}. \quad (6)$$

Multiplicando por $e^{-2\pi jf(i-i)/N} = 1$ e simplificando, obtém-se

$$\mathfrak{F}(\hat{\phi}_{uu}(\tau)) = \frac{1}{N} \sum_{\tau=0}^N u(i - \tau) e^{\frac{2\pi jf(i-\tau)}{N}} \sum_{i=0}^N u(i) e^{-\frac{2\pi jfi}{N}}. \quad (7)$$

Utilizando uma notação mais compacta, em que $U(f)$ representa a transformada de Fourier de $u(n)$, tem-se que

$$S_{uu}(f) = \mathfrak{F}(\hat{\phi}_{uu}(\tau)) = \frac{1}{N} U^*(f)U(f). \quad (8)$$

Essa maneira de estimação da PSD é frequentemente utilizada, empregando, na prática, o algoritmo da transformada rápida de Fourier (FFT) para ir e voltar do domínio da frequência [100,69,74,101].

A PSD é calculada, por definição, para sinais periódicos infinitos [65]. Mas naturalmente, os sinais reais aqui utilizados não são infinitos e nem periódicos. Assim, é necessário considerar os dados utilizados neste trabalho como trechos de sinais infinitos para que os requisitos do cálculo da PSD sejam satisfeitos. Esses trechos são denominados janelas do sinal infinito, funcionando como um truncamento do mesmo. Entretanto, ao se fazer isso, gera-se distorções na PSD do sinal em questão [57,102].

Isso ocorre pois um sinal finito raramente é periódico em suas bordas, resultando no efeito conhecido como vazamento espectral, em que uma parte da potência que deveria aparecer em determinada frequência é distribuída para as frequências vizinhas, criando lóbulos ou oscilações na PSD. Esse efeito de vazamento introduz um viés tanto na amplitude quanto na posição de determinado pico de frequência [57,103].

Uma forma de evitar completamente as distorções causadas na PSD seria empregando uma janela retangular de comprimento infinito [104,105], o que obviamente não é possível. Entretanto, há outros tipos de janelas desenvolvidas para reduzir as distorções produzidas e que podem ser aplicadas em casos semelhantes ao aqui descrito.

O simples truncamento do sinal é equivalente, na prática, ao uso de uma janela retangular com distribuição igualitária de pesos para todos os termos da sequência [103,102,105]. Dessa forma, uma janela retangular finita produz os mesmos efeitos de distorção de bordas observados caso nenhuma janela fosse aplicada a um sinal truncado. Outros tipos de janela procuram distribuir o peso de cada elemento da série, dando pesos maiores para os elementos centrais e diminuindo o peso dos elementos nas extremidades da janela, na tentativa de reduzir as distorções geradas na PSD [103,102,58,57].

O resultado prático de utilizar uma janela é a produção de alterações na forma da PSD. As características no domínio da frequência da janela em si também farão parte da PSD do sinal em que ela foi aplicada. Assim, qualquer janela utilizada irá necessariamente produzir artefatos

[102]. Deve-se, portanto, escolher o tipo de janela que mais se adapta à situação, o que é normalmente feito de maneira empírica [58,102,103]. A eficiência de determinada janela é medida levando em consideração sua capacidade de reduzir os efeitos indesejados do vazamento espectral, mas também considerando outros fatores, como a facilidade de implementação, por exemplo [103]. Segundo Kuusela [58], para efeitos de análise da VFC, a escolha da janela utilizada não é um fator tão importante, uma vez que os resultados produzidos pelos diferentes tipos de janelas produzem resultados muito similares para os índices da VFC.

A Figura 13 ilustra as distorções espectrais que resultam do cálculo da PSD de um sinal RRI truncado sem aplicação de janelas e faz uma comparação com o espectro do mesmo sinal quando a janela Hann, por exemplo, é utilizada. Como é possível observar, o espectro apresentado à esquerda, sem o uso do janelamento, apresenta oscilações, ou lóbulos, nas vizinhanças dos picos de frequência, o que é resultado do fenômeno de vazamento espectral e ocorre de forma bastante reduzida quando a janela Hann é aplicada. A utilização da janela para redução das oscilações traz um problema que pode também ser verificado na figura e diz respeito à simultânea atenuação e alargamento dos picos de frequência [106].

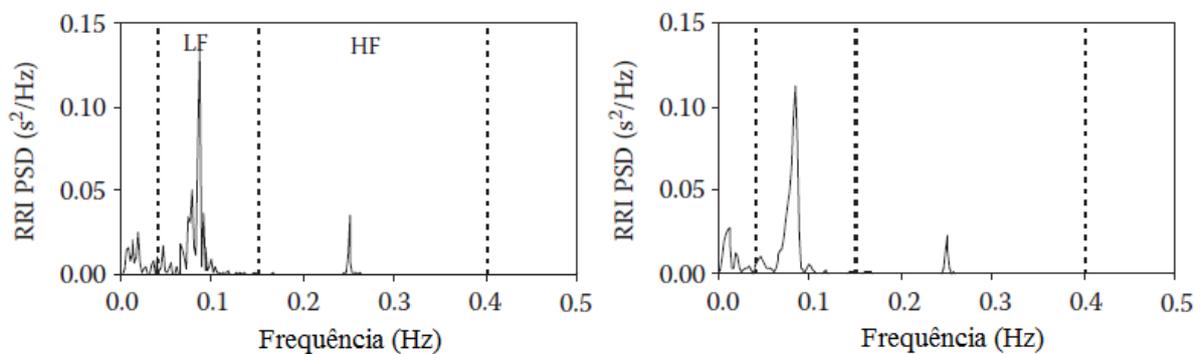


Figura 13 – Comparação do espectro de um sinal RRI obtido pelo algoritmo da FFT com janela retangular (à esquerda) e com a janela Hann (à direita). Fonte: Adaptado de [58].

Dessa forma, e da mesma maneira que é realizado na maior parte dos estudos envolvendo medidas espectrais da VFC [1,58,90,56,107,108,109,110], optou-se por calcular as PSDs dos sinais envolvidos neste trabalho com a aplicação de janelas Hann, que se mostraram eficientes na tarefa de reduzir a ocorrência de lóbulos nas estimativas dos espectros, ao passo que também apresentam uma resolução espectral satisfatória. As janelas Hann utilizam decrescimento

cossenoidal para distribuir os pesos ao longo das amostras do sinal [103], como pode ser visto na Figura 14.

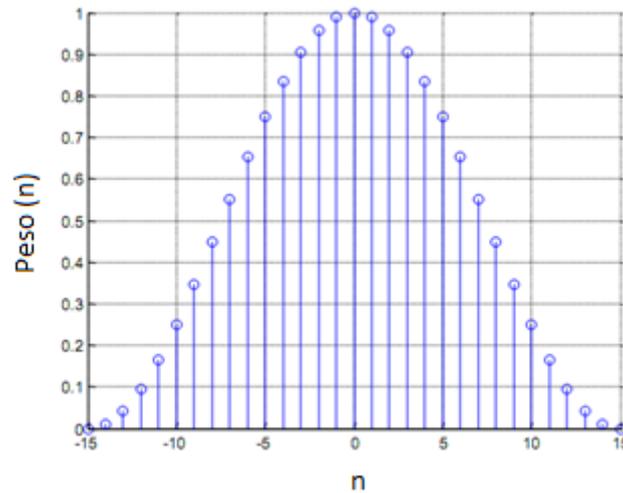


Figura 14 – Representação da janela Hann utilizada para calcular a PSD evidenciando sua distribuição de pesos. Fonte: [Adaptado de <http://www.expertsmind.com/learning/hanning-window-assignment-help-7342873959.aspx>. Acesso em 26/10/2016].

Entre outros tipos de janelas, é frequente encontrar em estudos semelhantes a este o uso das janelas Hamming [111,110,112], Blackman [113,114,115] e Parzen [116,117,118]. Entretanto, segundo Lathi [105], para aplicações de análise espectral, é preferível utilizar janelas Hann a janelas Hamming, uma vez que os efeitos de atenuação e alargamento dos picos de frequência produzidos pelas janelas Hann são comparativamente menores.

2.2.2. Função de Resposta em Frequência

Por meio da análise da PSD, é possível fazer inferências acerca do comportamento das oscilações presentes no sinal estudado. Neste trabalho, por exemplo, a análise do espectro de potências dos sinais RRI permite que as flutuações na frequência cardíaca de um indivíduo sejam estudadas. Entretanto, a análise apenas da PSD não permite estudar de forma direta a maneira como as flutuações no ritmo cardíaco são afetadas pelas outras variáveis fisiológicas do sistema cardiorrespiratório [119,94], como respiração e pressão arterial, por exemplo.

Assim, para que seja possível estudar de maneira não-invasiva os mecanismos de controle que relacionam os pares de variáveis fisiológicas do sistema cardiorrespiratório, é necessário utilizar uma abordagem que permita a definição de variáveis de entrada e variáveis de saída para o

sistema. No domínio da frequência, isso é realizado por meio da utilização de funções de transferência, ou funções de resposta em frequência [81,90,94,2].

Para obter uma expressão que permita o cálculo da função de transferência de um sistema, faz-se necessário utilizar o conceito de densidade espectral de potência cruzada (CPSD). Segundo o teorema de Wiener-Khinchin, a CPSD é definida como a transformada de Fourier da função de correlação cruzada, a qual mede a relação sequencial entre dois sinais [97].

A definição da função de correlação cruzada entre dois sinais $u(t)$ e $y(t)$, de modo semelhante a (1), é dada em termos de um valor esperado por

$$\phi_{uy}(\tau) = E[u(t - \tau)y(t)]. \quad (9)$$

Utilizando a definição da transformada de Fourier discreta, tem-se

$$S_{uy}(f) = \mathfrak{F}(\phi_{uy}(\tau)) = \sum_{\tau=0}^{N-1} \phi_{uy}(\tau) e^{-\frac{2\pi j f \tau}{N}}. \quad (10)$$

De forma análoga ao que foi feito para a PSD, obtém-se, em notação simplificada, a seguinte expressão para a CPSD:

$$S_{uy}(f) = \mathfrak{F}(\hat{\phi}_{uy}(\tau)) = \frac{1}{N} U^*(f)Y(f). \quad (11)$$

Agora, utilizando a definição de correlação cruzada dada em (9) para dois sinais de entrada e saída, $u(t)$ e $y(t)$, respectivamente, de um sistema linear h e aplicando o teorema da convolução, tem-se

$$\phi_{uy}(\tau) = E[u(t)y(t + \tau)] = E\left[\int_0^{\infty} h(v)u(t)u(t + \tau - v)dv\right]. \quad (12)$$

Reorganizando, obtém-se

$$\phi_{uy}(\tau) = \int_0^{\infty} h(v)E[u(t)u(t + \tau - v)]dv. \quad (13)$$

Com a notação compacta, chega-se a

$$\phi_{uy}(\tau) = \int_0^{\infty} h(v)\phi_{uu}(\tau - v)dv. \quad (14)$$

Aplicando a transformada de Fourier em (14), obtém-se

$$S_{uy}(f) = H(f)S_{uu}(f) \quad (15)$$

e, conseqüentemente, a função de transferência pode ser estimada a partir da PSD da entrada e da CPSD entre entrada e saída a partir da equação (16) [97,120]:

$$\hat{H}(f) = \frac{\hat{S}_{uy}(f)}{\hat{S}_{uu}(f)}. \quad (16)$$

A função de transferência obtida pode também ser denominada função de resposta em frequência (FRF), uma vez que ela fornece os efeitos de módulos e fase produzidos na saída de um sistema devidos a uma entrada qualquer em função da frequência [97].

2.2.3. Coerência

A função de coerência é utilizada como uma medida, dependente da frequência, do grau de acoplamento linear entre os sinais de entrada e saída de um sistema [66,2,81], podendo ser comparada ao coeficiente de regressão linear obtido na análise de regressão realizada no domínio do tempo [121]. Um valor de coerência igual a 0,5 é comumente considerado como um limite de confiança de medidas da função de transferência [66,2,81], indicando a existência de uma relação satisfatoriamente linear entre os sinais estudados. Assim, as informações fornecidas pela FRF são consideradas confiáveis em faixas de frequência que apresentem coerência superior a 0,5.

A função de coerência é uma função de valores reais definida como

$$\gamma_{uy}^2(\omega) = \frac{|S_{uy}(\omega)|^2}{S_{uu}(\omega)S_{yy}(\omega)}, \quad (17)$$

em que $u(t)$ é o sinal de entrada e $y(t)$ o sinal de saída de um sistema.

Considerando o caso em que $y(t)$ é a saída de um sistema linear invariante no tempo com função de resposta ao impulso dada por $h(\tau)$, a auto correlação da saída é dada por

$$\phi_{yy}(\tau) = E[y(t + \tau)y(t)]. \quad (18)$$

Considerando que a saída é dada pela convolução da entrada com a função de transferência no domínio do tempo do sistema e reorganizando, tem-se

$$\phi_{yy}(\tau) = \int_0^T \int_0^T h(v)h(\mu) E[u(t-v)u(t+\tau-\mu)] dv d\mu. \quad (19)$$

Com a notação compacta, obtém-se

$$\phi_{yy}(\tau) = \int_0^T \int_0^T h(v)h(\mu) \phi_{uu}(\tau - v + \mu) dv d\mu. \quad (20)$$

Aplicando a transformada de Fourier aos dois lados de (20) obtém-se

$$S_{yy}(\omega) = |H(\omega)|^2 S_{uu}(\omega). \quad (21)$$

Assim, a coerência é dada por

$$\gamma_{uy}^2(\omega) = \frac{|H(\omega)S_{uu}(\omega)|^2}{S_{uu}(\omega)(|H(\omega)|^2 S_{uu}(\omega))}. \quad (22)$$

Como a densidade espectral de potência é uma função real, seu valor ao quadrado no numerador cancela os dois termos $S_{uu}(\omega)$ no denominador. Assim, a coerência entre dois sinais de entrada e saída sem ruído de um sistema linear é sempre unitária para todas as frequências onde exista potência significativa.

Caso a saída contenha ruído não correlacionado com a entrada, da forma $z(t) = y(t) + v(t)$, em que $z(t)$ é a nova saída, $y(t)$ é a saída do caso sem ruído e $v(t)$ é o ruído, a expressão do espectro da saída é dada por

$$S_{zz}(\omega) = S_{yy}(\omega) + S_{vv}(\omega) \quad (23)$$

e a coerência é dada por

$$\gamma_{uz}^2(\omega) = \frac{|H(\omega)S_{uu}(\omega)|^2}{S_{uu}(\omega)(|H(\omega)|^2 S_{uu}(\omega) + S_{vv}(\omega))} = \frac{1}{1 + \frac{S_{vv}(\omega)}{S_{yy}(\omega)}}. \quad (24)$$

Portanto, a coerência pode ser interpretada como a fração da variância da saída que é devida ao sinal de entrada, em função da frequência [97].

3. METODOLOGIA

Neste trabalho, são utilizados dados de indivíduos que possuem cardiomiopatia hipertrófica, gentilmente cedidos pelo professor Geraldo Lorenzi Filho, diretor do Laboratório do Sono do Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo (USP), para testar os diferentes índices calculados. Os dados consistem em sinais de eletrocardiograma, pressão arterial e fluxo de ar, obtidos sob três condições distintas: em repouso, que é considerada a condição basal, utilizando sham-CPAP, que é um placebo, e utilizando CPAP a 10 mmH₂O. Os sinais são utilizados para calcular índices, tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência, que reflitam a atividade do sistema nervoso autônomo.

O diagrama apresentado na Figura 15 representa as etapas de processamento realizadas com os sinais para obtenção dos índices desejados, especificamente os índices espectrais. Para o cálculo dos índices temporais, os sinais seguem as mesmas etapas até a reamostragem a 4 Hz e alinhamento, o que é indicado, na figura, pelos blocos VPI_4Hz, RRI_4Hz e PAS_4Hz. Os métodos utilizados são detalhados a seguir.

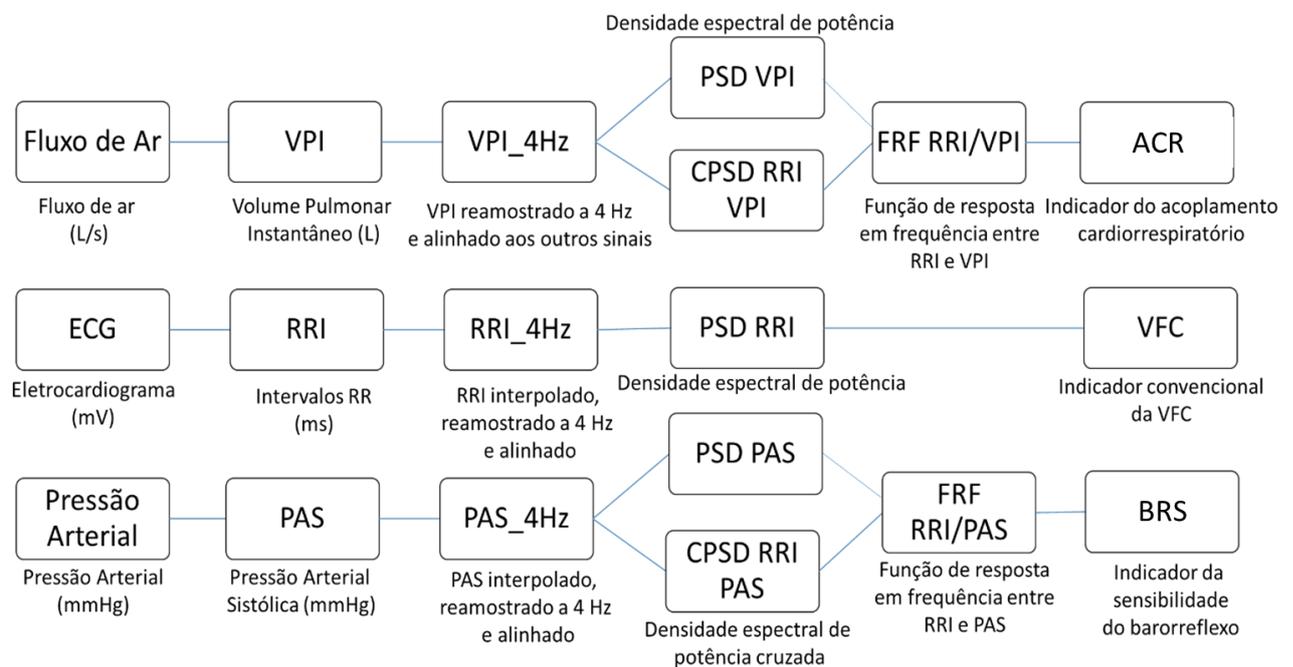


Figura 15 – Diagrama representando, de forma geral, as etapas de processamento seguidas para obtenção dos índices autonômicos espectrais.

Após a obtenção dos diferentes índices autonômicos, é realizada uma análise estatística para verificar a sensibilidade que cada um deles possui em diferenciar os grupos de pacientes de acordo com o nível de obstrução de sua doença e com a magnitude da pressão CPAP a qual eles estavam submetidos no momento da aquisição dos sinais. A partir dos resultados dessa análise, é possível fazer inferências acerca do efeito que o CPAP possui sobre a condição do sistema autônomo dos pacientes.

Ainda utilizando métodos estatísticos, os diferentes índices autonômicos calculados são comparados entre si para verificar seu grau de concordância. Isso é feito com o objetivo de verificar se as informações fornecidas por diferentes índices são estatisticamente equivalentes, se um índice pode ser estimado a partir de outro ou se pode ser utilizado como um substituto.

3.1. Base de dados

Este estudo utilizou uma base de dados cedida pela Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração (Incor - HCFMUSP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Os dados foram coletados entre dezembro de 2010 e abril de 2013. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, de ambos os gêneros e com quadro clínico estável, definido como ausência de mudanças na medicação por um período mínimo de 6 meses anteriores à coleta dos dados e ausência de internação hospitalar recente [21].

Todos os pacientes possuíam diagnóstico de CMH estabelecido com base na presença de hipertrofia septal, definida como uma espessura igual ou superior a 15 mm, e ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo decorrente de outras causas, como hipertensão, por exemplo. Foram rejeitados pacientes com fibrilação atrial, outras doenças cardíacas, histórico de cirurgia cardíaca ou parada cardíaca e com implantes de marca-passo ou desfibrilador [21].

Ao todo, havia dados de 26 pacientes, com idade média de 46 anos (\pm 11 anos). As suas características demográficas e clínicas são apresentadas na Tabela 1 [25] como média e desvio padrão tanto para a população total quanto para a população estratificada em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica não-obstrutiva (CMHNO) e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO). O valor de significância estatística adotado é $p < 0,05$.

Observando a Tabela 1 é possível verificar que não há diferenças estatísticas significativas entre as médias de idade, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica dos grupos de pacientes

CMHNO e CMHO, o que fica evidenciado pelos valores *p* apresentados, bem superiores a 0,05. É importante notar também que a frequência cardíaca dos pacientes durante a aquisição dos dados era sempre inferior a 120 bpm, o que está relacionado à escolha da frequência de amostragem utilizada no estudo, que será explicada mais adiante.

Tabela 1 – Características clínicas da população total e estratificada em pacientes portadores de CMHNO e CMHO.

	Total (n=26)	CMHNO (n=12)	CMHO (n=14)	<i>p</i>
Idade, anos	46 ± 11	46 ± 12	45 ± 11	0,833
Frequência cardíaca, bpm	63 ± 9	65 ± 11	61 ± 8	0,319
Pressão arterial sistólica, mmHg	126 ± 16	128 ± 12	125 ± 19	0,621

Dentre os pacientes portadores de CMHNO, apenas 4 não foram diagnosticados com AOS. Já para os pacientes com CMHO, apenas 2 não possuíam AOS [25]. Isso evidencia o fato já citado de que a prevalência de AOS é especialmente alta em indivíduos portadores de CMH.

Neste estudo não foi possível utilizar os dados dos 26 pacientes disponíveis. Fatores como a presença excessiva de batimentos ectópicos e trechos faltosos nos sinais de ECG ou PA fizeram com que os dados de apenas 21 dos pacientes pudessem ser utilizados, sendo 11 portadores de CMHNO e 10 de CMHO.

Os dados consistiam em sinais de ECG com derivação precordial, pressão arterial contínua e fluxo de ar (em L/s) amostrados a 200 Hz e com duração de 20 minutos. Os sinais foram obtidos com os pacientes acordados sob três condições distintas: em descanso (condição basal), após o uso de uma máscara CPAP com 1,5 mmH₂O (sham-CPAP) e após o uso de CPAP com 10 mmH₂O (CPAP10) durante 20 minutos cada. A aplicação de CPAP com pressões diferentes foi realizada em ordem aleatória com um intervalo de 10 minutos sem o uso de CPAP entre eles [21,25].

3.2. Pré-Processamento dos Sinais

Para a aplicação dos métodos de cálculo dos índices autonômicos utilizando as oscilações espontâneas dos sinais fisiológicos de eletrocardiograma (ECG), pressão arterial (PA) e respiração/fluxo de ar, é necessário que esses sinais passem por etapas de pré-processamento que os deixem nos padrões e com as características exigidas.

O pré-processamento dos sinais de ECG e dos sinais de PA é muito semelhante, portanto eles são descritos a seguir em conjunto. Já o pré-processamento dos sinais de fluxo de ar é distinto devido às próprias características desse tipo de sinal e, por isso, é descrito individualmente.

3.2.1. Eletrocardiograma e Pressão Arterial

Nesta seção serão descritos os processamentos aplicados aos sinais de ECG e PA até a etapa anterior ao cálculo de suas PSDs. O diagrama apresentado na Figura 16 fornece uma visão geral das etapas seguidas para que os sinais assumissem o formato ideal para o cálculo dos índices de VFC e BRS.

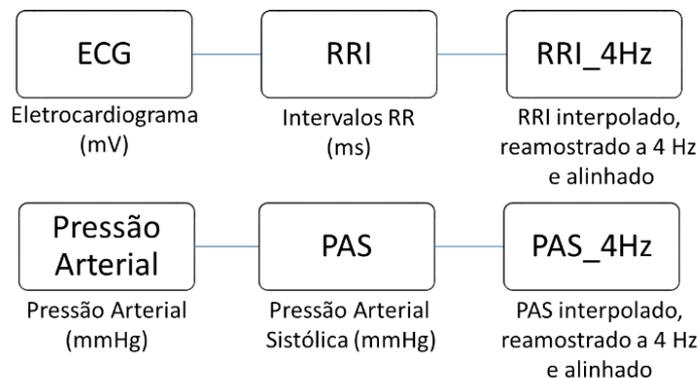


Figura 16 – Diagrama representativo do pré-processamento dos sinais de ECG e PA para a obtenção dos indicadores da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sensibilidade do barorreflexo (BRS). As etapas indicadas em cada bloco são explicadas no texto.

Trechos contínuos dos sinais de ECG e PA de aproximadamente 4,5 minutos de duração foram escolhidos baseado em seus aspectos qualitativos, como presença excessiva de ruído (devido à movimentação do paciente durante a gravação, por exemplo, o que pode levar inclusive à perda de sinal em determinados trechos), distorções da linha de base e quantidade de batimentos ectópicos. Tentou-se escolher trechos do sinal de ECG que não apresentassem nenhum

batimento ectópico, porém quando isso não foi possível, o trecho com a menor quantidade foi selecionado.

Uma vez que os sinais foram obtidos com a utilização de equipamentos próprios para a análise clínica, uma etapa de pré-processamento já foi feita simultaneamente à aquisição dos dados, com aplicação de filtros para retirar a influência da rede elétrica, da atividade muscular e de distorções da linha de base. Dessa forma, os sinais utilizados neste trabalho não possuíam distorções relevantes e optou-se por não utilizar uma fase adicional de filtragens, que poderia interferir nos resultados obtidos, principalmente na análise espectral.

Para a detecção dos picos do ECG, foi utilizado o software CRSIDLab [122]. O CRSIDLab foi desenvolvido por Silva inicialmente em seu trabalho de graduação [58] na Universidade de Brasília (UnB) e suas funcionalidades estão atualmente sendo expandidas em seu mestrado na UnB. O CRSIDLab é uma extensão do ECGLab, que foi desenvolvido por Carvalho [123] e possui ferramentas para as diversas etapas de processamento do sinal de ECG para a obtenção de índices da VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência. O CRSIDLab, por sua vez, permite o processamento e análise de sinais de respiração e pressão arterial, além daqueles de ECG, o que permite calcular índices temporais e espectrais que refletem as relações entre os sinais do sistema cardiorrespiratório, possibilitando a obtenção de índices da VFC, BRS e ACR.

O software CRSIDLab possui uma rotina, originalmente concebida no software ECGLab, para a detecção automática dos picos R do ECG. Essa rotina é baseada na localização de máximos locais, o que é feito considerando o sinal de ECG uma função temporal contínua e calculando as suas derivadas de primeira e segunda ordem. Com essa detecção automática, o sinal de intervalos R-R (RRI) foi obtido. O sinal RRI é um sinal de tempo por tempo, em que o eixo das abscissas representa o tempo em que um batimento completo foi finalizado e o eixo das ordenadas representa a duração desse batimento, no instante de sua detecção. Uma posterior verificação visual foi realizada para garantir a correta detecção dos batimentos cardíacos e a possível existência de batimentos ectópicos nos sinais.

A Figura 17 apresenta um exemplo de batimento ectópico no sinal de ECG. Como pode ser observado, o intervalo R-R de número 87 tem duração de 645 ms, o que é consideravelmente menor do que os intervalos na vizinhança deste pico. Após esse batimento, ocorre uma pausa compensatória, de modo que o intervalo de número 88 apresenta duração de 1160 ms, consideravelmente maior do que os vizinhos. Finalizados os dois intervalos de duração anormal, os que os seguem voltam a apresentar uma duração próxima ao que era anteriormente

observado. Em casos como este, as duas ondas R, a que representa o batimento ectópico em si e a que decorre do intervalo compensatório, são marcadas e posteriormente substituídas utilizando o algoritmo desenvolvido por Berger et al. [124], que terá suas vantagens explicadas adiante.

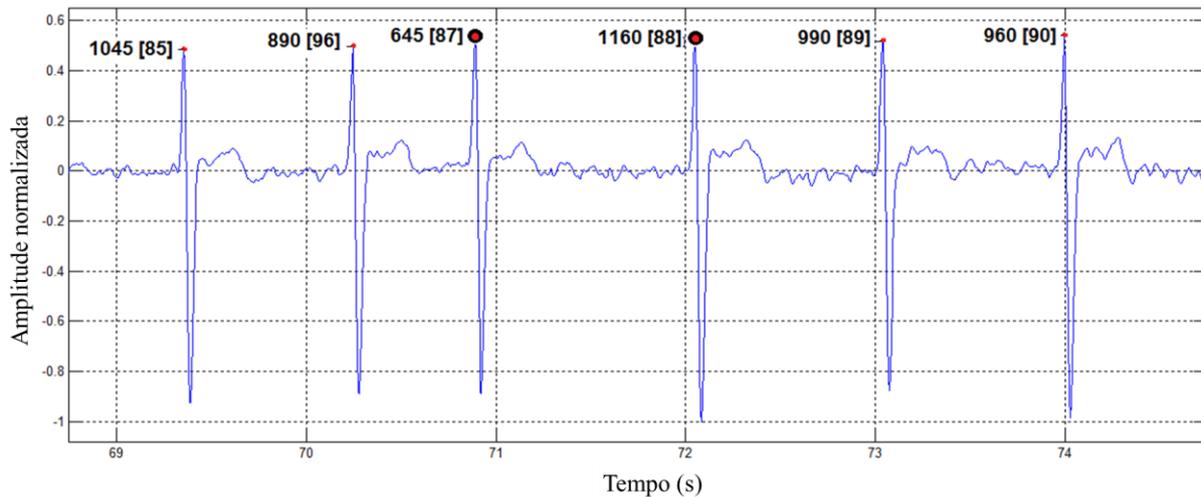


Figura 17 – Exemplo de batimento ectópico.

De forma similar, a pressão arterial sistólica (PAS) foi automaticamente detectada como o ponto máximo no sinal de PA em cada período cardíaco, com subsequente conferência visual. Os pontos no sinal de PAS correspondentes a batimentos ectópicos foram também removidos e substituídos com aplicação do algoritmo de Berger, assim como foi feito para o ECG.

A marcação dos picos dos sinais de ECG e PAS da forma como feita na interface do software CRSIDLab é apresentada na Figura 18. Os sinais apresentados como exemplo se referem a um mesmo paciente na condição CPAP10. Os pontos vermelhos no ECG (gráfico superior) são os picos R detectados, a partir dos quais são calculados os intervalos RRI. Os pontos vermelhos na PA (gráfico inferior) referem-se aos pontos de máximo entre dois picos R, correspondentes à PAS.

Cada pico de PAS ocorre após o pico R anterior, como pode ser observado na Figura 18. Isso ocorre pois após a ocorrência da contração ventricular há um pequeno atraso até que a PA atinja o seu valor máximo, mesmo quando esta medida de pressão é feita na aorta [26]. Como as medidas de pressão utilizadas neste trabalho foram feitas nos dedos dos pacientes [25], o atraso observado é ligeiramente maior do que ele seria caso a medida fosse feita nas proximidades do

coração. A existência desse atraso possibilita ainda outra maneira de detecção dos pontos de PAS quando a detecção dos intervalos RR já foi realizada, uma vez que bastaria localizar os pontos máximos do sinal de PA entre dois picos R consecutivos.

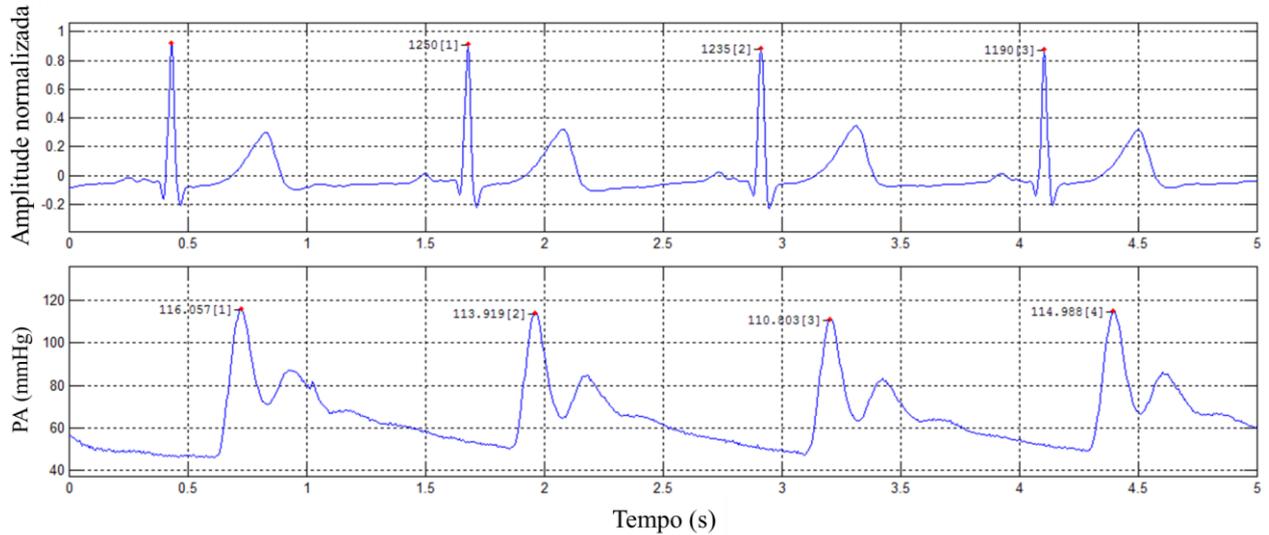


Figura 18 – Marcação, no software CRSIDLab, dos picos R no sinal de ECG e dos pontos de PAS no sinal de PA.

A Figura 19 apresenta, nessa ordem, trechos dos sinais de RRI, PAS e VPI (que terá o seu processamento descrito adiante) da forma como estão até essa etapa do processamento. Os sinais RRI e PAS resultantes possuem amostragem não-uniforme, já que cada amostra corresponde a um pico do sinal, que naturalmente não ocorre em intervalos fixos. Entretanto, a aplicação de métodos no domínio da frequência exige que os sinais sejam amostrados de maneira uniforme [57], assim como a aplicação de métodos temporais baseados em modelos, que exigem que os sinais tenham amostras nos mesmos instantes de tempo [102]. Por esse motivo o processo de interpolação e reamostragem é importante. É possível observar que, devido às próprias características dos sinais, eles não têm seu início no mesmo intervalo de tempo, fazendo com que haja trechos em que não há amostras para algum dos sinais.

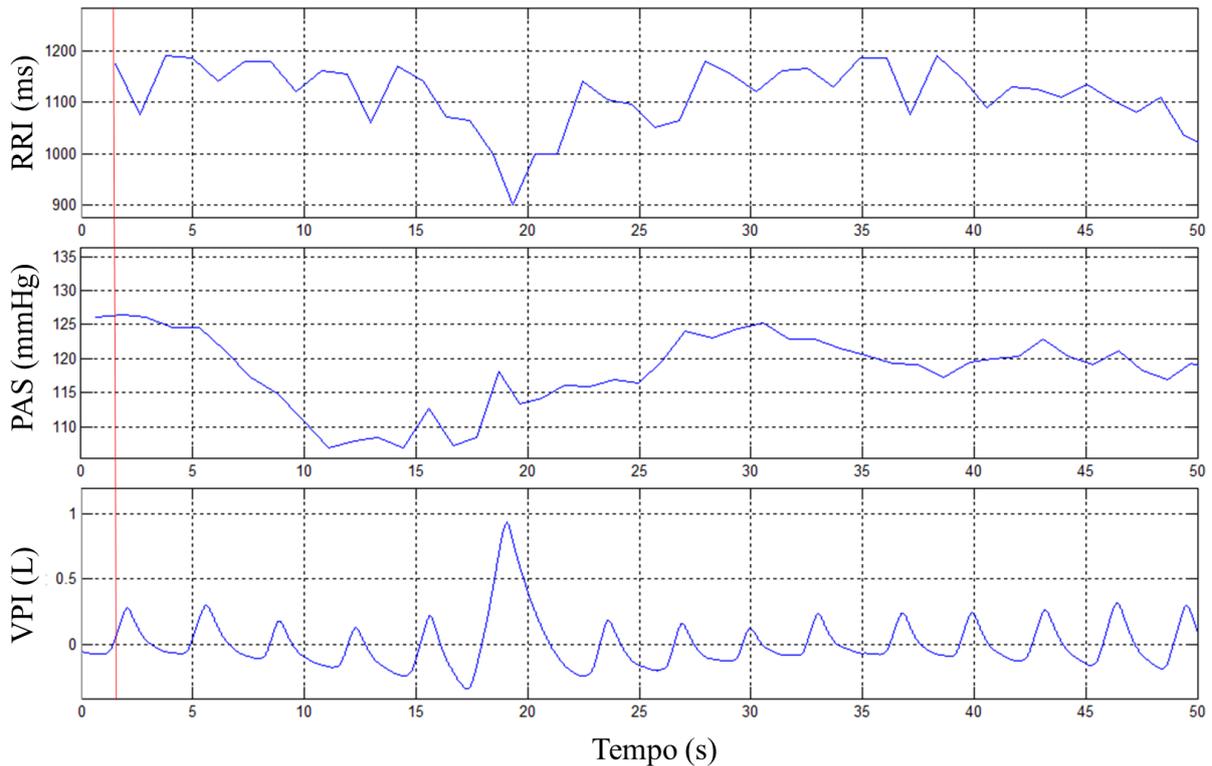


Figura 19 – Trechos dos sinais de RRI, PAS e VPI no software CRSIDLab, evidenciando o fato de que o instante inicial de cada um deles não é o mesmo.

Para resolver este problema, o sinal RRI foi utilizado como a referência para o início dos demais sinais, uma vez que ele é o sinal que começa por último. Isso ocorre porque a primeira amostra do sinal RRI só ocorre ao final do primeiro batimento do sinal ECG, o que faz com que o sinal RRI tenha um atraso, em relação aos outros sinais, equivalente à duração do primeiro batimento cardíaco considerado. A partir do ponto inicial definido, foram consideradas 1090 amostras para todos os sinais. Esse valor foi escolhido porque todos os sinais utilizados no estudo possuíam ao menos 1090 amostras de comprimento.

Dessa forma, garante-se que no instante inicial e no instante final considerados, os três sinais possuam amostras, sem a necessidade de completar os trechos inicialmente sem amostras com valores zero (*zero padding*) ou considerar o sinal periódico, substituindo os trechos vazios pelo trecho final/inicial do próprio sinal.

A próxima etapa realizada consistiu na interpolação dos sinais para garantir que todos possuíssem amostragem uniforme, necessária para a análise espectral e para a análise utilizando métodos paramétricos [57,102]. Isso foi realizado por meio da aplicação do algoritmo de Berger [124], que foi desenvolvido especificamente para o tratamento de sinais de RRI, considerando

particularmente o fato desses sinais não serem uniformemente amostrados. O algoritmo tem por objetivo causar menos distorções na análise espectral desse tipo de sinal e estudos que compararam os resultados das PSDs gerados após a aplicação dele com os resultados gerados após a aplicação de métodos usuais na interpolação de sinais de amostragem não-uniforme, como a utilização de interpolação cúbica, mostraram que de fato há menos distorções e que o espectro obtido é mais próximo do esperado com o método de Berger [124,125]. A implementação do algoritmo está disponível no software CRSIDLab [122] para o processamento dos sinais de RRI e também para os sinais de PAS e PAD, em uma adaptação do algoritmo original.

Em seguida, os sinais foram reamostrados a uma frequência escolhida de 4 Hz. Esse valor foi definido, de acordo com o teorema de Nyquist [57], para garantir a correta representação do sinal RRI de pacientes que possuíssem frequência cardíaca no momento da coleta dos sinais de até 120 batimentos por minuto (bpm), o que já pode ser considerado taquicardia [126]. O valor de 120 bpm é equivalente a uma frequência de 2 Hz. Portanto, uma frequência de amostragem equivalente ao menos ao dobro da máxima componente de frequência presente no sinal, ou seja, 4 Hz, é suficiente, em teoria, para representá-lo fielmente. Uma vez que os sinais fisiológicos dos pacientes foram obtidos em situações de repouso, em nenhum caso a frequência cardíaca observada chegou próxima aos 120 bpm, o que pode ser visualizado na Tabela 1. Dessa forma, a frequência de reamostragem escolhida é satisfatória. O sinal de PAS, por ser dependente do ritmo cardíaco, também satisfaz o teorema de Nyquist com a frequência de amostragem definida.

Além disso, o valor escolhido para a frequência de amostragem está de acordo com o que é normalmente realizado em pesquisas relacionadas à VFC, que utilizam frequências variando de 1 Hz a 10 Hz, sendo a maioria concentrada na faixa de 2 Hz a 4 Hz [57,58,1,127]. Assim, os índices VFC e BRS calculados ao longo deste trabalho foram obtidos a partir dos sinais RRI e PAS alinhados e reamostrados a 4 Hz.

3.2.2. Sinal de Fluxo de Ar

O procedimento aplicado aos sinais de fluxo de ar para a obtenção dos indicadores do acoplamento cardiorrespiratório é apresentado na Figura 20. Esta seção descreve o processamento aplicado ao sinal até a etapa anterior ao cálculo de suas PSDs.

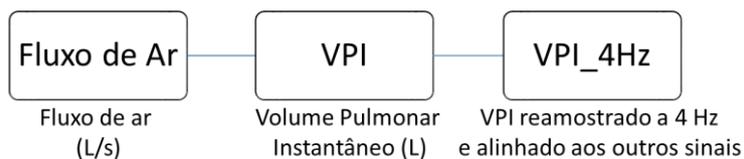


Figura 20 – Diagrama representativo do pré-processamento dos sinais de fluxo de ar para a obtenção dos indicadores do acoplamento cardiorrespiratório.

O sinal de fluxo de ar, em L/s, estava presente apenas na condição CPAP10. Inicialmente, foram utilizados trechos do sinal com duração aproximada de 4,5 minutos que correspondessem ao trecho de sinal de ECG previamente escolhido. A etapa de pré-processamento também foi realizada com o auxílio do software CRSIDLab. Os sinais utilizados como exemplo se referem a um mesmo paciente. A Figura 21 apresenta um trecho do sinal de fluxo de ar visualizado na interface do software CRSIDLab.

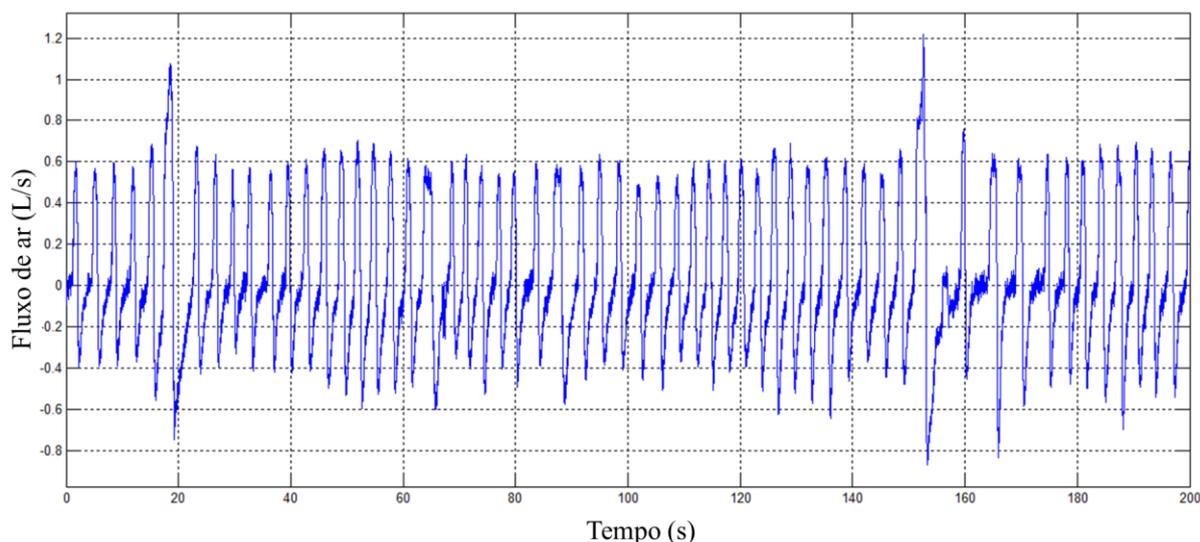


Figura 21 – Sinal de fluxo de ar em L/s.

Para a obtenção dos índices do acoplamento cardiorrespiratório baseado no modelo apresentado no item 2.1.11, é necessário que o sinal de respiração esteja na forma de volume pulmonar instantâneo (VPI). Para isso, o sinal de fluxo de ar foi integrado numericamente, produzindo um sinal VPI medido em litros. A Figura 22 ilustra o resultado da integração do sinal de fluxo de ar, em L/s, mostrado na Figura 21.

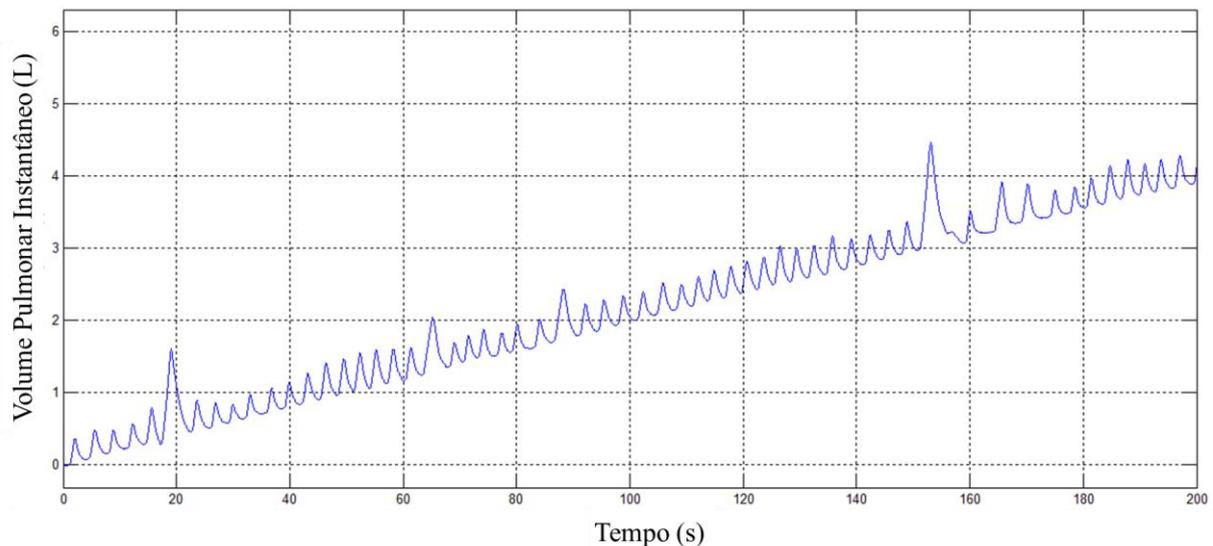


Figura 22 – Trecho de um sinal de volume pulmonar instantâneo (VPI), em litros, resultante da integração numérica do sinal de fluxo de ar.

Após a integração, o sinal de VPI apresenta uma tendência de crescimento indesejada, como pode ser visto na Figura 22. Esse comportamento é resultado da diferença entre o volume de ar inalado e o volume de ar exalado, o que se deve principalmente à diferença de temperatura existente entre o ambiente e o ar exalado, que está a uma temperatura equivalente à temperatura do corpo do paciente. Como a temperatura do corpo é maior do que a do ambiente, os gases provenientes da respiração são expandidos durante a exalação, o que faz com que o volume de ar expelido seja maior que o volume de ar inalado [128]. Outro fator que contribui para o aumento do volume de ar exalado é a umidificação que ocorre nos alvéolos pulmonares [129].

Para remover a tendência crescente observada, há diversas alternativas disponíveis. Optou-se pela aplicação de um filtro passa altas com frequência de corte muito baixa. Essa abordagem trata a tendência de crescimento indesejada como uma componente de baixíssima frequência presente no sinal, abaixo da frequência mínima de interesse, e que, portanto, pode ser removida pela aplicação do filtro.

Em adultos, a frequência respiratória natural é da ordem de 12 a 20 respirações por minuto [130], ou seja, o sinal de fluxo de ar em condições normais possui uma frequência que pode variar de 0,2 Hz a 0,33 Hz. Portanto, a frequência de corte escolhida para o filtro passa altas em questão foi de 0,01 Hz, de forma a retirar apenas a tendência de crescimento de baixa frequência e ao mesmo tempo não afetar as informações contidas na banda de frequências que é de interesse para este estudo (0,04 a 0,4 Hz), o que se mostrou efetivo.

Após a remoção bem-sucedida da tendência de crescimento, o sinal de VPI assume a forma apresentada na Figura 23. O resultado obtido é também coerente em termos fisiológicos, uma vez que um indivíduo adulto em condições normais de respiração possui um volume pulmonar corrente da ordem de 0,5 L [26]. Uma vez que o interesse do estudo é apenas nas oscilações dos sinais fisiológicos, o sinal de VPI, como apresentado na Figura 23, possui média zero. Entretanto, fisiologicamente isso não ocorre, pois há sempre um volume de ar residual nos pulmões [26,29].

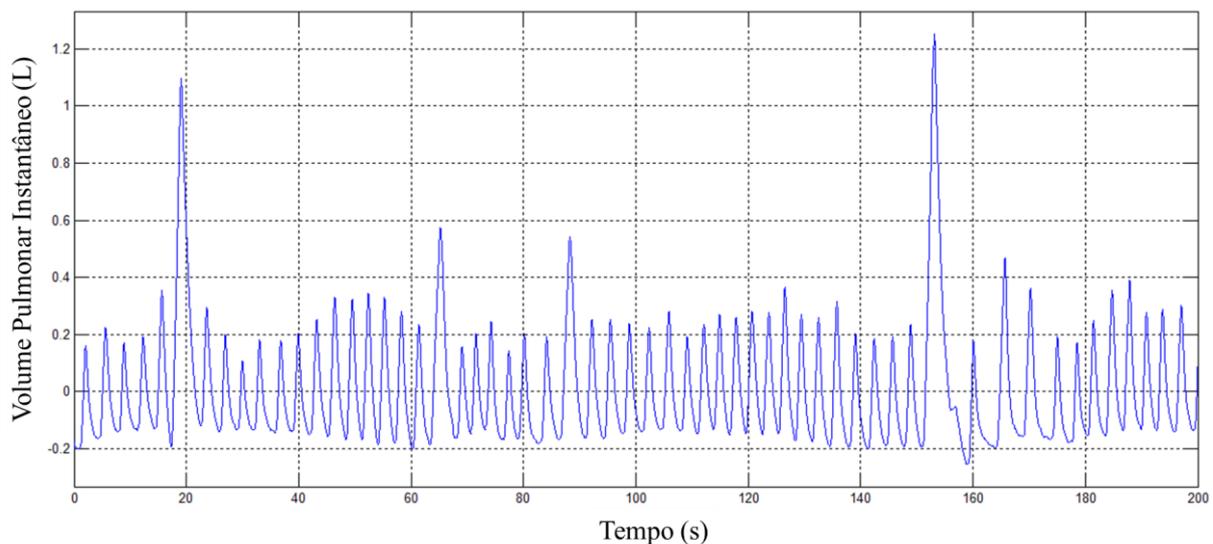


Figura 23 – Trecho de um sinal de VPI, em litros, após remoção da tendência de crescimento observada na Figura 22.

Os sinais de VPI dessa forma ainda possuem frequência de amostragem de 200 Hz. Para obter a frequência desejada e previamente definida em 4 Hz, foi realizada uma reamostragem por interpolação cúbica. Como a amostragem dos sinais em questão é uniforme, não há necessidade da aplicação do algoritmo de Berger.

De posse dos sinais reamostrados a 4 Hz, realizou-se o procedimento de alinhamento já descrito e apresentado na Figura 19. Após isso, procedeu-se ao cálculo das PSDs e sequencialmente à obtenção dos índices do acoplamento cardiorrespiratório.

3.3. Cálculo das Densidades Espectrais de Potência

As estimativas das densidades espectrais de potência (PSDs) foram calculadas por meio de três métodos distintos com o objetivo de se obter os resultados que melhor se adaptassem ao cálculo dos índices autonômicos em estudo. As figuras apresentadas nessa seção são referentes aos dados de um mesmo paciente na condição CPAP10.

O primeiro método consistiu na aplicação direta da transformada de Fourier aos sinais, como definido em (8), utilizando para isso o algoritmo da FFT e a aplicação prévia de uma janela Hann. Os resultados obtidos para as PSDs dos sinais RRI, PAS e VPI são apresentados, respectivamente, na Figura 24, Figura 25 e Figura 26. As linhas pontilhadas em vermelho mostram as frequências que dividem as bandas de interesse: LF (0,04 Hz – 0,15 Hz) e HF (0,15 Hz – 0,4 Hz).

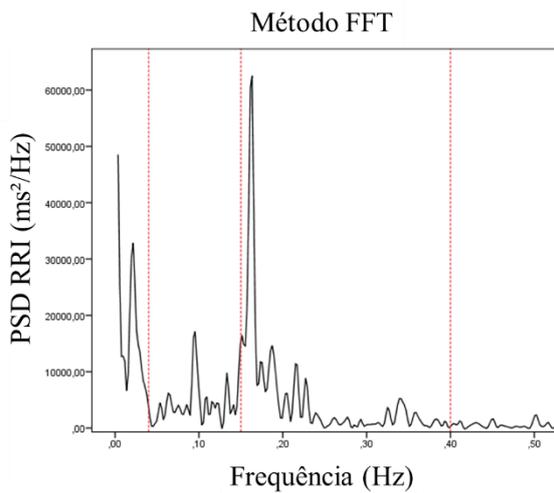


Figura 24 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal RRI calculada por meio do método FFT.

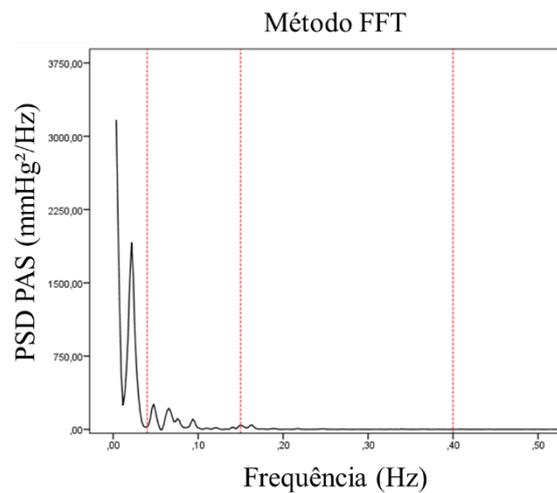


Figura 25 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal PAS calculada por meio do método FFT.

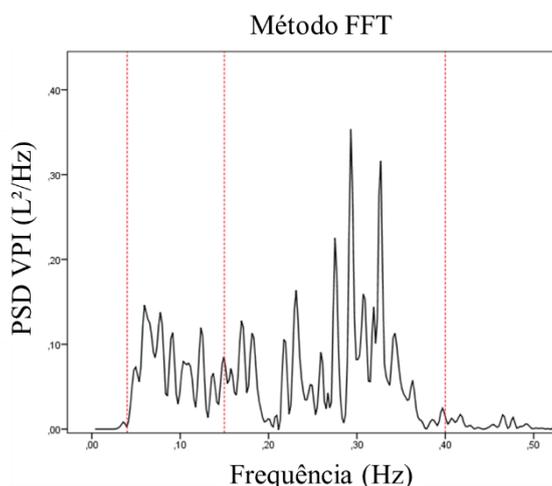


Figura 26 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal VPI calculada por meio do método FFT.

Pode-se observar que os espectros obtidos pela aplicação direta da FFT são naturalmente ruidosos, com a existência de muitas oscilações nas vizinhanças dos picos de frequência. A aplicação direta da FFT não permite a distinção entre o sinal e o ruído que o acompanha. Com o objetivo de reduzir a influência dos ruídos presentes nas estimativas da PSD, aumentando sua confiança estatística por meio da suavização dos dados [58], foram também aplicados os métodos do periodograma de Welch e o método da Média das Frequências para calculá-las. Esses dois métodos, através do cálculo de médias, reduzem a variância das estimativas da PSD e também a influência de ruídos presentes nos sinais [131], como explicado a seguir.

O método de Welch [132] consiste em dividir o sinal no domínio do tempo para o qual se deseja calcular a PSD em trechos menores com a existência de intervalos de superposição entre eles, que usualmente é de 50%. Após isso, é aplicada uma janela a cada um dos trechos e a FFT é calculada, obtendo-se assim a estimativa da PSD do trecho em questão. Por fim, uma média de todas as PSDs obtidas é calculada, fornecendo uma estimativa menos ruidosa da PSD do sinal.

A Figura 27 ilustra esquematicamente o procedimento descrito. O sinal apresentado é dividido em K segmentos (4, na figura) constituídos cada um de L pontos (7, na figura), com offset de D pontos (6, na figura). Assim, a superposição entre os segmentos tem comprimento de L-D pontos (igual a 1 ponto na figura).

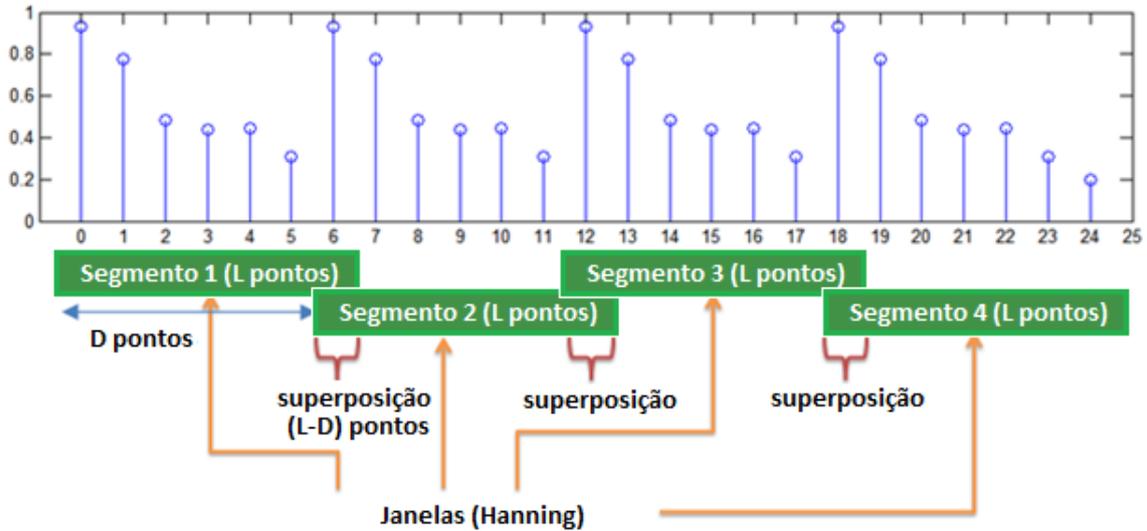


Figura 27 – Representação esquemática da técnica empregada na obtenção das PSDs pelo método Welch. Fonte: [Adaptado de: <http://www.gaussianwaves.com/forums/topic/how-to-find-psd-of-a-signal/>. Acesso em 10/04/2015].

Dessa forma, o comprimento total do sinal pode ser definido como:

$$N = L + D(K - 1). \quad (25)$$

No método de Welch, uma janela é aplicada a cada um dos K trechos de sinal de comprimento L , com o objetivo de suavizar as suas bordas e as distorções causadas pelo efeito de borda. Neste trabalho foram empregadas janelas Hann, denotadas por $W(i)$, $i=0, \dots, L-1$. Assim, formam-se as sequências $X_1(i)W(i)$, ..., $X_k(i)W(i)$, e são calculadas, para cada uma das sequências, as transformadas discretas de Fourier $A_1(n)$, ..., $A_k(n)$:

$$A_k(n) = \frac{1}{L} \sum_{i=0}^{L-1} X_k(i)W(i)e^{\frac{-2kijn}{L}}, \quad (26)$$

em que j representa o número complexo. Por fim, calculam-se os K periodogramas modificados

$$I_k(f_n) = \frac{L}{U} |A_k(n)|^2 \quad k = 1, 2, \dots, K, \quad (27)$$

em que

$$f_n = \frac{n}{L} \quad n = 0, \dots, L/2 \quad (28)$$

e

$$U = \frac{1}{L} \sum_{i=0}^{L-1} W^2(i). \quad (29)$$

Finalmente, a estimativa da PSD é dada como a média dos periodogramas I_k :

$$\hat{S}_{uu}(f_n) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K I_k(f_n). \quad (30)$$

As figuras 28, 29 e 30 mostram, respectivamente, o gráfico das PSDs dos sinais RRI, PAS e VPI calculadas pelo método de Welch. Neste trabalho, utilizou-se $K = 8$ com sobreposição de 50%.

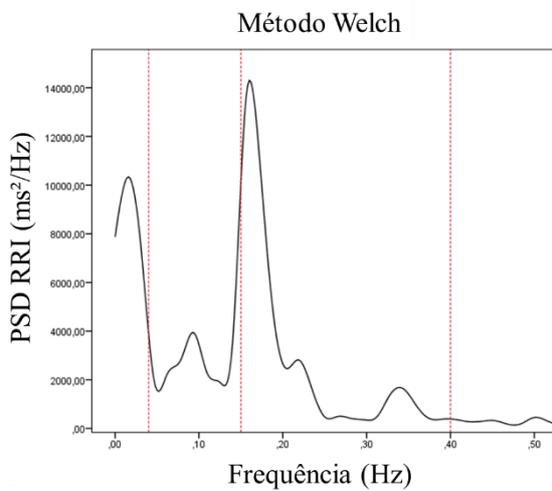


Figura 28 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal RRI calculada por meio do método Welch.

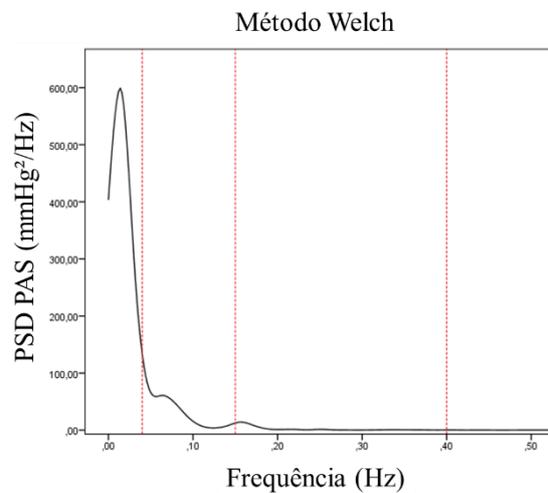


Figura 29 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal PAS calculada por meio do método Welch.

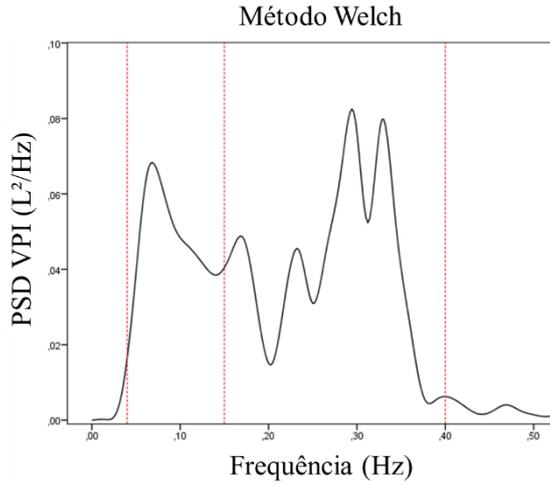


Figura 30 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal VPI calculada por meio do método Welch.

O último método aplicado ao cálculo da PSD foi o método da Média das Frequências [131], que diferentemente do método de Welch, não altera a estrutura do sinal antes da aplicação da transformada de Fourier.

Primeiramente, a PSD é calculada como no primeiro método, apenas utilizando o algoritmo da FFT. Em seguida, a PSD obtida é suavizada com um processo de cálculo de médias ao longo de um número definido de frequências adjacentes, na forma

$$\hat{S}_{mf}(f_c) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \hat{S}_{uu}(f_a), \quad (31)$$

em que B representa o número de bandas de frequência considerado no cálculo das médias e

$$f_c = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B f_a. \quad (32)$$

Na implementação do método, utilizou-se $B = 10$. Assim, a média de cada trecho de dez pontos de \hat{S}_{uu} origina um ponto de \hat{S}_{mf} . As figuras 31, 32 e 33 apresentam as PSDs obtidas pelo método da Média das Frequências para os sinais RRI, PAS e VPI, respectivamente.

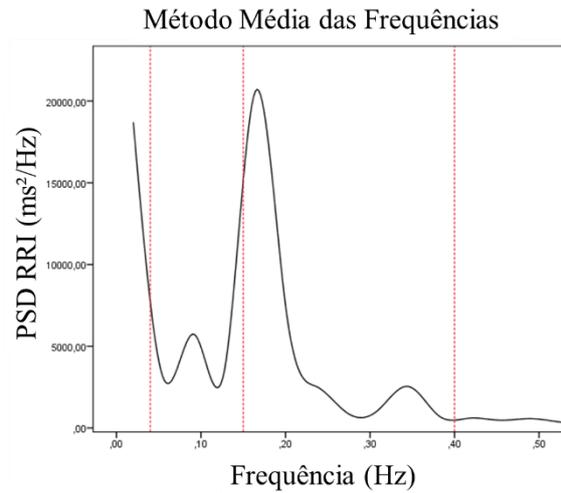


Figura 31 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal RRI calculada por meio do método Média das Frequências.

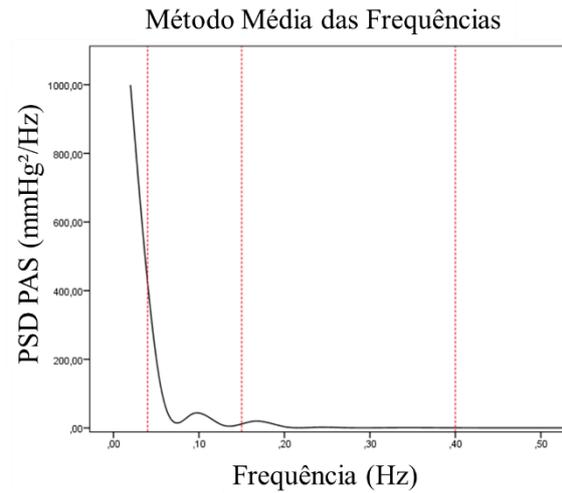


Figura 32 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal PAS calculada por meio do método Média das Frequências.

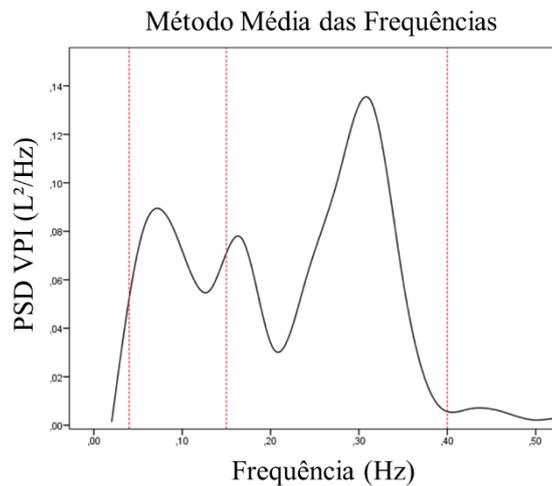


Figura 33 – Densidade Espectral de Potência (PSD) do sinal VPI calculada por meio do método Média das Frequências.

Pelo próprio fato de ser uma estimativa, a PSD não tem uma confiança estatística alta. Seu desvio-padrão é sempre 100% do valor estimado, não sendo dependente do número de amostras utilizadas em seu cálculo. Assim, aumentar o número de amostras utilizadas na estimação não melhora a sua precisão [58]. Uma maneira efetiva para elevar a confiança estatística da PSD é aplicar métodos de suavização dos dados, como os dois últimos apresentados. Entretanto, ao se optar por essa abordagem, perde-se resolução em frequência [58].

A observação dos resultados produzidos pelos métodos utilizados permite verificar a relação inversamente proporcional entre suavização das curvas e perda de resolução em frequência.

Levando esse fato em consideração, todas as PSDs foram calculadas por meio da aplicação do método do periodograma de Welch, que promove uma suavização intermediária entre os métodos da FFT e da Média das Frequências.

3.4. Cálculo das Funções de Resposta em Frequência e Funções de Coerência

As funções de resposta em frequência (FRF) foram calculadas neste trabalho de acordo com a definição apresentada na eq. (16) e as funções de coerência correspondentes às FRFs foram calculadas da maneira definida na eq. (24). Os gráficos apresentados nesta seção se referem ao mesmo paciente na condição CPAP10. As linhas pontilhadas na vertical indicam as frequências que delimitam as regiões de alta e baixa frequência que são de interesse para este estudo (0,04, 0,15 e 0,4 Hz).

Tanto as FRFs quanto as funções de coerência foram obtidas por meio dos três diferentes métodos já descritos, sendo o primeiro o método FFT. As figuras 34, 35 e 36 apresentam, respectivamente, a magnitude, fase e coerência da FRF entre os sinais RRI e PAS obtida através desse método.

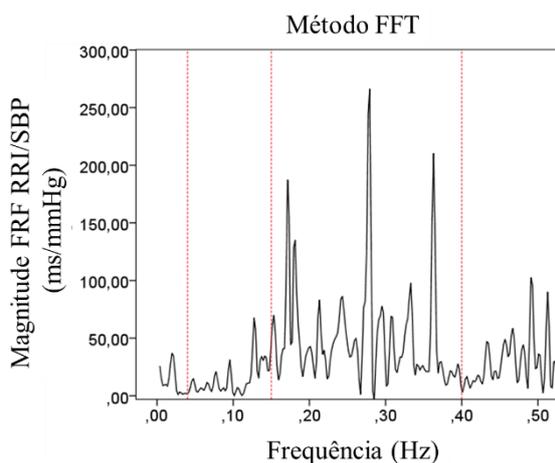


Figura 34 – Magnitude da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método FFT.

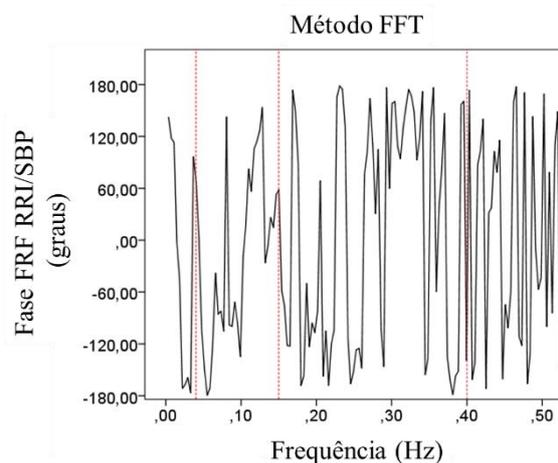


Figura 35 – Fase da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método FFT.

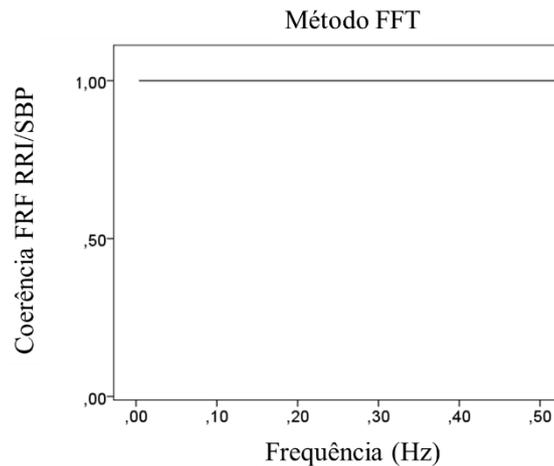


Figura 36 – Coerência da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método FFT.

É possível observar que a FRF obtida apresenta uma quantidade relativamente alta de ruído em suas respostas de magnitude e fase, o que era esperado, uma vez que as PSDs calculadas pelo método FFT também apresentam esse comportamento, devido a ruídos de medição. Entretanto, a característica mais peculiar do resultado gerado por esse método diz respeito à superestimação da função de coerência, que como pode ser visto, apresenta valor unitário para todas as faixas de frequência consideradas.

A superestimação da coerência, unitária para todos os valores de frequência, como ilustra a Figura 36, é consequência do próprio método FFT, que assume que todo o ruído presente no sinal de saída é proveniente do ruído presente no sinal de entrada, ou de outra maneira, o método assume que o ruído presente nos sinais é de fato parte do sinal. Segundo a definição de coerência apresentada em (22), o valor de coerência entre dois sinais sem ruído e relacionados por um sistema linear será unitário para todas as faixas de frequência onde exista alguma potência, como ocorre aqui.

Dessa forma, por meio do método FFT não é possível afirmar em quais faixas de frequência a FRF obtida pode ser considerada confiável e conseqüentemente não é possível aplicar os métodos de cálculo dos índices autonômicos que levam em conta o critério da coerência, que será descrito adiante.

O método de Welch e o método da Média das Frequências foram também utilizados por serem formas de aumentar a confiança estatística da estimativa das PSDs [133,58,1] e conseqüentemente das FRFs. As figuras 37, 38 e 39 trazem, respectivamente, as respostas em

magnitude, fase e função de coerência da FRF que relaciona os sinais RRI e PAS obtida pelo método de Welch. A linha horizontal vermelha observada no gráfico da função de coerência indica a delimitação do valor de coerência a partir do qual a estimativa da FRF é considerada confiável, ou seja, 0,5.

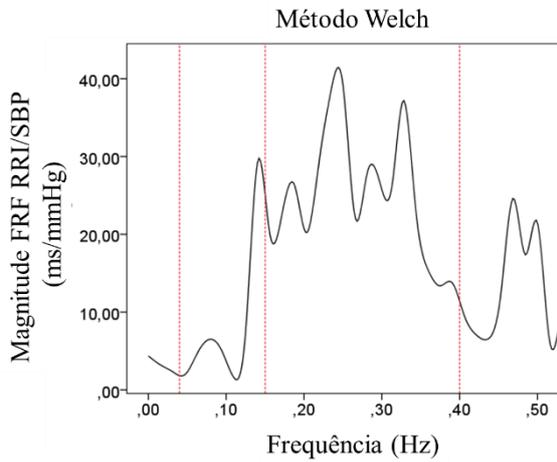


Figura 37 – Magnitude da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Welch.

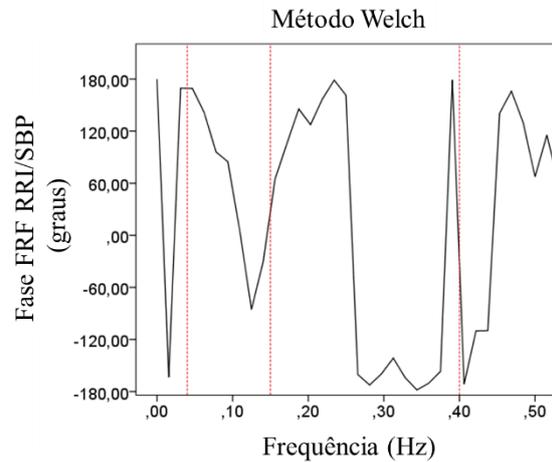


Figura 38 – Fase da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Welch.

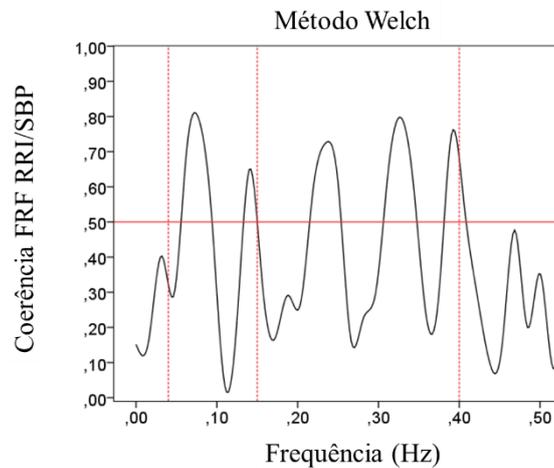


Figura 39 – Coerência da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Welch.

Já as figuras 40, 41 e 42 apresentam, respectivamente, magnitude, fase e função de coerência da FRF que relaciona os sinais RRI e PAS obtida pelo método da Média das Frequências.

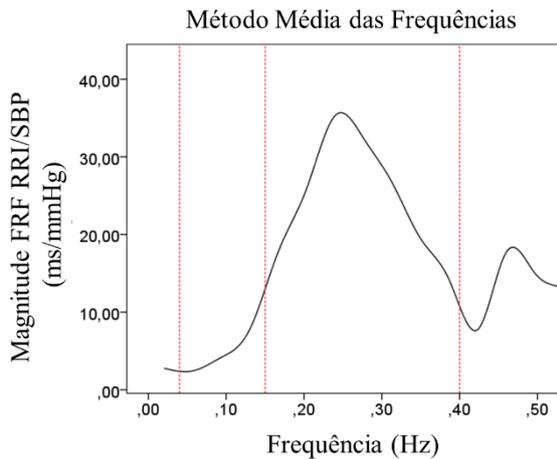


Figura 40 – Magnitude da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Média das Frequências.

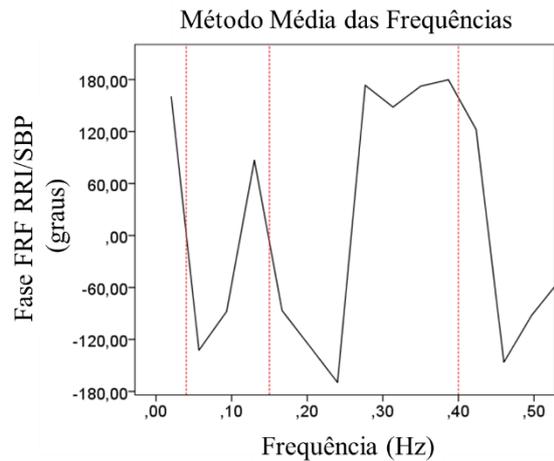


Figura 41 – Fase da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Média das Frequências.

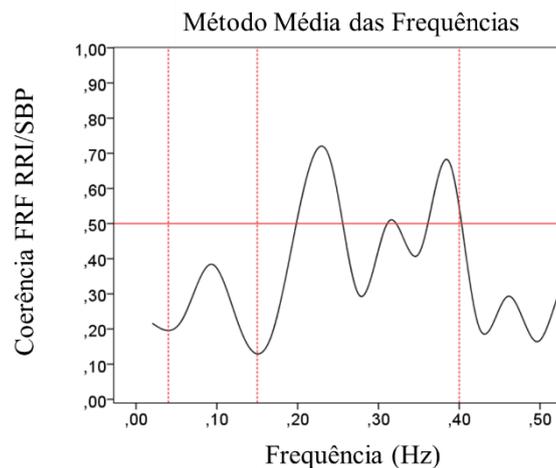


Figura 42 – Coerência da FRF entre RRI e PAS calculada por meio do método Média das Frequências.

Da mesma forma observada para as PSDs, o resultado da FRF produzida pelo método de Welch é menos ruidoso do que aquela produzida pelo método FFT. O método da Média das Frequências, por sua vez, produz um resultado ainda menos ruidoso do que o método de Welch. Como já mencionado, a contrapartida da redução de ruído na estimativa da PSD e FRF é a perda de resolução em frequência. Dessa maneira, o método que apresenta melhor resolução é o método FFT, seguido pelos métodos de Welch e Média das Frequências, como também pode ser observado nos gráficos.

O cálculo de médias ao longo do espectro da forma como é feito nos métodos de Welch e da Média das Frequências pode introduzir um viés relevante na estimativa, principalmente em

regiões de frequência que originalmente apresentavam picos de magnitude ou fase acentuados, ou seja, quando valores adjacentes são muito distintos. Isso pode ser constatado na observação dos resultados produzidos, uma vez que os maiores picos de magnitude observados na FRF produzida pelo método FFT desaparecem quando a função é obtida pelos outros dois métodos. O mesmo acontece para as variações bruscas da resposta em fase da FRF.

O viés introduzido na estimativa é particularmente maior no método da Média das Frequências devido ao fato da suavização produzida nas curvas ser muito intensa, resultando em uma estimativa da FRF que se comporta de maneira indesejavelmente distante do resultado que seria observado na FRF real. Assim, levando em conta as considerações feitas, optou-se por utilizar o método de Welch para obtenção das FRFs utilizadas neste trabalho, como sugerido, entre outros, por Khoo [90], Clifford [57] e Brown [92].

A FRF para a relação entre os sinais de RRI e VPI, que representa a dinâmica do acoplamento cardiorrespiratório, também foi obtida pelo método de Welch. As figuras 43, 44 e 45 apresentam, respectivamente, as respostas em magnitude e fase e a função de coerência dessa FRF.

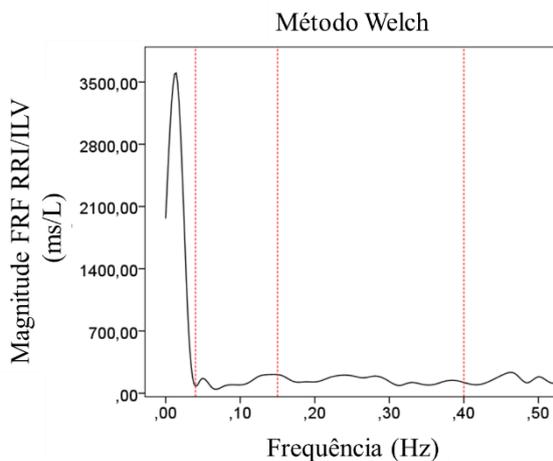


Figura 43 – Magnitude da FRF entre RRI e VPI calculada por meio do método Welch.

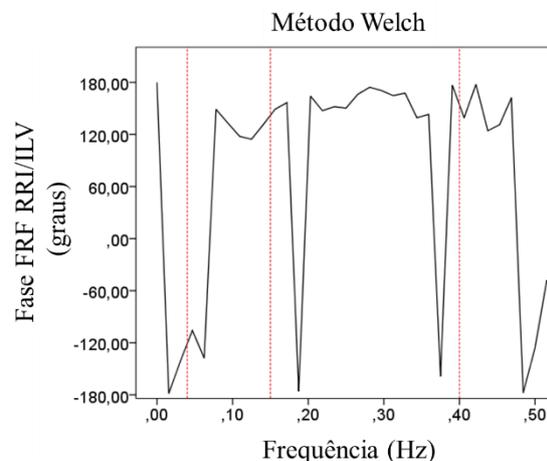


Figura 44 – Fase da FRF entre RRI e VPI calculada por meio do método Welch.

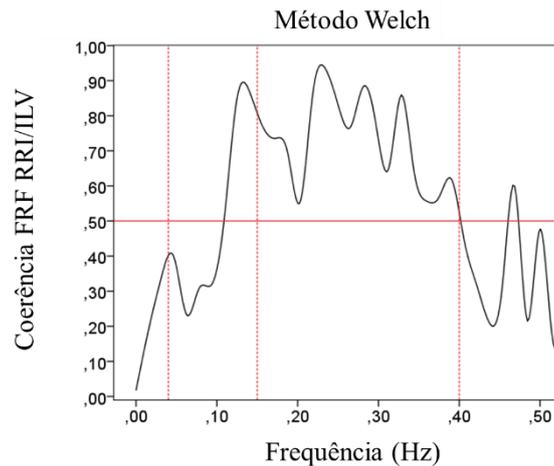


Figura 45 – Coerência da FRF entre RRI e VPI calculada por meio do método Welch.

3.5. Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A obtenção de índices da VFC tornou-se relativamente simples do ponto de vista clínico devido ao desenvolvimento de tecnologias que permitem o acesso aos sinais fisiológicos de forma não invasiva, rápida, barata, segura e precisa [66,4,1,57]. A disponibilidade de plataformas e de uma ampla variedade de métodos que oferecem o armazenamento e análise dos sinais também facilitou a realização da grande quantidade de pesquisas já conduzidas na área.

Entretanto, mesmo com os esforços das últimas décadas, o uso clínico de índices da VFC ainda apresenta limitações, principalmente devido à natureza extremamente complexa dos mecanismos fisiológicos envolvidos [4,66]. A alta variabilidade observada entre diferentes sujeitos e as influências indesejadas provenientes de outras atividades fisiológicas paralelas são fatores que refletem essa complexidade e que impactam a aplicabilidade clínica dos métodos até então desenvolvidos. Talvez por esses motivos, a análise da VFC ainda não é amplamente utilizada por médicos como uma ferramenta clínica rotineira [4].

Dessa forma, ainda não há consensos fortemente estabelecidos sobre a forma como os índices devem ser obtidos no que diz respeito à obtenção dos sinais, passando pelo seu processamento e aplicação dos métodos; e também sobre as possíveis interpretações clínicas baseadas nesses índices. Nesse sentido, os métodos de análise da VFC no domínio do tempo apresentam, de forma relativa, uma maior padronização em sua metodologia de cálculo e na interpretação clínica de seus resultados [1], o que se deve à sua simplicidade, tanto de cálculo quanto de

entendimento, um fator muito importante quando se considera uma área de estudo interdisciplinar que necessita da colaboração de pesquisadores com as mais diversas formações.

Por outro lado, métodos mais avançados, como é o caso dos espectrais, apesar de largamente empregados em pesquisas há várias décadas, ainda são pouco padronizados, principalmente devido à grande quantidade de métodos diferentes de pré-processamento e estimação de espectro dos sinais descritos na literatura [66,58,57]. Isso dificulta comparações de resultados de diferentes pesquisas e naturalmente compromete a interpretação clínica.

Neste trabalho, para a análise da VFC, foram empregados métodos estatísticos no domínio do tempo, bem como métodos espectrais. Suas vantagens e desvantagens são evidenciadas e seus resultados são, ao final, comparados.

3.5.1. Métodos Estatísticos

Dois métodos estatísticos já consolidados na literatura foram empregados na análise da VFC, gerando dois índices distintos para sua caracterização. O primeiro índice, SDNN, é calculado simplesmente como o desvio padrão do sinal RRI [58,66,1], o qual foi obtido a partir do ECG. O segundo índice, denominado RMSSD, é calculado como o valor quadrático médio (RMS) do sinal formado pelas diferenças sucessivas do sinal RRI [58,66,1].

As vantagens desses métodos são principalmente a simplicidade e o fato de seu cálculo não exigir grande esforço computacional, o que é um fator extremamente relevante no desenvolvimento de aplicações clínicas em tempo real, por exemplo. Outra vantagem diz respeito ao fato de que métodos no domínio do tempo não exigem dos sinais a característica de estacionariedade da mesma forma que os métodos espectrais [58]. Apesar disso, métodos temporais não permitem que sejam feitas análises acerca dos efeitos dos ramos simpático e vagal do SNC [58], o que constitui sua principal limitação. Outra desvantagem é sua alta sensibilidade à presença de outliers nos dados utilizados [57].

3.5.2. Métodos Espectrais

Os métodos espectrais aplicados consistem no cálculo da área abaixo da PSD do sinal RRI nas regiões de frequência de interesse [57,58]. O primeiro índice considera apenas a área abaixo da banda LF da PSD, e apresenta-se como

$$HRV_{LF} = \int_{0,04}^{0,15} PSD_{RRI}(f) df. \quad (33)$$

A interpretação fisiológica da banda LF é um pouco controversa, entretanto a maioria dos autores define que essa banda representa tanto influências do SNA simpático quanto do parassimpático [61,66,1].

A potência total em cada faixa de frequências varia muito mesmo entre indivíduos saudáveis e da mesma idade [58], fazendo com que comparações diretas entre esses indicadores não sejam muito confiáveis. Para contornar esse problema, Pagani [69] e Maliani [134] sugerem uma normalização ao longo das bandas de frequência. Assim, o segundo índice calculado também considera a região LF, porém com normalização em relação ao somatório das bandas LF e HF.

Entretanto, os índices normalizados também são questionados, uma vez que eles acabam por refletir de forma parcial a potência presente nas bandas LF e HF [58]. Por exemplo, se forem comparados dois casos em que as potências absolutas na banda LF são iguais, mas as potências na banda HF são diferentes, o índice LF normalizado naturalmente não será igual para os dois casos. Assim, na prática, a potência absoluta da banda HF está afetando o índice obtido. Por essa razão, a Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology [1] sugere que os índices normalizados sejam reportados juntamente com os valores absolutos de potência em cada banda espectral.

O índice normalizado foi então definido como

$$HRV_{LFn} = \int_{0,04}^{0,15} PSD_{RRI}(f) df \Bigg/ \int_{0,04}^{0,4} PSD_{RRI}(f) df. \quad (34)$$

Os outros dois índices espectrais calculados para a análise da VFC utilizam uma metodologia análoga à apresentada para os índices HRV_{LF} e HRV_{LFn} , porém considerando agora a região HF do espectro. Diferentemente da banda de baixa frequência, o fato da banda HF representar uma medida da atividade parassimpática do SNA é amplamente aceito na comunidade clínica [61]. O índice é definido como

$$HRV_{HF} = \int_{0,15}^{0,4} PSD_{RRI}(f) df. \quad (35)$$

Analogamente, sua versão normalizada ao longo das bandas LF e HF foi definida como

$$HRV_{HFn} = \int_{0,15}^{0,4} PSD_{RRI}(f) df \Bigg/ \int_{0,04}^{0,4} PSD_{RRI}(f) df. \quad (36)$$

Os quatro métodos apresentados utilizam a PSD obtida através do periodograma de Welch [135].

A principal vantagem dos métodos espectrais é sua capacidade de analisar a contribuição específica de cada um dos ramos do SNA, permitindo que sejam feitas inferências sobre o estado em que se encontra determinado paciente em termos da sua capacidade de controle autonômico, considerando possíveis desequilíbrios entre os estímulos vagais e simpáticos.

3.6. Índices da Sensibilidade do Barorreflexo

Apesar de muito informativa, a obtenção e análise dos índices BRS ainda não é tão amplamente difundida como já é o estudo da VFC. De forma semelhante, esses indicadores também permitem que o funcionamento do controle autonômico de um indivíduo seja avaliado [2,13].

Assim, o interesse na obtenção de marcadores da sensibilidade do barorreflexo tem aumentado. Entretanto, os métodos aplicados de forma mais usual em estudos clínicos ou laboratoriais são ou invasivos, como é o caso do uso de drogas que têm ação vasodilatadora ou vasoconstritora, ou tecnicamente complexos, como a técnica *neck chamber*, que estimula diretamente os barorreceptores carotídeos através da aplicação de pressão por meio de válvulas posicionadas sobre o pescoço [136].

As técnicas mais recentes para obtenção de índices BRS baseiam-se na análise computacional de variações espontâneas dos sinais de PAS e RRI tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência [81,136,2]. Naturalmente, essas técnicas exigem a aplicação das teorias de processamento de sinais e de engenharia de sistemas, razão pela qual são aplicadas neste

trabalho. Todos os métodos utilizados são apresentados a seguir, detalhando suas características e evidenciando suas vantagens e desvantagens.

3.6.1. Métodos Temporais

O primeiro método aplicado para o cálculo dos índices BRS é um método temporal conhecido como método da sequência, que foi proposto devido à sua similaridade com o tradicional e invasivo método da inclinação, o mais comumente empregado em estudos clínicos que têm por objetivo avaliar a BRS [81]. As similaridades entre os métodos e a justificativa da utilização do método da sequência são apresentadas a seguir.

O método da inclinação consiste em perturbar, de alguma maneira, o sistema de controle da pressão sanguínea e medir a resposta obtida à essa perturbação. As formas mais comuns de provocar essa perturbação são utilizando medicamentos que induzem variações na pressão arterial ou fazendo rápidas variações na posição dos pacientes. Enquanto as variações são provocadas, sinais de eletrocardiograma e pressão arterial são constantemente obtidos.

Dessa maneira, os sinais de PAS e RRI são plotados na forma (x,y) como variáveis dependentes e uma regressão linear é realizada com os pontos obtidos, gerando uma reta com determinado coeficiente angular, o qual é definido como o índice BRS desejado [81].

A grande maioria dos estudos que utiliza medicamentos para perturbar o sistema de controle da pressão arterial faz uso da fenilefrina para aumentar a pressão arterial e do nitroprussiato para diminuí-la [81]. A técnica da fenilefrina produz resultados que inclusive são utilizados como referência para a comparação e avaliação de resultados produzidos por métodos recém propostos [2].

O método da sequência, diferentemente do método da inclinação, não utiliza meios externos para variar a pressão arterial, sendo, portanto, um método não-invasivo que se baseia nas mudanças espontâneas que ocorrem no sistema cardiorrespiratório. O método da sequência também é baseado na inclinação da reta de regressão linear entre PAS e RRI plotados como (x,y) . Porém essa inclinação é obtida como a média das diversas inclinações observadas em trechos monotonicamente crescentes/decrescentes da associação entre os sinais PAS e RRI, uma vez que estarão ocorrendo apenas flutuações naturais e não haverá um grande trecho crescente ou decrescente como aquele que é observado após o uso de medicamentos [137,85].

Para que um trecho fosse considerado válido, deveria haver ao menos três pontos sequenciais que estivessem simultaneamente crescendo ou decrescendo, além da diferença entre os pontos consecutivos ser de ao menos 0,5 mmHg para a PAS e 1 ms para o RRI. Uma ilustração de uma sequência válida é apresentada na Figura 46. Essa restrição tem o efeito de um filtro, retirando possíveis flutuações devidas unicamente a ruídos e alterando a quantidade de trechos considerados válido no cálculo da média das inclinações [81].

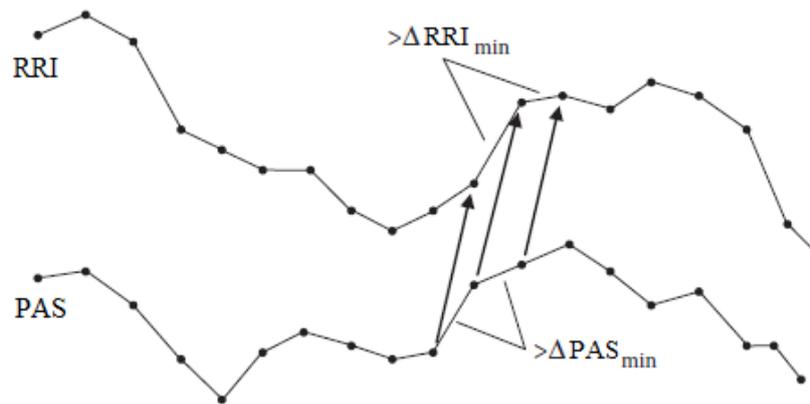


Figura 46 – Representação de trechos dos sinais RRI e PAS em que há uma sequência crescente válida, contendo a quantidade mínima de três pontos consecutivos que diferem entre si por um valor maior do que aquele definido como sendo o mínimo em ΔRRI_{min} (1 ms) e ΔPAS_{min} (0,5 mmHg). Fonte: Adaptado de [81].

Os mecanismos fisiológicos que promovem a estimulação e a desativação dos barorreceptores são diferentes [85]. Por esse motivo, os trechos crescentes e os trechos decrescentes da associação entre os sinais PAS e RRI são analisados separadamente, gerando dois índices distintos. A média das inclinações dos trechos crescentes dá origem ao índice BRS_{seq+} , enquanto a média das inclinações de trechos decrescentes origina o índice BRS_{seq-} .

Por serem calculados no domínio do tempo, os índices BRS_{seq+} e BRS_{seq-} não permitem que inferências acerca da influência dos ramos simpático e vagal do SNA sejam feitas na análise de seus resultados, uma vez que a diferença entre o controle exercido por cada um dos ramos é evidenciada com base em sua frequência de atuação. Por outro lado, os índices são de relativamente fácil obtenção e não exigem grande esforço computacional em seu cálculo.

3.6.2. Métodos Espectrais

Os métodos no domínio da frequência que permitem obter índices BRS baseiam-se nas relações existentes entre as PSDs dos sinais de PAS e RRI, partindo do princípio de que oscilações

espontâneas na PAS produzem oscilações de mesma frequência no sinal RRI por meio da ação dos mecanismos do barorreflexo [2].

Há diversas maneiras de se definir índices BRS espectrais. A primeira maneira empregada define o índice BRS_{LF} como a raiz quadrada da razão entre as componentes espectrais dos sinais RRI e PAS na região de baixa frequência (LF: 0.04 a 0.15 Hz) de suas PSDs [81,138], como apresentado em (37). Na equação, as PSDs dos sinais RRI e PAS são respectivamente representadas por $PSD_{RRI}(f)$ e $PSD_{PAS}(f)$:

$$BRS_{LF} = \sqrt{\frac{\int_{0,04}^{0,15} PSD_{RRI}(f) df}{\int_{0,04}^{0,15} PSD_{PAS}(f) df}}. \quad (37)$$

A definição do cálculo do índice BRS_{LF} tem como premissa a suposição de que a pressão sanguínea é controlada principalmente por oscilações na banda LF, que são relacionadas ao mecanismo de regulação da pressão [81,138]. Simultaneamente, ao definir o cálculo apenas para a região LF, o método é também capaz de filtrar as influências indesejadas da mecânica da respiração, que normalmente se concentram na região de alta frequência (HF: 0.15 a 0.4 Hz) do espectro [83].

A principal limitação do índice BRS_{LF} é o fato de que seu cálculo não possui artifícios que garantam que os sinais de RRI e PSA estejam sincronizados ou que sejam correlacionados. Uma possibilidade para contornar esse problema é adicionando o conceito da coerência ao cálculo do índice, uma vez que a razão entre RRI e PAS nas regiões de frequência em que os sinais são linearmente correlacionados expressa os efeitos da atividade do barorreflexo [85].

A coerência é dada em função da frequência e indica quão bem os sinais estão linearmente acoplados em um dado sistema. A existência de valores de coerência superiores a 0,5 indica um acoplamento linear satisfatório entre os sinais em uma determinada faixa de frequências [66,2,81].

Em todos os métodos no domínio da frequência utilizados neste trabalho, foram calculados um índice sem o uso da coerência e um índice equivalente com o uso da coerência para efeitos de comparação e, se possível, para melhorar a estimativa fornecida pela técnica. Entretanto, outros estudos mostram que o uso do critério da coerência não garante, por si só, resultados mais confiáveis para os índices BRS [2,139].

Dessa maneira, o índice BRS_{LF-C} foi definido da mesma maneira que o índice BRS_{LF} , mas considerando em seu cálculo apenas as faixas de frequência onde a coerência fosse maior do que o valor limite de 0,5, como é descrito em (38).

$$BRS_{LF-C} = \sqrt{\frac{\int_{0,04}^{0,15} PSD_{RRI}(f) df}{\int_{0,04}^{0,15} PSD_{PAS}(f) df}}, \text{ em que coerência} > 0,5 \quad (38)$$

O índice BRS_{HF} , com sua definição descrita em (39), foi calculado da mesma maneira que o índice BRS_{LF} , porém considerando apenas a região HF do espectro, que é associada à atividade respiratória [2,140], outro componente oscilatório que impacta a mensuração de índices BRS.

$$BRS_{HF} = \sqrt{\frac{\int_{0,15}^{0,4} PSD_{RRI}(f) df}{\int_{0,15}^{0,4} PSD_{PAS}(f) df}} \quad (39)$$

Aplicando o critério da coerência, obteve-se o índice BRS_{HF-C} , definido em (40).

$$BRS_{HF-C} = \sqrt{\frac{\int_{0,15}^{0,4} PSD_{RRI}(f) df}{\int_{0,15}^{0,4} PSD_{PAS}(f) df}}, \text{ em que coerência} > 0,5 \quad (40)$$

O índice BRS_{α} , proposto por Lucini *et al.* [141], também foi calculado. Esse índice equivale à média dos índices BRS_{LF} e BRS_{HF} , representando o ganho geral da relação entre os sinais de RRI e PAS ao longo das regiões espectrais LF e HF [141,140,87], e tem a seguinte definição:

$$BRS_{\alpha} = \frac{BRS_{LF} + BRS_{HF}}{2}. \quad (41)$$

O índice também foi calculado utilizando o critério da coerência ($BRS_{\alpha C}$), para efeitos de comparação.

O uso do critério de coerência por si só não garante que as oscilações no sinal de PAS ocorreram anteriormente às oscilações no sinal de RRI, da forma como foi definido no modelo empregado neste trabalho, que utiliza o sinal de RRI como saída e o sinal de PAS como entrada do sistema

de controle do barorreflexo. De fato, com base no conhecimento fisiológico sabe-se que a variável independente do sistema é a PAS, que precede as oscilações no RRI [26,81].

Uma forma de garantir, nos métodos de cálculo da BRS, que as variações no sinal de PAS ocorrem antes das variações no sinal de RRI é utilizar o critério de fase. Calculando a diferença de fase entre os sinais em função da frequência, é possível afirmar que as oscilações de PAS ocorrem antes das oscilações de RRI quando a diferença de fase for negativa. Assim, insere-se, juntamente com o critério de coerência, o critério de fase no cálculo dos índices BRS. Dessa maneira, só são levadas em consideração as bandas de frequência em que a coerência tem valor superior a 0,5 e em que a diferença de fase é inferior a zero.

A aplicação conjunta dos critérios de coerência e fase foi testada para todos os índices BRS espectrais calculados. Entretanto, as limitações impostas pelos critérios fizeram com que não houvesse, em nenhum dos casos, um número satisfatório de amostras das PSDs que satisfizessem simultaneamente os dois requisitos exigidos. Portanto, o critério de fase não foi aplicado para a geração de índices BRS.

Os últimos índices espectrais obtidos basearam-se na função de resposta em frequência (FRF) de um modelo linear em malha aberta que tem como entrada o sinal de PAS e como saída o sinal de RRI [13,81,121]. Nesse modelo, a FRF é calculada como a razão entre a CPSD de RRI e PAS e a PSD de PAS [120,136], como indicado em (42). A FRF pode ser entendida como uma medida que representa a magnitude do sinal de saída (RRI) quando variações ocorrem no sinal de entrada (PAS) em uma dada frequência.

$$H_{FRF}(f) = \frac{CPSD_{RRI,PAS}(f)}{PSD_{PAS}(f)} \quad (42)$$

A FRF fornece informações importantes sobre a dinâmica de um sistema sob o ponto de vista da engenharia. Entretanto, para aplicações clínicas é necessário que haja um índice simples que possa ser facilmente obtido e comparado para avaliar o estado de saúde de um paciente.

Portanto, os índices BRS foram definidos como o valor médio do ganho da FRF na banda de frequência de interesse [84,81,2,90]. O primeiro índice, BRSh_{LF}, foi definido com base na região LF:

$$BRSh_{LF} = \frac{1}{0,15 - 0,04} \int_{0,04}^{0,15} |H_{FRF}(f)| df, \quad (43)$$

em que $H_{FRF}(f)$ representa a FRF.

O índice $BRSh_{HF}$ foi calculado considerando apenas a região HF:

$$BRSh_{HF} = \frac{1}{0,4 - 0,15} \int_{0,15}^{0,4} |H_{FRF}(f)| df. \quad (44)$$

O índice $BRSh_M$ equivale à média aritmética entre os índices $BRSh_{LF}$ e $BRSh_{HF}$:

$$BRSh_M = \frac{BRSh_{LF} + BRSh_{HF}}{2}. \quad (45)$$

Além dos três índices apresentados, foram também calculados os seus equivalentes com aplicação do critério da coerência: $BRSh_{LF-C}$, $BRSh_{HF-C}$ e $BRSh_{M-C}$.

3.6.3. Métodos de Identificação Paramétrica

Em adição aos métodos espectrais, também foi aplicado um método temporal de identificação paramétrica para o cálculo de índices BRS [85,81]. Este método utiliza um modelo linear autorregressivo com entrada exógena (modelo ARX), que tem sua estrutura apresentada na Figura 47, com a PAS definida como o sinal de entrada, $u(k)$, e o RRI definido como a saída, $y(k)$.

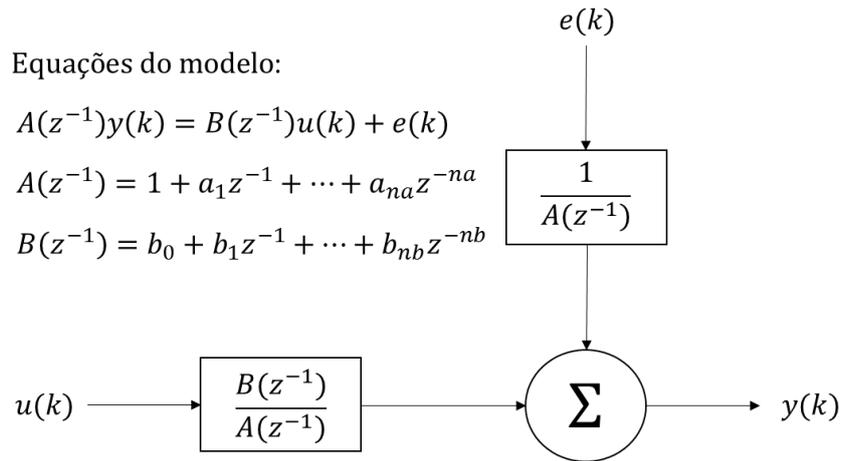


Figura 47 – Estrutura do modelo ARX utilizada para a identificação paramétrica. Fonte: modificado de CRSIDLab [122].

De acordo com o modelo utilizado, o sinal RRI pode ser expresso como uma combinação linear de seus próprios valores anteriores e de valores anteriores do sinal PAS [142]. As oscilações em torno da média que ocorrem no sinal RRI em um dado instante k , $\Delta RRI(k)$, são descritas como combinações ponderadas de valores passados de ΔRRI e oscilações em torno da média do sinal PAS, ΔPAS , como é apresentado na equação de diferenças (46). Os parâmetros do modelo ARX, as ordens p e q e o atraso D_{PAS} , foram escolhidos com base no critério de descrição do comprimento mínimo, do inglês *minimum description length* (MDL) [143].

O critério MDL leva em consideração a medida da qualidade de ajuste do modelo, selecionando o menor número possível de parâmetros e a melhor combinação entre eles, para formação de um modelo ótimo. A seleção de parâmetros realizada é baseada na minimização da variância dos erros residuais entre o sinal RRI medido e o sinal RRI predito [142,143]. Neste trabalho, metade das amostras dos sinais foram usadas para estimar o modelo, enquanto a outra metade foi utilizada para sua validação e teste de performance. A medida utilizada como critério nesse teste foi a raiz do erro quadrático médio de predição, do inglês *root mean square error of prediction* (RMSEP) [144].

Na Figura 47 e na equação (46), o erro $e(k)$ representa a parcela da variabilidade observada no sinal RRI que não pode ser explicada pelo modelo empregado. Os coeficientes desconhecidos a_i e b_j são estimados a partir dos dados de RRI e PAS, enquanto N representa o número total de amostras utilizadas na estimação do modelo.

$$\Delta RRI(k) = \sum_{i=1}^p a_i \Delta RRI(k-i) + \sum_{j=0}^q b_j \Delta PAS(k-j-D_{PAS}) + e(k) \quad (k = 1, \dots, N) \quad (46)$$

A partir do modelo, foram obtidos índices no domínio do tempo e da frequência. Os índices no domínio do tempo vieram diretamente das características da resposta ao impulso. Já os índices no domínio da frequência vieram de características da transformada de Fourier da resposta ao impulso.

Para esse modelo em específico, a resposta ao impulso representa e descreve a dinâmica que relaciona, por meio do barorreflexo, as oscilações no sinal PAS e as consequentes variações observadas no sinal RRI [91].

Os indicadores utilizados para caracterizar a resposta ao impulso estimada foram a magnitude da resposta ao impulso, IRmag, medida como a diferença entre o primeiro valor mínimo e o valor máximo da resposta ao impulso (em ms/mmHg); o tempo característico, Tchar, que fornece informações sobre a latência do sistema (em segundos); e o tempo de pico, Tpeak, que mede a duração entre o início da resposta ao impulso e a ocorrência do seu valor máximo (em segundos) [91,145].

A transformada de Fourier da resposta ao impulso fornece um sinal que é, por definição, equivalente à FRF do sistema como obtida com o uso das PSDs [97,120]. Porém, na prática, as estimativas obtidas para a FRF com as duas abordagens são diferentes devido a características específicas dos métodos. Assim, foi possível calcular índices BRS da mesma maneira que se procedeu para obter os índices espectrais baseados na FRF obtida pelas PSDs. O índice BRSdg_{LF} representa o ganho dinâmico da FRF na região LF (0,04 a 0,15 Hz), e é calculado como o valor médio da magnitude da FRF nessa banda de frequências:

$$BRSdg_{LF} = \frac{1}{0,15 - 0,04} \int_{0,04}^{0,15} |H(f)| df, \quad (47)$$

em que $H(f)$ representa a transformada de Fourier da resposta ao impulso.

De forma análoga, o índice BRSdg_{HF} representa o ganho dinâmico da FRF na região HF (0,15 a 0,5 Hz):

$$BRSdg_{HF} = \frac{1}{0,4 - 0,15} \int_{0,15}^{0,4} |H(f)| df. \quad (48)$$

3.7. Índices do Acoplamento Cardiorrespiratório

3.7.1. Métodos Espectrais

Os índices espectrais do acoplamento cardiorrespiratório (ACR) foram obtidos por meio das mesmas metodologias aplicadas ao cálculo dos índices BRS espectrais, porém considerando as relações entre os sinais VPI e RRI.

Dessa forma, utilizando a abordagem da PSD calculou-se os índices ACR_{LF} e ACR_{HF} como:

$$ACR_{banda\ de\ frequência} = \sqrt{\frac{\int_{banda\ de\ frequência} PSD_{RRI}(f) df}{\int_{banda\ de\ frequência} PSD_{VPI}(f) df}}, \quad (49)$$

em que os limites de integração utilizados definem e o índice será baseado na banda LF (0,04 a 0,15 Hz) ou HF (0,15 a 0,4Hz). Foram também calculados os índices equivalentes com o uso da coerência, ACR_{LF-C} e ACR_{HF-C} .

O índice ACR_{α} foi também calculado como a média aritmética entre os índices ACR_{LF} e ACR_{HF} , bem como seu equivalente com o uso da coerência, $ACR_{\alpha-C}$.

Os índices ACR_{hLF} e ACR_{hHF} foram calculados com a utilização da FRF da forma genericamente definida:

$$ACR_{hbanda\ de\ frequência} = \frac{1}{banda\ de\ frequência} \int_{banda\ de\ frequência} |H_{FRF}(f)| df, \quad (50)$$

em que $H_{FRF}(f)$ representa a FRF entre os sinais de RRI e VPI. Esses índices representam a média do ganho da FRF na banda de frequência de interesse.

O índice ACR_{h_M} foi definido como a média entre os índices $ACR_{h_{LF}}$ e $ACR_{h_{HF}}$ e os equivalentes com aplicação do critério da coerência, $ACR_{h_{M-C}}$, $ACR_{h_{LF-C}}$ e $ACR_{h_{HF-C}}$ também foram obtidos.

3.7.2. Métodos de Identificação Paramétrica

O modelo ARX, anteriormente empregado no cálculo de índices BRS, também foi aplicado ao estudo das relações entre os sinais RRI e VPI, gerando índices ACR tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência.

Apenas um índice temporal foi obtido a partir da resposta ao impulso estimada pelo modelo ARX, o índice IRmag, que representa a diferença de amplitude entre os pontos mínimo e máximo da resposta ao impulso. Os índices espectrais obtidos foram $ACR_{dg_{LF}}$ e $ACR_{dg_{HF}}$, calculados a partir da transformada de Fourier da resposta ao impulso, representando, respectivamente, a média do ganho dinâmico na região de baixa e alta frequência.

3.8. Análise Estatística

Em posse dos índices de VFC, BRS e ACR, diversas estatísticas descritivas foram calculadas para caracterização dos conjuntos de dados obtidos. Em seguida, foi realizada uma série de testes ANOVA com dois fatores e medidas repetidas. Os dois fatores considerados foram condição (basal, sham-CPAP ou CPAP10) e obstrução (obstruído ou não-obstruído). A utilização da medida repetida justifica-se pelo fato de que cada um dos pacientes foi colocado sob as três condições diferentes de aplicação da terapia CPAP, o que tem por consequência a existência de três índices distintos referentes a um mesmo indivíduo. Assim, a medida repetida foi definida como o número que identifica cada um dos pacientes.

A análise de variância requer que os dados possuam um comportamento gaussiano. Por essa razão, foi necessário aplicar uma transformação logarítmica aos dados que não apresentavam distribuição normal [146]. Após a transformação, os dados foram submetidos a testes Shapiro-Wilk [147] e todos apresentaram comportamento gaussiano.

Outro pré-requisito para a aplicação de testes ANOVA diz respeito à necessidade de homogeneidade da variância dos dados. Para verificar essa característica, foram empregados testes Brown-Forsythe [148]. Todos os conjuntos de dados apresentados nos resultados possuíam variância homogênea.

Quando a análise de variância indicou significância estatística ($p < 0,05$) na diferenciação de pacientes de acordo com o seu grau de obstrução, condição de tratamento ou interação entre esses dois fatores, foram empregados, como análise post hoc, testes de Student com o método Holm-Sidak de ajuste dos valores p [149] para realização de comparações múltiplas entre pares de médias.

4. RESULTADOS

4.1. Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os únicos índices da VFC que produziram resultados capazes de diferenciar estatisticamente os grupos de pacientes foram os índices RMSSD e HRV_{HF}. Seus resultados são apresentados, respectivamente, nas tabelas 2 e 3 na forma média \pm desvio padrão. É possível observar, de forma geral, que os valores médios dos índices do grupo dos pacientes portadores de CMHNO aumentam continuamente da condição basal para a condição CPAP10. O valor médio dos índices para os pacientes CMHO aumenta na condição sham-CPAP e diminui na condição CPAP10 quando comparado à condição basal. Entretanto, o desvio-padrão desses resultados é muito alto.

Tabela 2 – Resultados do índice RMSSD para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

RMSSD (ms)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	12,73 \pm 8,16	15,22 \pm 9,34	11,85 \pm 6,00
Não-Obstruídos	12,03 \pm 15,60	17,29 \pm 19,70	17,41 \pm 19,69

Tabela 3 - Resultados do índice HRV_{HF} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

HRV _{HF} (ms ² x 10 ³)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	18,29 \pm 22,56	25,16 \pm 28,68	12,31 \pm 12,97
Não-Obstruídos	18,53 \pm 46,19	37,44 \pm 91,16	44,26 \pm 83,48

De acordo com a análise de variância, os índices RMSSD e HRV_{HF} aumentaram significativamente apenas no grupo não-obstruído tanto após a aplicação do sham-CPAP quanto após aplicação do CPAP10 quando comparado à condição basal, como pode-se observar nas figuras 48 e 49, respectivamente.

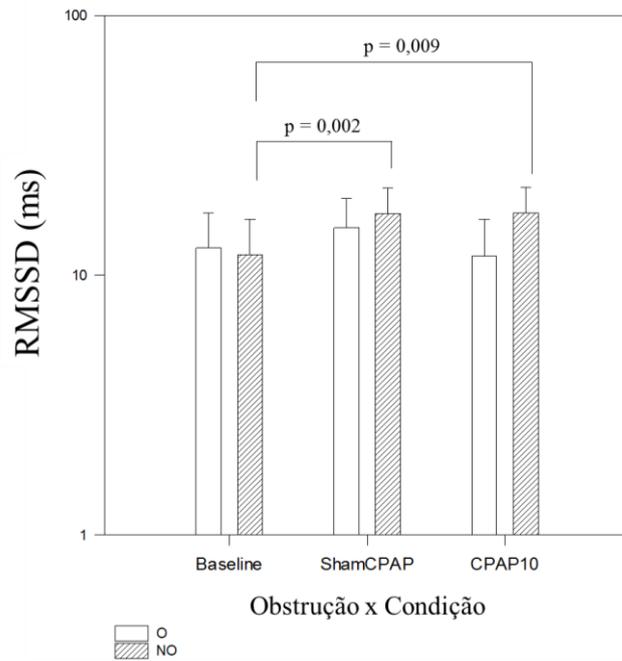


Figura 48 – Comparação do índice RMSSD para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

O índice RMSSD é obtido a partir de um método estatístico no domínio do tempo e representa uma estimativa das oscilações de alta frequência no ritmo cardíaco. Dessa forma, espera-se que esse índice seja altamente correlacionado com o índice HRV_{HF} , que também é um estimador das oscilações de alta frequência, porém com uso de técnicas espectrais.

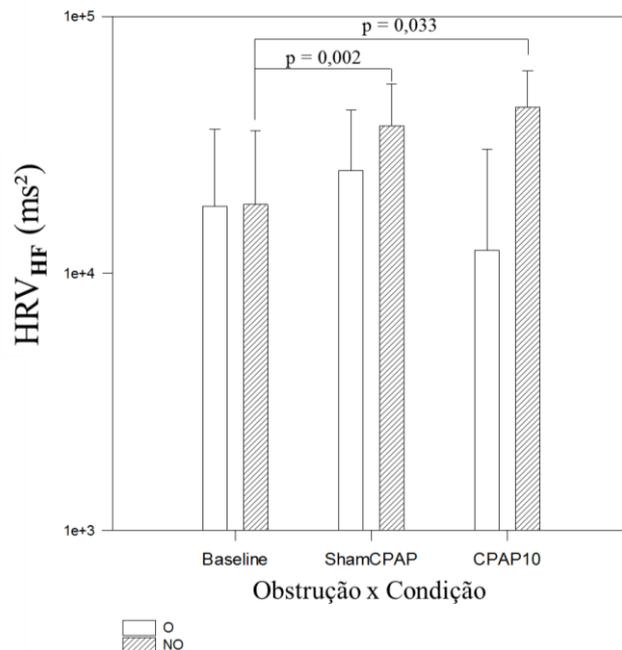


Figura 49 - Comparação do índice HRV_{HF} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

Os índices RMSSD e HRV_{HF} , por serem medidas de alta frequência, são considerados marcadores da atividade vagal do controle autonômico cardíaco [1,150]. Nenhum dos outros métodos aplicados no cálculo da VFC produziu índices capazes de diferenciar as interações entre grupos de pacientes e suas condições de forma estatisticamente significativa.

4.2. Índices da Sensibilidade do Barorreflexo

4.2.1. Métodos Temporais

As tabelas 4 e 5 apresentam, respectivamente, os resultados obtidos para os índices temporais BRSseq+ e BRSseq- na forma média \pm desvio padrão. Como pode ser visto, o valor médio dos índices, tanto para os pacientes CMHO quanto para os pacientes CMHNO, aumentou com a aplicação da terapia CPAP da condição basal para a condição CPAP10.

Apesar da motivação fisiológica já descrita que leva à definição de dois índices temporais distintos, um crescente e um decrescente, pode-se observar que os resultados fornecidos pelos dois métodos são muito próximos entre si.

Tabela 4 - Resultados do índice BRSseq+ para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

BRSseq+ (ms/mmHg)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	8,45 \pm 1,36	9,04 \pm 2,61	9,14 \pm 1,70
Não-Obstruídos	7,71 \pm 1,23	8,44 \pm 1,66	8,81 \pm 1,69

Tabela 5 - Resultados do índice BRSseq- para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

BRSseq- (ms/mmHg)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	8,69 \pm 1,28	9,35 \pm 2,58	9,39 \pm 1,75
Não-Obstruídos	7,95 \pm 1,28	8,80 \pm 1,56	9,06 \pm 1,59

A análise estatística mostrou que os índices BRSseq+ e BRSseq- apresentaram um aumento significativo após o uso do CPAP10 quando comparado à condição basal, mas apenas para o grupo dos pacientes não-obstruídos, como pode ser observado nas figuras 50 e 51, respectivamente.

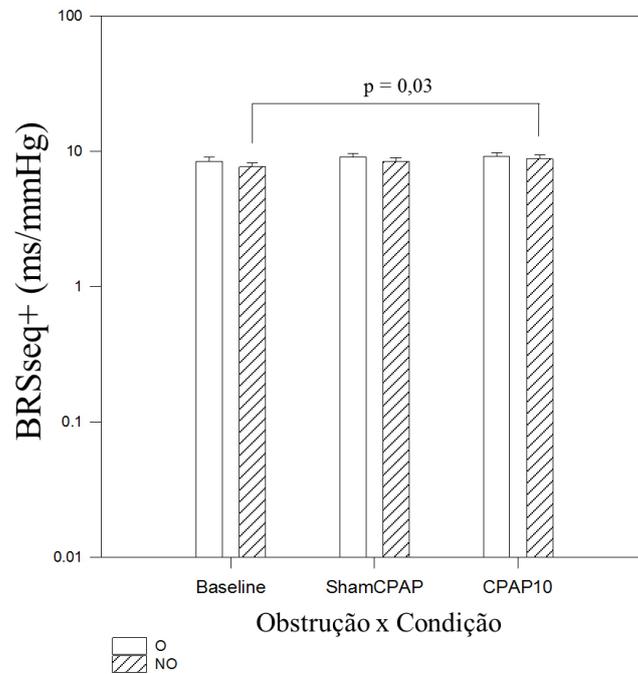


Figura 50 - Comparação do índice BRSseq+ para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

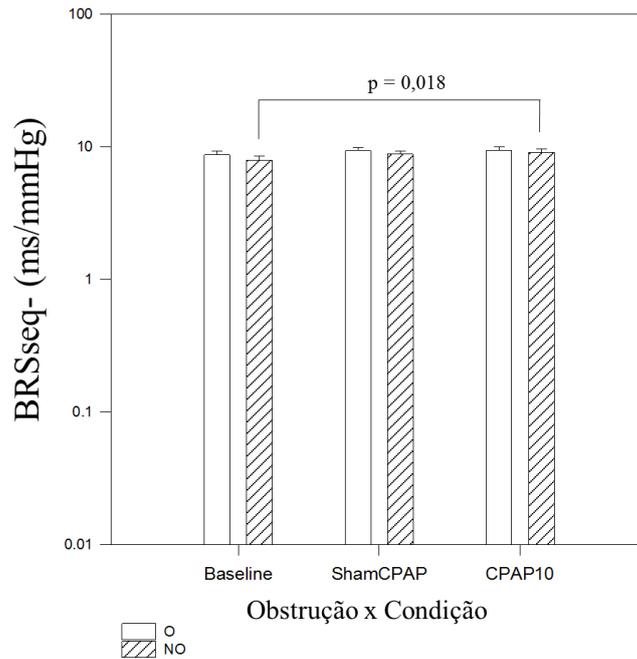


Figura 51 - Comparação do índice BRSseq- para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

Para o grupo de pacientes com CMHO não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Também não foram encontradas diferenças significativas entre o índice obtido após o uso de sham-CPAP quando comparado às outras duas condições.

4.2.2. Métodos Espectrais

Os resultados obtidos para os métodos espectrais BRS_{LF} e BRS_{LF-C} podem ser vistos nas tabelas 6 e 7, disponibilizados na forma média \pm desvio padrão. Entre os pacientes não-obstruídos, a tendência é de que a média dos índices aumente com a aplicação da terapia CPAP. Já entre os pacientes obstruídos, a média dos índices aumenta na condição sham-CPAP e diminui na condição CPAP10 em relação à condição basal.

Tabela 6 - Resultados do índice BRS_{LF} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

BRS_{LF} (ms/mmHg)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	6,63 \pm 3,56	7,22 \pm 3,97	6,23 \pm 3,24
Não-Obstruídos	6,56 \pm 4,24	7,53 \pm 4,77	9,90 \pm 4,91

Tabela 7 - Resultados do índice BRS_{LF-C} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

BRS_{LF-C} (ms/mmHg)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	7,38 \pm 4,41	7,69 \pm 3,95	7,22 \pm 4,54
Não-Obstruídos	7,67 \pm 5,48	8,53 \pm 5,52	10,74 \pm 5,45

Os índices BRS_{LF} e BRS_{LF-C} aumentaram significativamente, de acordo com a análise de variância, no grupo de pacientes CMHNO após o uso de sham-CPAP quando comparado à condição basal, bem como após o uso de CPAP10 quando comparado ao uso de sham-CPAP. Novamente, não foram percebidas diferenças significativas para o grupo CMHO. A Figura 52 traz os resultados do índice BRS_{LF} e a Figura 53, do índice BRS_{LF-C} para os diversos grupos e suas interações.

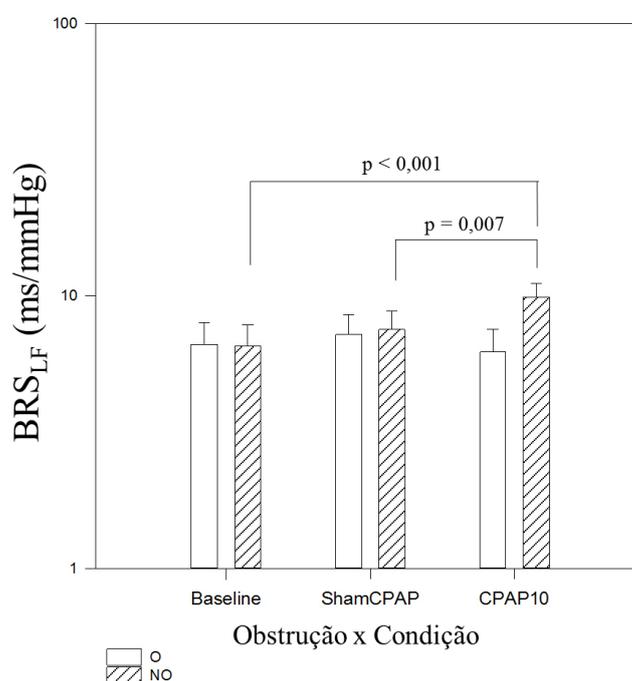


Figura 52 - Comparação do índice BRS_{LF} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

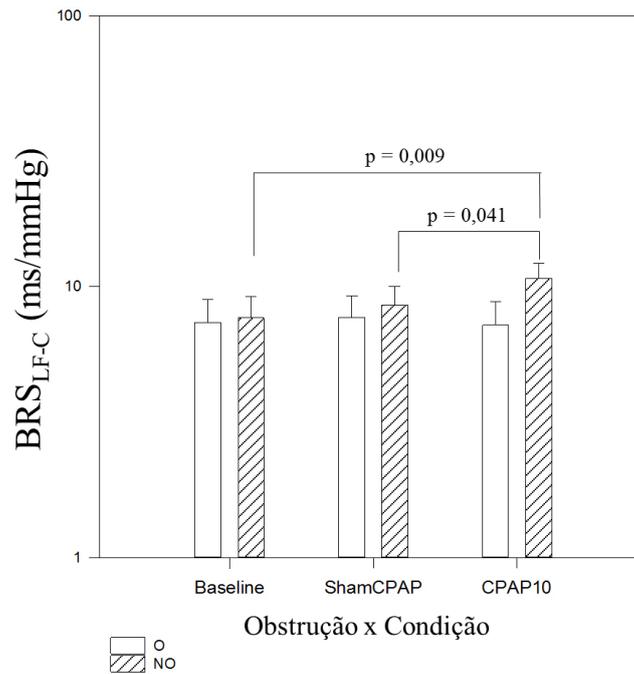


Figura 53 - Comparação do índice BRS_{LF-C} para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

Os vários índices BRS calculados com base na região HF não apontaram diferenças estatísticas entre os diferentes grupos de pacientes e suas interações. Isso pode ser devido ao fato de que tais índices são impactados pela atividade respiratória, que também ocorre na banda HF.

As tabelas 8 e 9 trazem os resultados obtidos, respectivamente, para os índices espectrais BRS_{α} e $BRS_{\alpha-C}$ na forma média \pm desvio padrão. É possível observar nas tabelas que a tendência da média dos índices é aumentar no grupo dos pacientes não-obstruídos com a aplicação da terapia CPAP, tanto na condição sham-CPAP quanto na condição CPAP10. O mesmo ocorre para os pacientes obstruídos, com a diferença de que o aumento na média dos índices percebido na condição sham-CPAP é maior do que o aumento na condição CPAP10, quando comparados à condição basal.

Tabela 8 - Resultados do índice BRS_{α} para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

BRS_{α} (ms/mmHg)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	11,94 \pm 6,49	13,41 \pm 8,50	12,22 \pm 7,04
Não-Obstruídos	10,34 \pm 6,47	13,24 \pm 7,15	17,43 \pm 12,22

Tabela 9 - Resultados do índice $BRS\alpha_c$ para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

$BRS\alpha_c$ (ms/mmHg)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	12,35 \pm 6,96	13,53 \pm 8,14	13,00 \pm 7,67
Não-Obstruídos	11,31 \pm 7,19	14,94 \pm 9,16	18,02 \pm 12,23

Os índices α , $BRS\alpha$ e $BRS\alpha_c$, apresentados de forma gráfica, respectivamente, nas figuras 54 e 55, consideram tanto a região LF quanto a região HF em seu cálculo e também mostraram um aumento significativo de seus valores após o uso de CPAP10 quando comparado à condição basal apenas para o grupo CMHNO. Entretanto, esse resultado significativo provavelmente deve-se apenas à componente da banda LF, uma vez que nenhum dos índices BRS baseados unicamente na banda HF foi capaz de diferenciar entre os diversos grupos. Para o grupo CMHO, mais uma vez não houve variações significativas nos valores dos índices para os diferentes tipos de tratamento.

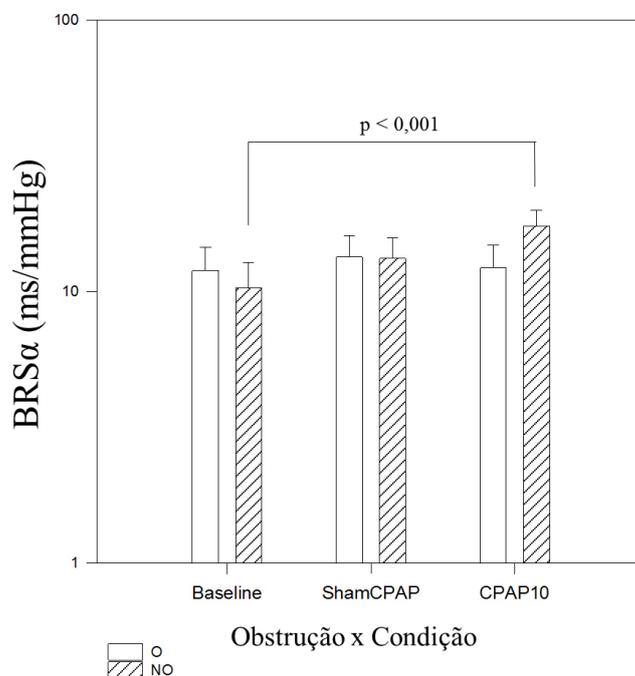


Figura 54 - Comparação do índice $BRS\alpha$ para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

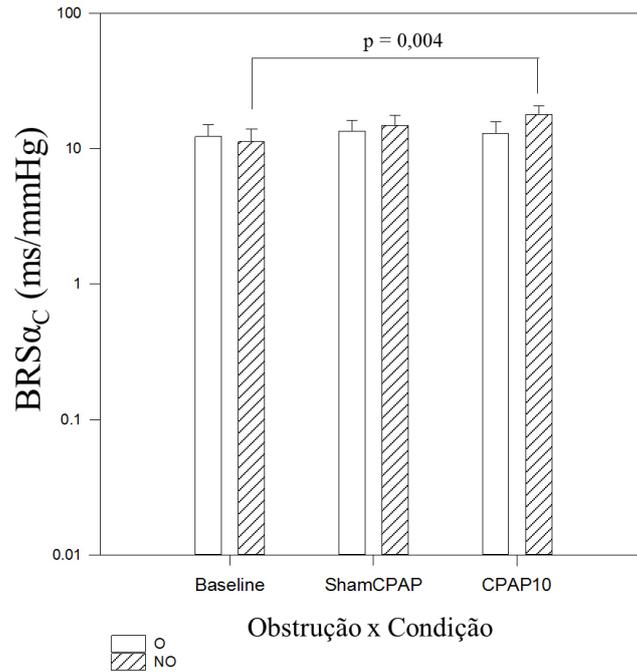


Figura 55 - Comparação do índice $BRS\alpha_C$ para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

O único índice obtido a partir da FRF que se apresentou capaz de apontar diferenças estatísticas entre condição/obstrução foi o índice $BRSh_{LF}$, mesmo com os desvios relativamente grandes associados à medida. A Tabela 10 traz essas informações. Novamente é possível observar que a média do índice tende a aumentar no grupo dos pacientes não-obstruídos com a aplicação da terapia CPAP, tanto na condição sham-CPAP quanto na condição CPAP10. De forma contrária, a média do índice no grupo dos pacientes obstruídos diminuiu com o uso do CPAP, tanto na condição sham-CPAP quanto na condição CPAP10.

Tabela 10 - Resultados do índice $BRSh_{LF}$ para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

$BRSh_{LF}$ (ms/mmHg)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	0,35 \pm 0,14	0,34 \pm 0,21	0,31 \pm 0,15
Não-Obstruídos	0,33 \pm 0,22	0,38 \pm 0,26	0,48 \pm 0,29

Como pode ser visto na Figura 56, o valor do índice apresenta um aumento significativo após o uso de CPAP10 apenas para o grupo CMHNO, de acordo com a análise de variância realizada.

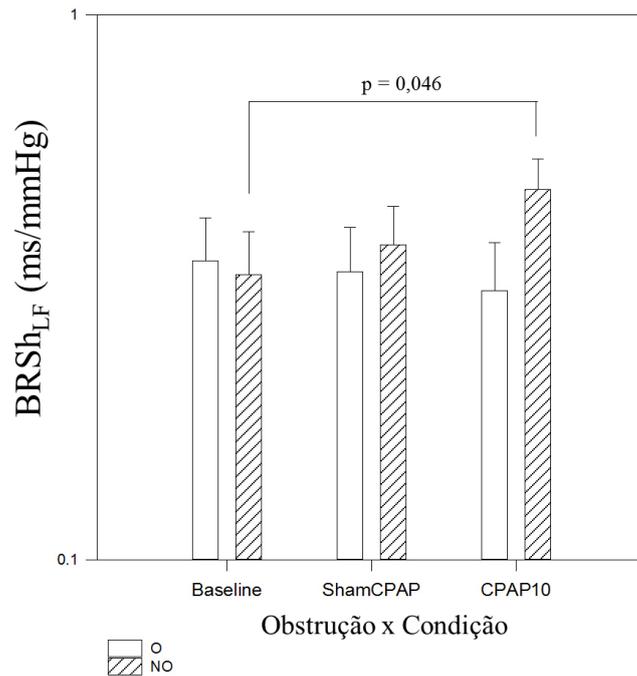


Figura 56 - Comparação do índice $BRS_{Sh_{LF}}$ para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

4.2.3. Métodos de Identificação Paramétrica

O método de identificação paramétrica com uso do modelo ARX forneceu apenas um índice capaz de diferenciar pacientes entre grupos de condição/obstrução. Esse índice representa o ganho dinâmico em baixa frequência, $BRS_{dg_{LF}}$. Parâmetros no domínio do tempo obtidos a partir da resposta ao impulso (IR_{mag} , T_{char} e T_{peak}) não se mostraram capazes de diferenciar entre condição, caso de obstrução ou interação entre os dois fatores.

Os resultados obtidos para o índice $BRS_{dg_{LF}}$ são apresentados na Tabela 11 na forma média \pm desvio padrão. Da mesma forma que ocorreu para todos os outros índices calculados, a média do índice $BRS_{dg_{LF}}$ aumentou no grupo dos pacientes portadores de CMHNO após a aplicação da terapia CPAP, na condição sham-CPAP e na condição CPAP10. Ao contrário disso, a média do índice para os pacientes portadores de CMHO diminuiu após a utilização do tratamento.

Tabela 11 - Resultados do índice $BRSd_{g_{LF}}$ para a interação entre condição de terapia e obstrução apresentados na forma média \pm desvio padrão

$BRSd_{g_{LF}}$ (ms/mmHg)	Basal	Sham-CPAP	CPAP10
Obstruídos	8,74 \pm 8,70	5,09 \pm 4,84	5,33 \pm 3,87
Não-Obstruídos	5,21 \pm 4,18	6,14 \pm 5,91	9,92 \pm 8,66

De acordo com a análise estatística, e como pode ser visto na Figura 57, o valor do índice $BRSd_{g_{LF}}$ aumentou significativamente após o uso de CPAP10 quando comparado tanto à condição basal quanto à condição sham-CPAP. Entretanto, essas diferenças só ocorreram para os pacientes CMHNO. Como em todos os outros métodos, nenhuma diferença significativa foi observada em relação aos índices dos pacientes CMHO.

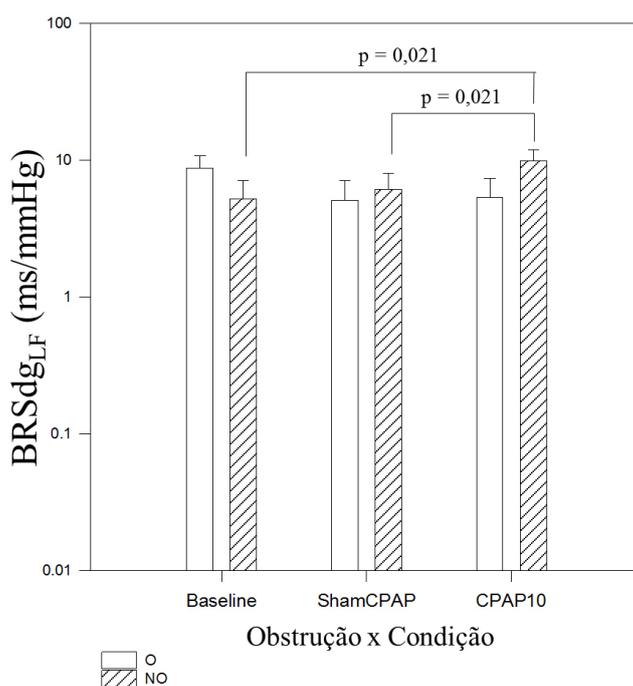


Figura 57 - Comparação do índice $BRSd_{g_{LF}}$ para a interação de cada condição (basal, sham-CPAP e CPAP10) com cada caso de obstrução (Obstrutivo ou Não-Obstrutivo).

4.3. Índices do Acoplamento Cardiorrespiratório

Nenhum dos índices ACR calculados produziram resultados estatisticamente significativos na diferenciação de grupos de pacientes. Diferentemente da análise da VFC e BRS, não havia aqui

a existência dos três grupos distintos de níveis de pressão CPAP (basal, sham-CPAP e CPAP10), uma vez que os sinais de fluxo de ar só estavam disponíveis para a condição CPAP10. Dessa maneira, não é possível comparar os efeitos das diferentes condições de tratamento.

Assim, a única comparação possível a ser realizada utilizando os índices ACR dizia respeito à diferenciação entre os grupos CMHO e CMHNO. E, da mesma forma que ocorreu na análise da VFC e BRS, não foi possível, com aplicação de nenhum método, diferenciar os índices de grupos de pacientes com base apenas no seu grau de obstrução. Assim como também não foi possível, em nenhum caso, diferenciar pacientes com base em seu grau de obstrução dado determinado tipo de tratamento a que esses estavam submetidos.

Por esses motivos, optou-se por não reportar os resultados dos cálculos dos índices ACR, uma vez que nenhuma inferência pode ser feita a partir de sua análise.

4.4. Comparativo entre os Resultados dos Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os índices RMSSD e HRV_{HF} são ambos marcadores que refletem oscilações de alta frequência da atividade cardíaca. A correlação entre os dois índices foi calculada e, conforme o esperado, obteve-se um resultado estatisticamente significativo com um índice de correlação r de Pearson muito alto nas três diferentes condições: basal ($r = 0,987$; $p < 0,01$), sham-CPAP ($r = 0,971$; $p < 0,01$) e CPAP10 ($r = 0,980$; $p < 0,01$).

A Figura 58 apresenta, para cada uma das condições de terapia CPAP, o comportamento dos índices RMSSD e HRV_{HF} de cada um dos pacientes. A forte correlação existente entre os dois marcadores fica evidente.

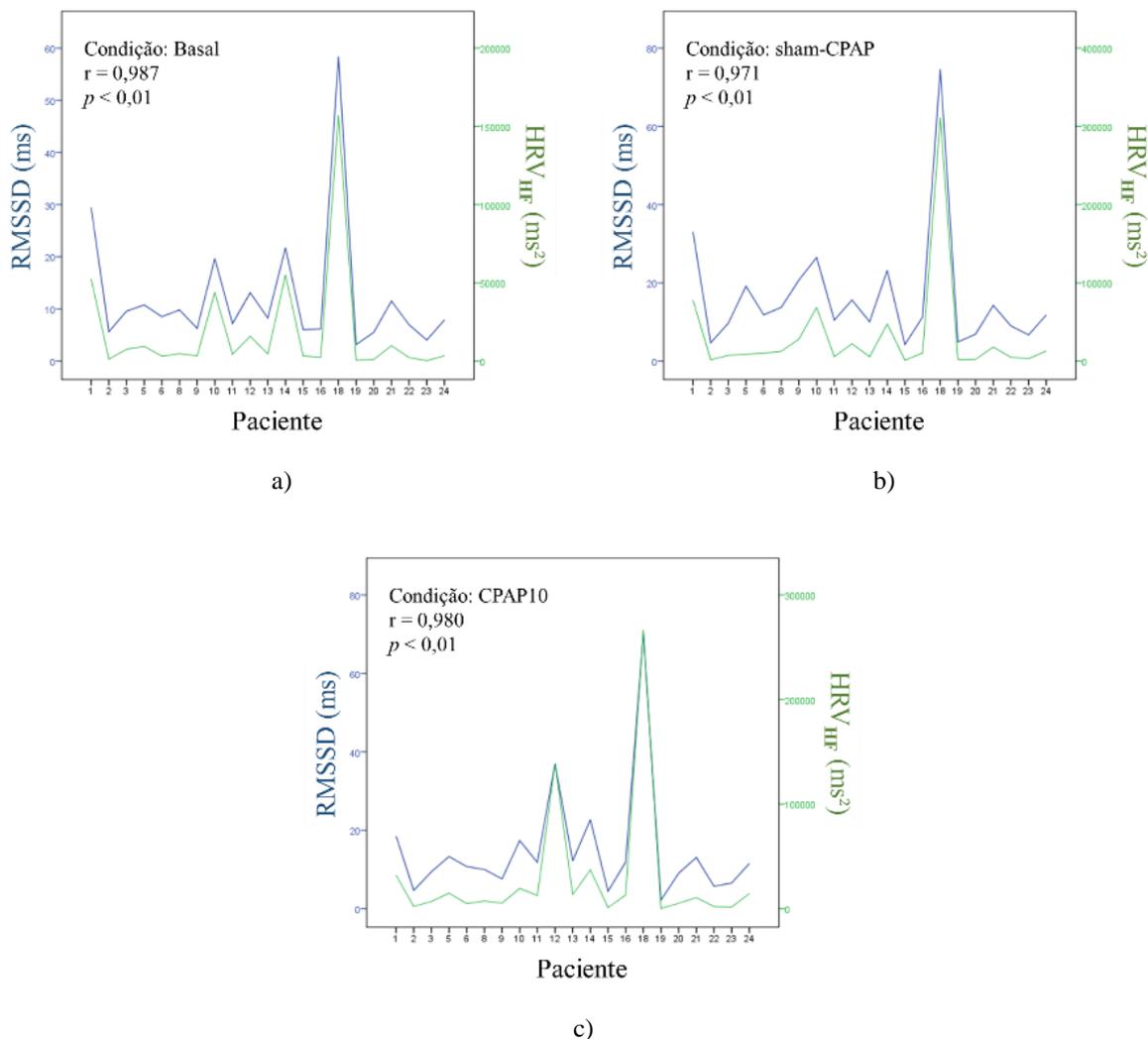


Figura 58 – Gráficos evidenciando o comportamento correlacionado dos índices RMSSD e HRV_{HF} para cada condição de tratamento: (a) basal, (b) sham-CPAP e (c) CPAP10

Os valores absolutos fornecidos por cada um dos índices, apesar de altamente correlacionados, são bastante distintos e trazem informações diferentes, até mesmo em diferentes unidades de medição, o que impede que eles sejam utilizados como substitutos um do outro. Entretanto, quando o objetivo do uso dos indicadores foi apenas a comparação e diferenciação entre grupos, como é o caso deste trabalho, pode-se afirmar que os dois produziram resultados muito semelhantes, o que também ficou evidenciado na análise de variância.

Dessa forma, para esse fim específico, a utilização do índice RMSSD pareceu ser mais vantajosa, uma vez que ele se trata de um índice temporal de cálculo muito mais simples e menos computacionalmente custoso do que o cálculo do índice HRV_{HF}.

4.5. Comparativo entre os Resultados dos Índices da Sensibilidade do Barorreflexo

Os coeficientes de correlação r de Pearson foram calculados entre aqueles índices BRS que, na análise de variância, apresentaram resultados estatisticamente significativos na diferenciação de grupos segundo nível de obstrução/condição CPAP. Os coeficientes de correlação calculados podem ser observados na Tabela 12, que indica também o nível de significância estatística desses coeficientes.

Tabela 12 – Coeficientes de correlação r de Pearson entre os índices BRS que produziram resultados estatisticamente significativos na diferenciação entre grupos de obstrução/condição CPAP. Os coeficientes de correlação significativos são marcados com asteriscos.

	BRSseq+	BRSseq-	BRS _{LF}	BRS _{LF-C}	BRS α	BRS α_C	BRSh _{LF}	BRSh _{LF-C}	BRSdg _{LF}
BRSseq+	1	,986**	-,237	-,193	-,049	-,051	-,141	-,256	-,251
BRSseq-		1	-,071	-,057	,071	,069	-,016	-,163	-,099
BRS _{LF}			1	,917**	,739**	,697**	,928**	,811**	,713**
BRS _{LF-C}				1	,682**	,680**	,864**	,747**	,598**
BRS α					1	,981**	,822**	,660**	,378**
BRS α_C						1	,774**	,624**	,340**
BRSh _{LF}							1	,902**	,562**
BRSh _{LF-C}								1	,491**
BRSdg _{LF}									1

** . A correlação é significativa no nível 0,01.

Os resultados obtidos indicam que os maiores níveis de correlação foram encontrados entre os índices BRSseq+ e BRSseq-, BRS_{LF} e BRS_{LF-C}, BRS α e BRS α_C , BRSh_{LF} e BRSh_{LF-C} e entre os índices BRS α e BRSh_{LF}.

Entretanto, a melhor maneira de verificar a concordância entre dois métodos quantitativos que fornecem medições para uma mesma variável não é calcular a correlação ou a regressão linear entre os resultados fornecidos pelos dois métodos em comparação [151,152]. A correlação avalia a relação existente entre duas variáveis, mas não avalia especificamente as diferenças existentes entre elas, não sendo, portanto, indicada para analisar a concordância entre dois métodos.

Para de fato avaliar a concordância entre dois métodos quantitativos, Bland e Altman [153] propuseram um método de análise gráfica baseado na diferença média entre as variáveis estudadas. Os gráficos fornecidos pela análise Bland-Altman são uma maneira simples de avaliar o possível viés existente entre os resultados fornecidos pelos métodos, de definir um intervalo de confiança no qual 95% das diferenças entre os métodos se encontram e também de visualizar claramente a dispersão das diferenças. É importante dizer que essa análise não afirma se a concordância observada entre os dois métodos comparados é suficiente para que a escolha entre um método ou outro seja feita indiscriminadamente [153,151], ela apenas informa o viés e os limites de confiança. As particularidades de cada tipo de pesquisa é que devem definir previamente quais limites de concordância são ou não aceitáveis. De forma geral, quanto menor o intervalo de confiança, melhor é a concordância entre os métodos analisados [154].

O gráfico Bland-Altman consiste em um gráfico de dispersão em que o eixo das ordenadas representa a diferença entre as variáveis e o eixo das abscissas representa a média das variáveis, no caso em que nenhum dos métodos é considerado um método de referência. Caso um dos métodos seja a referência, o eixo das abscissas terá como valores as próprias medidas de referência. No gráfico, são plotadas também as linhas que representam a diferença média obtida e os limites de confiança, que são baseados na média e desvio padrão das diferenças. Assim, o limite de confiança superior é igual à média mais o desvio-padrão multiplicado por 1,96 e o limite inferior é igual à média menos o desvio-padrão multiplicado por 1,96, considerando que as diferenças são normalmente distribuídas.

Dessa forma, para verificar a similaridade entre os diversos métodos de cálculo dos indicadores da sensibilidade do barorreflexo, foram plotados gráficos Bland-Altman. Os pares de índices a serem comparados foram escolhidos com base nas similaridades dos seus métodos de cálculo, nas similaridades de suas interpretações fisiológicas e também em seus coeficientes de correlação.

A Figura 59 apresenta o gráfico Bland-Altman para a comparação entre os índices BRSseq+ e BRSseq- (r igual a 0,988, com $p < 0,01$), utilizando os seus valores absolutos em ms/mmHg, e considerando todas as condições de aplicação da terapia CPAP. Caso os métodos fossem iguais, seria esperado que a diferença encontrada entre os dois resultados fosse sempre igual a zero. Entretanto, mesmo com os métodos sendo iguais, uma grande quantidade de fatores poderia interferir nos resultados, como por exemplo imprecisões nos cálculos ou erros aleatórios. Nesse

caso, apesar de haver certa variância nas diferenças, o seu valor médio tenderia a zero. Portanto, o valor médio das diferenças é um parâmetro muito informativo nessa análise.

Como pode ser visualizado na Figura 59, a diferença média obtida é igual a $-0,273$ ms/mmHg. Esse valor é o viés entre as medidas e indica que, em média, o índice BRSseq- é maior em $0,273$ ms/mmHg que o índice BRSseq+. O intervalo de confiança obtido, de aproximadamente 1 ms/mmHg, é relativamente pequeno em comparação aos valores absolutos dos índices, podendo ser considerado aceitável.

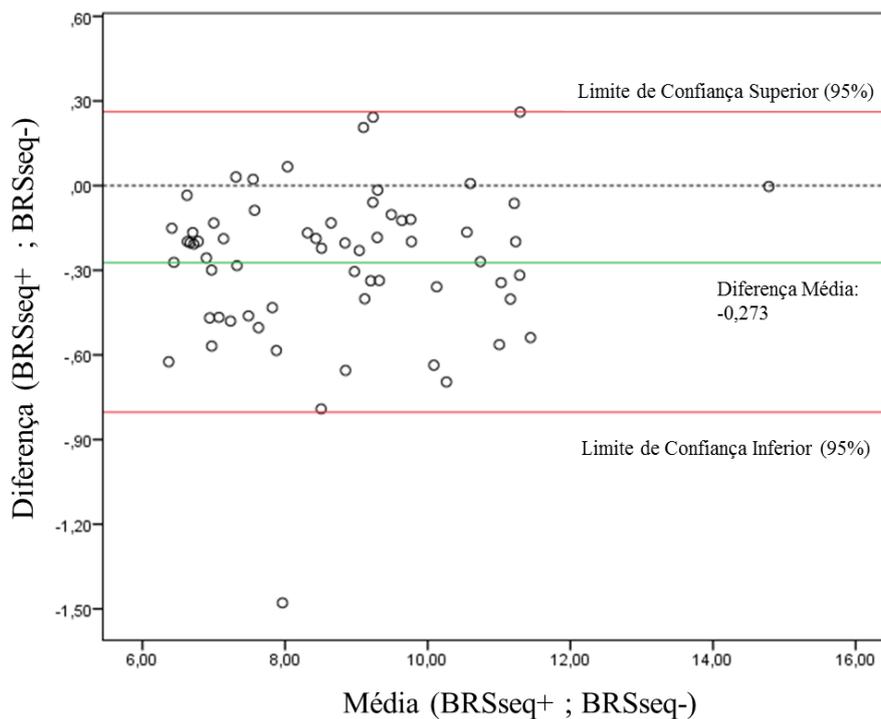


Figura 59 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRSseq+ e BRSseq-.

Ainda em relação à Figura 59, é importante notar que a distribuição espacial das diferenças é homogênea. Não há uma tendência crescente ou decrescente para os pontos, ou seja, as diferenças observadas não têm relação com o valor da média entre os índices. Dessa maneira, pode-se afirmar que o viés calculado é constante e que ele tem natureza sistemática. Portanto, é possível obter uma boa estimativa para o índice BRSseq+ a partir do índice BRSseq- e vice-versa, desde que se considere o viés, somando-o ou subtraindo-o a depender de qual índice será estimado.

Os índices BRS_{LF} e BRS_{LF-C} possuem coeficiente de correlação r igual a 0,917, com $p < 0,01$. O gráfico de Bland-Altman para comparação dos dois índices foi plotado e é apresentado na Figura 60.

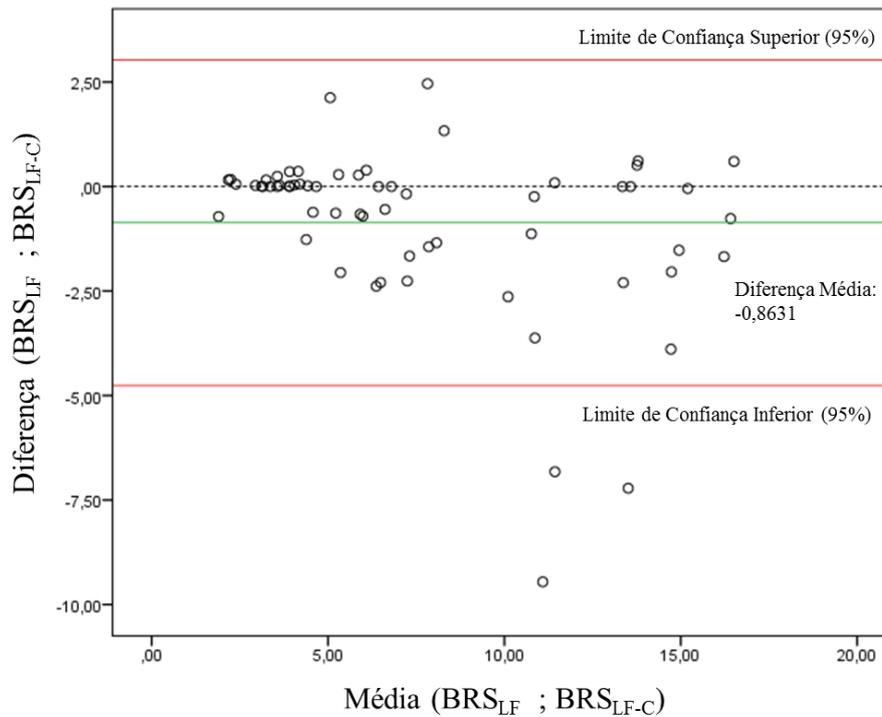


Figura 60 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRS_{LF} e BRS_{LF-C} .

Observando o gráfico, pode-se ver que a diferença média obtida foi igual a -0,8631 ms/mmHg, ou seja, o índice BRS_{LF} é, em média, 0,8631 ms/mmHg unidade menor que o índice BRS_{LF-C} . A dispersão dos pontos de diferenças não é completamente aleatória, visto que há uma tendência de decrescimento proporcional ao aumento da média entre os índices. Além disso, o intervalo de confiança não é tão pequeno quando comparado às medidas absolutas dos índices. Considerando esses fatores, não é possível afirmar categoricamente que um índice poderia ser obtido como estimativa para o outro. Essa decisão dependeria do tipo de aplicação e de seu rigor em relação à precisão dos índices utilizados.

A comparação entre os índices BRS_{LF} e $BRS_{Sh_{LF}}$, que possuem coeficiente de correlação $r = 0,928$, com $p < 0,01$, foi realizada através do gráfico apresentado na Figura 61.

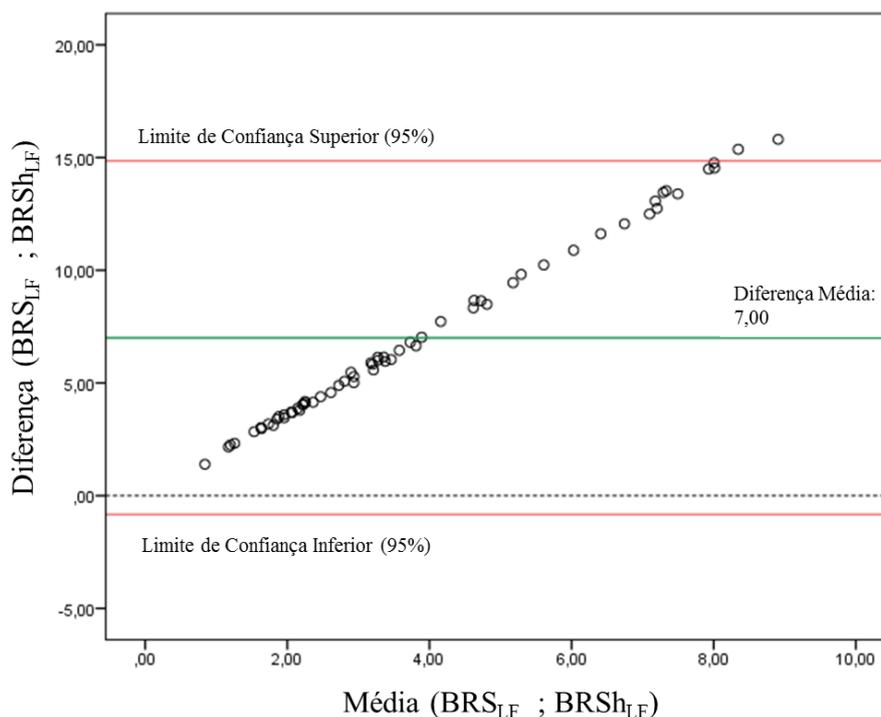


Figura 61 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRS_{LF} e $BRSh_{LF}$.

A diferença média calculada foi igual a 7 ms/mmHg, o viés entre os índices BRS_{LF} e $BRSh_{LF}$. Como pode ser visto, há uma tendência de crescimento para as diferenças que possui relação proporcional à média entre os índices. Assim, a distribuição espacial não é aleatória e o viés observado depende da magnitude dos índices, o que impede a estimação de um índice por meio do outro apenas com a correção do viés. O intervalo de confiança é aproximadamente igual a 15 ms/mmHg, um valor grande quando comparado às médias dos índices. Portanto, apesar do alto valor do coeficiente de correlação entre os índices, não é possível afirmar que um pode ser utilizado como uma estimativa satisfatória para o outro.

Já os índices BRS_{α} e $BRS_{\alpha-C}$ apresentaram um alto coeficiente de correlação entre si, r igual a 0,981 com $p < 0,01$. O gráfico de Bland-Altman para a análise de concordância entre os índices é apresentado na Figura 62.

O viés existente entre os índices é aproximadamente igual a -0,77 ms/mmHg, um valor relativamente baixo. A distribuição espacial das diferenças apresenta um comportamento aleatório, sem tendências crescentes ou decrescentes, embora a sua variabilidade seja menor quando a média entre os índices é menor. Assim, o viés pode ser considerado de natureza sistemática.

O intervalo de confiança obtido também pode ser considerado aceitável, tendo em vista a magnitude dos índices e dependendo da finalidade com que os índices serão empregados. Portanto, levando em consideração o viés observado, é possível considerar a utilização do índice $BRS\alpha$ como um estimador do índice $BRS\alpha_{-C}$ e vice-versa.

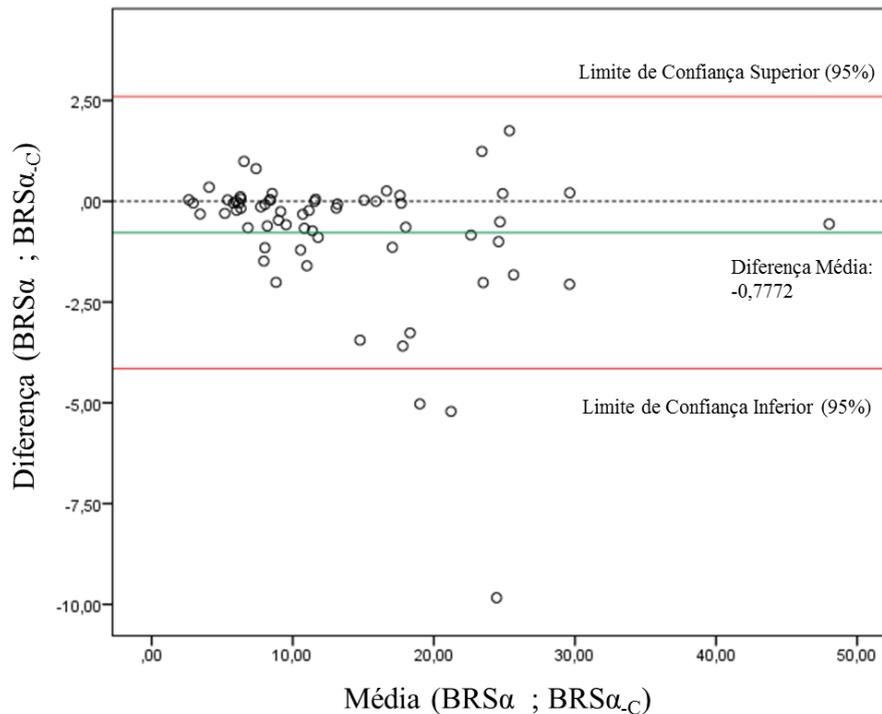


Figura 62 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices $BRS\alpha$ e $BRS\alpha_{.C}$.

Já os índices $BRS\alpha$ e $BRSh_{LF}$ não apresentaram um coeficiente de correlação tão alto entre si ($r = 0,822$, $p < 0,01$) quanto o encontrado para os outros pares de índices comparados. O gráfico Bland-Altman relativo a esses índices é apresentado na Figura 63.

Como pode ser visto, o viés calculado foi igual a 12,758 ms/mmHg e a distribuição das diferenças não possui comportamento aleatório. De fato, a magnitude das diferenças tende a aumentar com a magnitude da média entre os índices, como pode ser claramente percebido por meio do padrão linear crescente apresentado pelo gráfico. Esse fato indica que o viés existente não possui natureza sistemática e é dependente da magnitude dos índices.

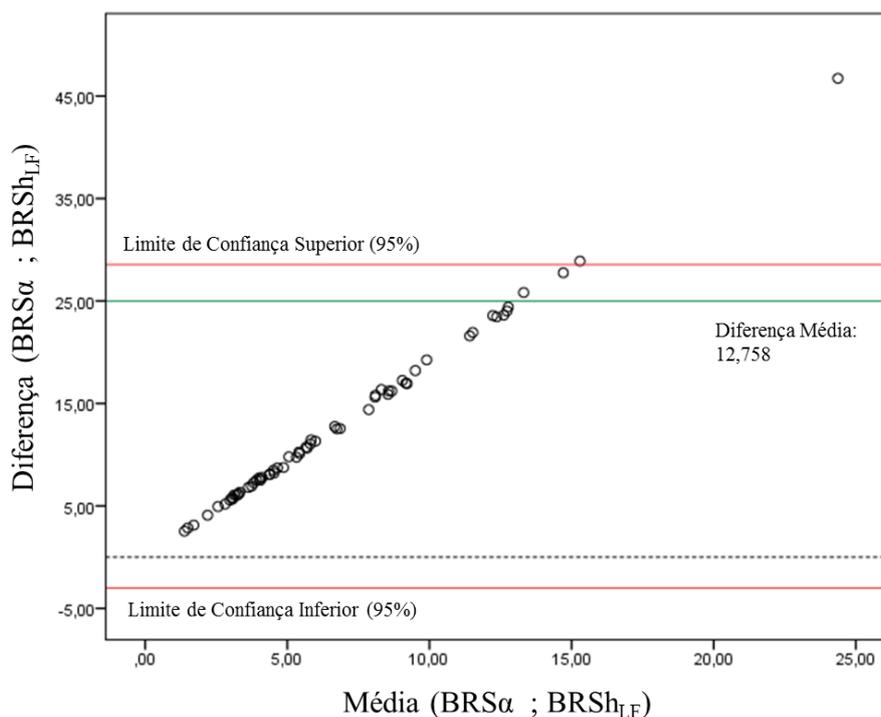


Figura 63 – Gráfico Bland-Altman para avaliação da concordância entre os índices BRS α e BRSh_{LF}.

O intervalo de confiança obtido é relativamente grande quando se considera a magnitude dos índices, uma vez que seu valor é igual a aproximadamente 32 ms/mmHg e a média entre os índices varia até um valor máximo aproximado de 15 ms/mmHg. Por essas razões, os índices BRS α e BRSh_{LF} não podem ser considerados equivalentes e também não podem ser utilizados satisfatoriamente como estimadores um do outro.

5. DISCUSSÃO

Diversos estudos explicitam a existência de disfunções no controle autonômico de pacientes com CMH quando comparados a indivíduos saudáveis [17,19,18,40,20]. Por exemplo, Thomsom *et al.* [20] descrevem a presença de índices BRS diminuídos em pacientes CMH quando comparados a sujeitos normais. Counihan *et al.* [18] analisaram as oscilações na pressão sanguínea e frequência cardíaca decorrentes de testes autonômicos como mudanças posturais e a manobra de Valsalva e encontraram respostas reduzidas aos estímulos em indivíduos com CMH para ao menos um dos testes, sugerindo que esses indivíduos de fato possuem a função vagal e a sensibilidade do barorreflexo prejudicadas.

Apesar da existência dessas pesquisas, não foram encontrados relatos de estudos que avaliaram a influência do grau de obstrução da VSVE nas possíveis disfunções autonômicas normalmente apresentadas por pacientes CMH. No presente trabalho, foram estudados pacientes obstruídos e não-obstruídos, havendo resultados estatisticamente significativos apenas para o grupo dos não-obstruídos na diferenciação quanto à resposta a diferentes tipos de pressão CPAP.

Para os indicadores da VFC obtidos, RMSSD e HRV_{HF} , ambas medidas da modulação vagal tônica, foram observados aumentos significativos da condição basal para a condição CPAP10 (RMSSD: $p = 0,009$; HRV_{HF} : $p = 0,033$) e também da condição basal para a condição sham-CPAP (RMSSD: $p = 0,002$; HRV_{HF} : $p = 0,002$). Porém, isso foi observado apenas no grupo CMHNO. Esse resultado é uma indicação de que o uso agudo de CPAP pode ser capaz de melhorar a função exercida pelo controle vagal, que se apresenta prejudicada.

Por outro lado, o aumento observado nos índices após a aplicação de sham-CPAP não era esperado, uma vez que o sham-CPAP funciona como um tratamento placebo [155]. Sabe-se que uma respiração controlada induz aumentos na potência da banda HF do espectro de índices da VFC [1], portanto esse aumento observado nos índices poderia ser o resultado da existência de algum tipo de controle exercido sobre a frequência respiratória do paciente quando este foi exposto à máscara CPAP, uma vez que ambos índices são medidas de alta frequência [58].

Enquanto os índices de alta frequência da VFC são medidas da modulação vagal tônica, os índices BRS são interpretados como uma medida da atividade vagal reflexa [140,88]. Para todos os índices BRS calculados, nenhuma diferença significativa foi observada entre as condições basal e sham-CPAP, como seria esperado [155].

Os índices BRS_{seq+} e BRS_{seq-} , calculados por meio do método da sequência, apresentaram um aumento significativo após aplicação do CPAP10 em relação à condição basal (BRS_{seq+} : $p = 0,03$; BRS_{seq-} : $p = 0,018$) apenas para os pacientes CMHNO.

Os índices BRS baseados na banda HF não indicaram nenhuma diferença significativa entre grupos ou suas interações, enquanto todos os índices BRS calculados com base na banda LF apontaram um aumento significativo na função do barorreflexo dos pacientes após o uso de CPAP10 quando comparado à condição basal (BRS_{LF} : $p < 0,001$; BRS_{LF-C} : $p = 0,009$; $BRSh_{LF}$: $p = 0,046$), porém apenas para aqueles do grupo CMHNO. Além disso, os índices BRS_{LF} e BRS_{LF-C} também mostraram um aumento significativo da condição sham-CPAP para a condição CPAP10 para o grupo CMHNO (BRS_{LF} : $p = 0,007$; BRS_{LF-C} : $p = 0,041$).

O aumento observado, por meio dos diferentes índices calculados, na sensibilidade do barorreflexo após o uso agudo de CPAP10 no grupo CMHNO pode indicar uma melhoria na função do controle autonômico desses pacientes, que passaram a apresentar, durante o uso do CPAP, uma atividade do barorreflexo mais bem adaptada do que aquela existente na condição basal.

O fato de apenas as componentes da banda LF de todas as medidas espectrais do BRS usadas neste estudo apresentarem resultados significativos pode ser uma indicação de que os mecanismos oscilatórios que operam nessa faixa de frequências são de fato mais intimamente relacionados à regulação do BRS do que aqueles presentes na banda de alta frequência [156].

O uso da coerência como uma medida do grau de acoplamento linear entre os sinais de PAS e RRI e como indicação do grau de confiança na estimativa da FRF para cálculo dos índices BRS é sugerido por alguns autores [85], mas não todos [2,139]. No presente trabalho o uso da coerência produziu o efeito de diminuir a capacidade estatística de um método em diferenciar os diferentes grupos pelas interações entre condição e grau de obstrução. Os valores p , quando a coerência foi utilizada, mostraram-se maiores e, para o caso do índice $BRSh_{LF-C}$, nenhum grupo pôde ser diferenciado, enquanto o índice $BRSh_{LF}$, seu equivalente sem o uso da coerência, mostrou-se capaz de diferenciar significativamente entre grupos.

Uma das razões para esse resultado adverso do uso da coerência é que o número de amostras da FRF consideradas no cálculo dos índices pode variar expressivamente entre os dados de dois indivíduos quaisquer, uma vez que nem todos os pontos cumprirão o requisito mínimo da coerência, estando acima do limite de 0,5, como já descrito [2,116].

Assim, medidas da BRS feitas utilizando um número variável de pontos para cada indivíduo de um mesmo grupo traz maior variabilidade para os valores dos índices desse grupo como um todo, tornando mais difícil a tarefa de diferenciá-lo de outros grupos de forma estatisticamente significativa.

Segundo alguns autores, a restrição da quantidade de pontos válidos para o cálculo dos índices baseado no critério da coerência não é razoável quando os indivíduos em questão apresentam patologias cardiológicas, uma vez que a coerência tende a se aproximar de zero quando a função do barorreflexo é prejudicada [2,139]. Em alguns casos deste trabalho, não havia sequer um ponto na FRF que cumprisse o requisito da coerência, impossibilitando completamente a sua aplicação.

Em todos os resultados significativos, o uso agudo da terapia CPAP resultou em uma melhoria nos índices autonômicos dos pacientes, seja VFC ou BRS.

Estudos anteriores descreveram melhorias na função do controle autonômico de indivíduos que utilizaram a terapia CPAP por períodos prolongados, indo de redução da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com AOS severa [157], melhorias na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com AOS e cardiomiopatia dilatada [158] e reduções no relaxamento do ventrículo esquerdo [21]. Entretanto, não é claro se esses resultados poderiam se estender aos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

É importante salientar o fato de que, para as metodologias empregadas, o uso agudo de CPAP não causou nenhuma alteração significativa nos índices BRS do grupo de pacientes CMHO. Por um lado, essa observação sugere que a aplicação aguda de CPAP não foi efetiva para os indivíduos desse grupo, mas por outro lado, isso também sugere que o tratamento não piorou a condição cardiovascular ou as funções do controle autônomo desses pacientes. De fato, pequenos estudos [159] reportaram inclusive a ocorrência de melhorias nos sintomas de pacientes CMHO que foram submetidos ao uso de CPAP.

Entretanto, a efetividade do CPAP em indivíduos portadores de CMH ainda não é completamente clara, demandando futuros estudos, principalmente para investigar as implicações do uso prolongado da terapia.

A falta de dados provenientes de indivíduos saudáveis não permitiu que observações fossem feitas acerca dos impactos da CMH nos índices autonômicos de forma geral. Dessa forma, a análise baseada apenas nos valores absolutos dos índices obtidos neste estudo fica

comprometida, uma vez que não havia marcadores que pudessem ser utilizados como referência.

A análise da concordância entre os resultados gerados pelos diversos métodos utilizados para calcular os índices da VFC e BRS, que foi realizada, quando possível, por meio da técnica gráfica de Bland-Altman, permitiu verificar quais desses métodos fornecem informações satisfatoriamente semelhantes entre si, eventualmente podendo ser utilizados uns como substituto dos outros no caso deste estudo.

Com relação à VFC, foram comparados os índices RMSSD e HRV_{HF} , que apesar de possuírem coeficiente de correlação muito alto entre si e de terem gerado resultados semelhantes na diferenciação estatística entre grupos de pacientes, são dados em unidades distintas e apresentam valores de ordem de grandeza muito diferente, impedindo que os dois índices sejam considerados concordantes.

Já para o caso da BRS, as comparações feitas entre os índices BRS_{LF} e $BRS_{Sh_{LF}}$ e entre os índices BRS_{α} e $BRS_{Sh_{LF}}$ apresentaram o mesmo comportamento observado na análise dos índices RMSSD e HRV_{HF} . Não é possível, portanto, utilizá-los satisfatoriamente como substitutos ou mesmo como estimadores uns dos outros.

Por outro lado, a análise Bland-Altman realizada entre os índices BRS_{seq+} e BRS_{seq-} , BRS_{LF} e BRS_{LF-C} e entre BRS_{α} e $BRS_{\alpha-C}$ permitiu concluir que é possível utilizar tais índices como estimadores uns dos outros. A razão para essa conclusão é o fato de que as diferenças absolutas existentes entre eles são distribuídas de forma aleatória ao redor da média dessas diferenças, que é relativamente pequena nos três casos. Consequentemente, o intervalo de confiança estatística obtido é satisfatoriamente pequeno quando comparado aos valores absolutos dos índices. Isso evidencia que as diferenças observadas são de natureza sistemática, permitindo que um índice seja estimado a partir do outro ou mesmo substituído por outro apenas realizando a correção do viés, que é dado pelo valor médio das diferenças.

Esse resultado era esperado, uma vez que os índices BRS_{seq+} e BRS_{seq-} são, na realidade, o resultado apenas de uma pequena variação no método da sequência. E apesar da definição de dois índices diferentes ser motivada por questões fisiológicas, os seus resultados, mesmo em valores absolutos, é muito próximo. No caso dos índices BRS_{LF} e BRS_{LF-C} e dos índices BRS_{α} e $BRS_{\alpha-C}$, a definição dos métodos é a mesma, variando apenas a aplicação ou não do critério

de coerência, que como pode ser constatado, não resultou em índices completamente distintos nesse caso.

A análise de concordância é crucial quando se deseja comparar dois métodos de obtenção de um mesmo indicador e é amplamente aplicada em pesquisas clínicas, principalmente com a utilização do gráfico de Bland-Altman [153,154]. Em algumas situações, existe um método que é considerado o mais preciso ou o mais aceito. Assim, a análise de concordância é realizada com o objetivo de verificar se um novo método recentemente proposto é capaz de fornecer os mesmos resultados fornecidos por aquele já consagrado. Entretanto, neste trabalho não foi escolhido um método como padrão para obtenção de resultados, seja da VFC ou da BRS. Os diferentes métodos adotados foram comparados entre si com o objetivo de analisar sua semelhança. Caso houvesse um índice padrão, a robustez dos métodos aqui utilizados poderia ser avaliada de forma mais direta.

Outro ponto importante a ser observado diz respeito ao uso não indicado do coeficiente de correlação para avaliar a concordância entre métodos distintos de cálculo de índices. Como foi visto no capítulo dos resultados, em alguns casos, mesmo com a existência de um coeficiente de correlação muito alto entre dois índices, as suas diferenças eram expressivas o suficiente para que eles não pudessem ser considerados estritamente indicadores da mesma informação. Dessa maneira, de modo similar ao encontrado em outros trabalhos [151,153,152], a correlação não deve ser utilizada em casos como esse.

6. CONCLUSÕES

A aplicação aguda de CPAP em indivíduos portadores de CMHNO provocou um aumento na magnitude de todos os indicadores VFC baseados na região espectral HF, assim como na magnitude de todos os indicadores BRS baseados na banda LF. A elevação na magnitude desses índices está associada a um aumento da capacidade adaptativa do sistema de controle autônomo, sugerindo que a utilização de CPAP pode surgir efeitos positivos para esse grupo de indivíduos, uma vez que ela se mostra responsável pelo aumento da atividade vagal e/ou diminuição da atividade simpática do SNA. Entretanto, para os pacientes portadores de CMHO nenhuma mudança significativa foi observada nos indicadores da função autônoma após o uso agudo de CPAP.

Para a VFC, apenas os índices RMSSD e HRV_{HF} produziram resultados significativos quanto à diferenciação de grupos. Ambos os índices apresentaram, em relação à condição basal, aumento após o uso de CPAP10 para o grupo dos pacientes CMHNO. Isso sugere uma melhoria nas funções de controle do SNA, o que é evidenciado pelo aumento da atividade vagal/diminuição da atividade simpática provocado pelo uso agudo da terapia CPAP. A capacidade apresentada por esses índices em distinguir as diferentes condições de CPAP aplicadas se mostrou muito semelhante. Entretanto, a análise de concordância pelo método gráfico de Bland-Altman revelou que esses índices não podem ser utilizados como substitutos, tampouco como estimadores um do outro. Uma vez que os índices RMSSD e HRV_{HF} são ambos marcadores de alta frequência e nenhum dos índices de baixa frequência calculados produziu resultados significativos na análise de variância realizada para comparar os grupos, é possível sugerir que os efeitos do CPAP nos indivíduos estudados se concentraram na produção de oscilações de alta frequência na variação do ritmo cardíaco.

No estudo da BRS, foi possível constatar que, para os índices espectrais, apenas aqueles de baixa frequência, ou que consideram a banda LF em seu cálculo (como o índice BRS_{α}), produziram resultados significativos na diferenciação entre condições de aplicação de CPAP. Para os pacientes CMHNO, esses índices aumentaram, em comparação à condição basal, após a aplicação de CPAP10, indicando uma melhoria no sistema de controle da pressão arterial via barorreflexos como consequência do uso agudo de CPAP.

Dentre todos os índices BRS, aquele que se mostrou mais sensível em distinguir grupos foi o índice BRS_{LF} , por apresentar os maiores níveis de significância estatística e por ser capaz de diferenciar a condição CPAP10 tanto da condição basal quanto da condição sham-CPAP. Em

seguida, em relação ao nível de sensibilidade, vieram os índices $BRS_{dg_{LF}}$ e BRS_{α} . A utilização do critério de coerência diminuiu ou extinguiu a capacidade apresentada pelos índices BRS calculados na diferenciação entre condições de uso do CPAP.

A capacidade em diferenciar os resultados da aplicação das diferentes condições de uso do CPAP apresentada pelos índices temporais BRS_{seq+} e BRS_{seq-} foi muito semelhante entre si e também muito semelhante àquela apresentada pelo índice $BRS_{h_{LF}}$, obtido pelo método espectral que utiliza a FRF.

Na análise de Bland-Altman realizada entre os índices BRS, foi possível observar que o grau de concordância entre os índices espectrais e seus equivalentes com o uso da coerência é alto, sendo possível a utilização de uns como estimadores dos outros. Já os índices temporais BRS_{seq+} e BRS_{seq-} foram aqueles que apresentaram o maior grau de concordância entre si, podendo inclusive ser utilizados como substitutos para o caso dos dados utilizados neste trabalho, já que ambos fornecem essencialmente a mesma informação.

A disponibilidade de dados de respiração também sob as condições basal e sham-CPAP permitiriam a análise de índices do ACR, que proveriam mais informações úteis na avaliação das diferenças produzidas pelo uso de CPAP na regulação do sistema autônomo. Além disso, a existência de dados relativos a pacientes saudáveis poderia levar a uma análise comparativa mais profunda, permitindo que fossem feitas maiores inferências acerca dos valores absolutos dos índices calculados.

Uma possibilidade de análises adicionais da efetividade dos índices calculados é a realização de testes MANOVA, o que permitiria avaliar se a interação de dois ou mais índices autonômicos é capaz de produzir melhores resultados na diferenciação dos grupos de pacientes quanto ao seu nível de obstrução e condição de aplicação da terapia CPAP.

Uma vez que foram avaliados apenas os efeitos agudos da terapia CPAP, estudos futuros são ainda necessários para investigar os efeitos de longo prazo do tratamento CPAP na função autônoma de pacientes com CMH.

É importante ressaltar que os procedimentos utilizados ao longo deste trabalho podem ser aplicados no estudo dos mais diversos conjuntos de dados fisiológicos, formando uma base para a avaliação não-invasiva do possível impacto que doenças, tratamentos ou diferentes condições físicas possam ter nas funções de controle neural exercidas pelo sistema nervoso autônomo.

7. REFERÊNCIAS

1. TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, 93, n. 5, 1996. 1043-1065.
2. LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology** , April 2008. 191-207.
3. GROSSMAN, P.; TAYLOR, E. W. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. **Biological Psychology** , 2007. 263–285.
4. KAMATH, M. V.; WATANABE, M. A.; UPTON, A. Heart Rate Variability: A Historical Perspective. In: KAMATH, M. V.; WATANABE, M. A.; UPTON, A. **Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis**. 1. ed. Boca Raton: CRC Press, 2012. Cap. 1.
5. BUCH, A. N. et al. Effects of nitroglycerin treatment on cardiac autonomic control in heart failure. **Clinical Autonomic Research**, 2004. 9-14.
6. LEFRANDT, J. D. et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. **American journal of hypertension**, 2001. 1083-1089.
7. HEMPEL, R. J. et al. Cardiovascular variability during treatment with haloperidol, olanzapine or risperidone in recent-onset schizophrenia. **Journal of Psychopharmacology**, 2008. 697-707.
8. BARRON, H. V. et al. Autonomic nervous system tone measured by baroreflex sensitivity is depressed in patients with end-stage liver disease. **The American journal of gastroenterology**, 1999. 986-989.
9. NISHIMURA, M. et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 2004. 2532-2538.
10. LINDGREN, K. et al. Baroreceptor sensitivity is impaired in elderly subjects with metabolic syndrome and insulin resistance. **Journal of hypertension**, 2006. 143-150.
11. FARRELL, T. G. et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. **Circulation**, 1991. 945-952.

12. TAPANAINEN, J. M. et al. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, 2001. 645-652.
13. LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **The Lancet**, 351, n. 9101, 1998. 478-484.
14. AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. **Science** , 1981. 220-222.
15. FOUAD, F. M. et al. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. **American Journal of Physiology - Heart and Circulation Physiology**, 246, n. 6, 1984. H838-H842.
16. KATONA, P. G.; JIH, F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. **Journal of Applied Physiology**, 39, n. 5, 1975. 801-805.
17. COUNIHAN, P. J. et al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. **Circulation**, 88, n. 4, 1993. 1682-1690.
18. COUNIHAN, P. J.; HAVWOOD, G. A.; MCKENNA, W. J. Cardiovascular reflexes in hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical features. **Journal of the American College of Cardiology**, 17, n. 2, 1991. 183A.
19. ELEID, M. F. et al. High Prevalence of Abnormal Nocturnal Oximetry in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, 54, n. 19, 2009. 1805-1809.
20. THOMSON, H. L. et al. Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, 31, n. 6, 1998. 1377-1382.
21. NERBASS, F. B. et al. Acute Effects of Nasal CPAP in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. **CHEST**, 2016.
22. FAIRBANKS, D. N. F.; MICKELSON, S. A.; WOODSON, B. T. **Snoring and Obstructive Sleep Apnea**. 3^a. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

23. BATOOL-ANWAR, S. et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). **Journal of Sleep Research**, 2016.
24. MOKHLESI, B.; AYAS, N. T. Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea — Can CPAP Therapy SAVE Lives? **The New England Journal of Medicine**, 2016.
25. NERBASS, F. B. **Efeitos hemodinâmicos agudos da pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) em indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica**. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo. 2015. (doi:10.11606/T.5.2015.tde-20052015-113140).
26. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Fundamentos de Fisiologia**. 12^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2012.
27. MARIEB, E. N.; HOEHN, K. **Human Anatomy and Physiology**. 9. ed. Pearson, 2013.
28. STEPTOE, A.; VÖGELE, C. Cardiac baroreflex function during postural change assessed using non-invasive spontaneous sequence analysis in young men. **Cardiovascular Research**, 1990. 627-632.
29. SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: Uma abordagem integrada**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed Editora S.A., 2010.
30. SHERWOOD, L. **Human Physiology: From Cells to Systems**. 7. ed. USA: Cengage Learning, 2010.
31. BRODAL, P. **The Central Nervous System: Structure and Function**. 1. ed. New York: Oxford University Press, Inc., 2004.
32. KOIZUMI, K.; TERUI, N.; KOLLAI, M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. **Journal of Autonomic Nervous System**, 12, n. 2-3, 1985. 251-259.
33. SOMERS, V. K. et al. Sympathetic Neural Mechanisms in Obstructive Sleep Apnea. **J. Clin. Invest.**, 96, 1995. 1897-1904.
34. POMERANZ, B. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. **American Journal of Physiology**, 248, 1985. H151-H153.
35. HUGGETT, R. J. et al. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension. **Circulation**, 2003. 3097-3101.
36. JOLES, J. A.; KOOMANS, H. A. Causes and Consequences of Increased Sympathetic Activity in Renal Disease. **Hypertension**, 2004. 699-706.

37. SPIEGEL, K.; LEPROULT, R.; CAUTER, E. V. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. **The Lancet**, 1999. 1435-1439.
38. RABBIA, F. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. **Obes Res**, 2003. 541-548.
39. RIVA, P. et al. Obesity and autonomic function in adolescence. **Clin Exp Hypertens**, 2001. 57-67.
40. MARON, B. J. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. **JAMA**, 287, n. 10, 2002. 1308-1320.
41. MARON, B. J. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. **Circulation**, 1995. 785-789.
42. GESKE, J. B. et al. Left Ventricular Outflow Tract Gradient Variability in Hypertrophic Cardiomyopathy. **Clinical Cardiology**, 32, n. 7, 2009. 397-402.
43. THE REPORT OF AN AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. **Sleep**, 1999. 667-689.
44. BANNO, K. et al. Sleep-disordered breathing in patients with idiopathic cardiomyopathy. **Circulation**, 2004. 338-342.
45. PEDROSA, R. P. et al. Obstructive Sleep Apnea Is Common and Independently Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **CHEST**, 2010. 1078-1084.
46. KONECNY, T. et al. Interactions between sleep disordered breathing and atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **The American journal of cardiology**, 2010. 1597-1602.
47. PRINZ, C. et al. Incidence of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Congestive Heart Failure**, 2011. 19-24.
48. BAGUET, J. P. et al. Increased aortic root size is associated with nocturnal hypoxia and diastolic blood pressure in obstructive sleep apnea. **Sleep**, 2011. 1605-1607.
49. BRADLEY, T. D.; FLORAS, J. S. Sleep apnea and heart failure part I: obstructive sleep apnea. **Circulation**, 2003. 1671-1678.
50. CARLSON, J. T. et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea.. **CHEST** , 1993. 1763-1768.

51. BATOOL ANWAR, S. et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). **Journal of Sleep Research**, 2016.
52. SULLIVAN, C. E.; LYNCH, C. **Device and method for monitoring breathing during sleep, control of CPAP treatment, and preventing of apnea**. 5.245.995, 21 setembro 1993.
53. RANDERATH, W. J.; SANNER, B. M.; SOMERS, V. K. **Sleep Apnea: Current Diagnosis and Treatment**. Ed. ilustrada. Karger Medical and Scientific Publishers, v. 35, 2006.
54. PLOWMAN, S.; SMITH, D. **Exercise Physiology for Health, Fitness, and Performance**. 2^a. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
55. BROWN, S. P. **Introduction to Exercise Science**. 1^a. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. , 2001.
56. GACEK, A.; PEDRYCZ, W. **ECG Signal Processing, Classification and Interpretation. A Comprehensive Framework of Computational Intelligence**. 1. ed. London: Springer, 2012.
57. CLIFFORD, G. D. **Signal Processing Methods for Heart Rate Variability**. University of Oxford. 2002.
58. KUUSELA, T. Methodological Aspects of Heart Rate Variability Analysis. In: KAMATH, M. V.; WATANABE, M. A.; UPTON, A. **Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis**. 1. ed. Boca Raton: CRC Press, 2012. Cap. 2, p. 9-42.
59. KLIGFIELD, P. et al. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part I: The Electrocardiogram and Its Technology. **J Am Coll Cardiol**, 2007. 1109-1127.
60. FY, E. W. B. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. **Am J Cardiol** , 1994. 937-949.
61. CERUTTI, S.; BIANCHI, A. M.; MAINARDI, L. T. Spectral Analysis of Heart Rate Variability Signal. In: MALIK, M.; CAMM, A. J. **Heart Rate Variability**. 1. ed. Armonk: N.Y. Futura Pub. Co. Inc., 1995. p. 63-74.
62. SPRINGHOUSE. **As melhores práticas de enfermagem: procedimentos baseados em evidência**. 2^a. ed. São Paulo: Artmed, 2010.

63. HON, E. H.; LEE, S. T. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. **Am J Obstet Gynec** , 1965. 814-26.
64. BRADLEY, T. D. et al. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. **Clinical Science**, 2003. 231-238.
65. PROAKIS, J. G.; MANOLAKIS, D. G. **Digital Signal Processing: Principles, Algorithms, and Applications**. 3. ed. New Jersey: Prentice Hall, 1996.
66. KORHONEN, I. **Methods for the analysis of short-term variability of heart rate and blood pressure in frequency domain**. Technical Research Centre of Finland, 1997.
67. SAYERS, B. M. Analysis of heart rate variability. **Ergonomics**, 1973. 17-32.
68. HIRSCH, J. A.; BISHOP, B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, 1981. 620-629.
69. PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation research**, 59, n. 2, 1986. 178-193.
70. MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation** , 1991. 1482-1492.
71. LONGO, A.; FERREIRA, D.; CORREIA, M. J. Variabilidade da frequência cardíaca.. **Rev Port Cardiol**, 1995. 241-262.
72. SAUL, J. P. et al. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, 1991. 1231-1245.
73. TAYLOR, J. A.; ECKBERG, D. L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. **Circulation**, 1996. 1527-1532.
74. AKSELROD, S. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. **Heart and circulatory physiology**, 249, n. 4, 1985. H867-H875.
75. GÜNTHER, A.; WITTE, O. W.; HOYER, D. Autonomic dysfunction and risk stratification assessed from heart rate pattern. **Open Neurol J**, 2010.
76. CASOLO, G. et al. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. **The American Journal of Cardiology**, 64, n. 18, 1989. 1162-1167.

77. KLEIGER, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.. **The American journal of cardiology**, 1987. 256-262.
78. SINGH, J. P. et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study. **Hypertension**, 1998. 293-297.
79. MALPAS, S. C.; MALING, T. J. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. **Diabetes**, 1990. 1177-1181.
80. KIRCHHEIM, H. R. Systemic arterial baroreceptor reflexes. **Physiological Reviews**, 1976. 100-177.
81. KUUSELA, T. Methodological Aspects of Baroreflex Sensitivity Analysis. In: KAMATH, M. V.; WATANABE, M. A.; UPTON, A. **Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis**. 1. ed. CRC Press, 2012. Cap. 3, p. 43-58.
82. COWLEY, A. W.; LIARD, J. F.; GUYTON, A. C. Role of the Baroreceptor Reflex in Daily Control of Arterial Blood Pressure and Other Variables in Dogs. **Circulation Research**, 1973. 564-576.
83. SWENNE, C. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. **Netherlands Heart Journal**, February 2013. 58-60.
84. MAESTRI, R. et al. Assessing Baroreflex Sensitivity in Post-Myocardial Infarction Patients: Comparison of Spectral and Phenylephrine Techniques. **JACC**, 31, February 1998. 344-351.
85. PARATI, G.; DI RIENZO, M.; MANCIA, G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. **Journal of Hypertension**, January 2000. 7-19.
86. LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex Sensitivity, Clinical Correlates, and Cardiovascular Mortality Among Patients With a First Myocardial Infarction: A Prospective Study. **Circulation**, 1988. 816-824.
87. COLOMBO, R. et al. Comparison between spectral analysis and the phenylephrine method for the assessment of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. **Clinical Science**, 1999. 503–513.

88. DE FERRARI, G. M. et al. Baroreflex sensitivity, but not heart rate variability, is reduced in patients with life-threatening ventricular arrhythmias long after myocardial infarction. **American Heart Journal**, 130, n. 3, Part 1, 1995. 473-480.
89. REIS, M. S. et al. Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, São Carlos, 2010.
90. KHOO, M. C. K.; KIM, T. S.; BERRY, R. B. Spectral Indices of Cardiac Autonomic Function in Obstructive Sleep Apnea. **Sleep**, 1999. 443 - 451.
91. JO, J. A. et al. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome during sleep. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 167, n. 2, 2003. 128-136.
92. BROWN, T. E. et al. Important influence of respiration on human RR interval power spectra is largely ignored. **Journal of Applied Physiology**, 1993. 2310-2317.
93. KHOO, M. C. K. Modeling of Autonomic Control in Sleep-Disordered Breathing. **Cardiovasc Eng.**, 2008. 1-4.
94. OLIVEIRA, F. M. G. S. A. **Autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea in childhood obesity**. University of Southern California. 2011.
95. BERNTSON, G. G.; CACIOPPO, J. T.; QUIGLEY, K. S. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. **Psychophysiology**, 1993. 183-196.
96. GROSSMAN, P.; KAREMAKER, J.; WIELING, W. Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: the need for respiratory control. **Psychophysiology**, 1991.
97. WESTWICK, D. T.; KEARNEY, R. E. **Identification of Nonlinear Physiological Systems**. 1. ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons Inc., 2003.
98. AGUIRRE, L. A. **Introdução à Identificação de Sistemas – Técnicas Lineares e Não-Lineares Aplicadas a Sistemas Reais**. 3ª. ed. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2007.
99. HAYKIN, S.; MOHER, M. **An Introduction to Digital and Analog Communications**. 2ª. ed. John Wiley & Sons, 2007.

100. LISHNER, M. et al. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. **Journal of the autonomic nervous system**, 1987. 119-125.
101. MURTHY, V. K. et al. Analysis of power spectral densities of electrocardiograms. **Mathematical Biosciences**, 1971. 41-51.
102. SEMMLOW, J. L.; GRIFFEL, B. **Biosignal and medical image processing**. 3rd. ed. CRC Press, 2014.
103. HARRIS, F. J. On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. **Proceedings of the IEEE**, 1978. 51-83.
104. SUNDARARAJAN, D. **A Practical Approach to Signals and Systems**. 1^a. ed. John Wiley & Sons, 2008.
105. LATHI, B. P.; GREEN, R. A. **Essentials of Digital Signal Processing**. 1^a. ed. Cambridge University Press, 2014.
106. VAN DRONGELEN, W. **Signal Processing for Neuroscientists: An Introduction to the Analysis of Physiological Signals**. 1^a. ed. Academic Press, 2006.
107. HALEY, D. W. et al. Physiological correlates of memory recall in infancy: Vagal tone, cortisol, and imitation in preterm and full-term infants at 6 months. **Infant Behaviour and Development**, 2009. 219-234.
108. NG, J. et al. Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 2009. H1421-H1428.
109. MENDONCA, G. V. et al. Spectral methods of heart rate variability analysis during dynamic exercise. **Clinical Autonomic Research**, 2009. 237-245.
110. KIM, K. K. et al. The effect of missing RR-interval data on heart rate variability analysis in the frequency domain. **Physiological measurement**, 2009. 1039-1050.
111. HAENSCH, C. A. et al. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, 2009. 134-137.
112. ZHANG, Y. et al. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. **Circulation: Heart Failure**, 2009. 692-699.

113. PICHON, A. P. et al. Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 2004. 1702-1708.
114. KESELBRENER, L.; AKSELROD, S. Selective discrete Fourier transform algorithm for time-frequency analysis: method and application on simulated and cardiovascular signals. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 1996. 789-802.
115. MELANSON, E. L.; FREEDSON, P. S. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. **European journal of applied physiology**, 2001. 442-449.
116. PINNA, G. D. et al. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. **Clinical Science**, 2002. 81-88.
117. VAN LAAR, J. O. E. H. et al. Power spectrum analysis of fetal heart rate variability at near term and post term gestation during active sleep and quiet sleep. **Early human development**, 2009. 795-798.
118. GEHI, A. K. et al. A twin study of metabolic syndrome and autonomic tone. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, 2009. 422-428.
119. MUKKAMALA, R. et al. System identification of closed-loop cardiovascular control mechanisms: diabetic autonomic neuropathy. **The American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 1999. R905-R912.
120. RABINER, L. R.; GOLD, B. **Theory and Application of Digital Signal Processing**. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1975.
121. ROBBE, H. W. et al. Assessment of Baroreceptor Reflex Sensitivity by Means of Spectral Analysis. **Hypertension**, Dallas, 10, n. 5, December 1987. 538-543.
122. SILVA, L. S. C. B. **Interface gráfica para análise de sinais do sistema cardiorrespiratório**. Universidade de Brasília. Brasília, p. 95. 2015. (TG nº 06/2015).
123. CARVALHO, J. L. A. et al. Desenvolvimento de um sistema para análise da variabilidade da frequência cardíaca. **XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, v. 5, p. 337-341, 2002.
124. BERGER, R. D. et al. An Efficient Algorithm for Spectral Analysis of Heart Rate Variability. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, September 1986. 900-904.

125. GUIMARÃES, H. N.; SANTOS, R. A. S. A comparative analysis of preprocessing techniques of cardiac event series for the study of heart rhythm variability using simulated signals. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 1998. 421.
126. NICOLAU, J. C. et al. Diretriz de interpretação de eletrocardiograma de repouso. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 80, 2003. 1-18.
127. HILTON, M. F. et al. A New Application For Heart Rate Variability: Diagnosing the Sleep Apnoea Syndrome. **IEEE, Computers in Cardiology**, 1998. 1-4.
128. ADINSTRUMENTS. **Respiratory Airflow and Volume**. LabChart Pty Ltda. p. 1-12. 2008.
129. DATA HARVEST GROUP. **Smart Q Spirometer**. Smart Q Technology. Bedfordshire, p. 1-15. 2008.
130. LINDH, W.; POOLER, M. **Delmar's Clinical Medical Assisting**. 4^a. ed. Cengage Learning, 2009.
131. SCHOUTEN, A. C. System Identification and Parameter Estimation Course. Impulse and Frequency Response Functions. **Open Course Ware TU Delft**, Delft, 16 Fevereiro 2010. Disponível em: <http://ocw.tudelft.nl/courses/biomedical-engineering/system-identification-and-parameter-estimation/lectures/3-impulse-and-frequency-response-functions/>. Acesso em: 09 Maio 2015.
132. WELCH, P. D. The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms. **IEEE Trans. Audio Electroacoust.**, AU-15, June 1967. 70-73.
133. RAHI, P. K.; MEHRA, R. Analysis of Power Spectrum Estimation Using Welch Method for Various Window Techniques. **International Journal of Emerging Technologies and Engineering (IJETE)**, Chandigarh, 2014. 106-109.
134. MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, 84, n. 2, 1991. 1482-1492.
135. WELCH, P. D. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. **IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics**, 15, n. 2, 1967. 70-73.
136. PERSSON, P. B. et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. **Journal of Hypertension**, 19, n. 1, 2001. 1699-1705.

137. BERTINIERI, G. et al. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, 254, 1988. H377-H383.
138. PAGANI, M. et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. **Hypertension**, 12, n. 6, 1988. 600-610.
139. PINNA, G. D.; MAESTRI, R. Reliability of transfer function estimates in cardiovascular variability analysis. **Medical and Biological Engineering and Computing**, 39, n. 3, 2001. 338-347.
140. PITZALIS, M. V. et al. Comparison Between Noninvasive Indices of Baroreceptor Sensitivity and the Phenylephrine Method in Post-Myocardial Infarction Patients. **Circulation**, 97, 1998. 1362-1367.
141. LUCINI, D. et al. Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects. **Clinical Science**, 86, n. 5, 1994. 547-556.
142. JO, J. A. et al. Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 288, n. 3, 2004. H1103-H1112.
143. RISSANEN, J. A Universal Prior for Integers and Estimation by Minimum Description Length. **The Annals of Statistics** , 1983. 416-431.
144. ESBENSEN, K. H.; GUYOT, D.; WESTAD, F. **Multivariate Data Analysis In Practice**. 5. ed. 2002. 205-211.
145. BLASI, A. et al. Autonomic cardiovascular control following transient arousal from sleep: a time-varying closed loop model. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 53, n. 1, 2006. 74-82.
146. KEENE, O. N. The Log Transformation is Special. **Statistics in Medicine**, 1995. 811-819.
147. RAZALI, N. M.; WAH, Y. B. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. **Journal of Statistical Modeling and Analytics** , 2011. 21-33.
148. BROWN, M. B.; FORSYTHE, A. B. Robust tests for the equality of variances. **Journal of the American Statistical Association**, 69, 1974. 364-367.

149. AICKIN, M.; GENSLER, H. Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. **American Journal of Public Health**, May 1996. 726-728.
150. DEGIORGIO, C. M. et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 inventory. **Epilepsy & Behavior**, 19, n. 1, 2010. 78-81.
151. GIAVARINA, D. Understanding Bland Altman analysis. **Biochemia Medica**, 2015. 141-151.
152. HIRAKATA, V. N.; CAMEY, S. A. Bland-Altman analysis of agreement between methods. **Rev HCPA**, 2009. 261-268.
153. BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, 1986. 307-310.
154. MYLES, P. S.; CUI, J. Using the Bland–Altman method to measure agreement with repeated measures. **British Journal of Anaesthesia**, 2007. 309-311.
155. BURKE, L. E. et al. Use Of Sham-Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) In A Pilot Study Of Treatment Of Obstructive Sleep Apnea In Adults With Diabetes. **Am J Respir Crit Care Med**, 185, 2012. A5050.
156. CEVESE, A. et al. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. **The Journal of Physiology**, 531, n. 1, 2001. 235-244.
157. CLOWARD, T. V. et al. Left Ventricular Hypertrophy Is a Common Echocardiographic Abnormality in Severe Obstructive Sleep Apnea and Reverses With Nasal Continuous Positive Airway Pressure. **CHEST**, 124, 2003. 594-561.
158. MALONE, S. et al. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. **The Lancet**, 338, 1991. 1480-1484.
159. SENGUPTA, P. P. et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and sleep-disordered breathing: an unfavorable combination. **Nature Clinical Practice**, 6, n. 1, 2009. 14-15.