



**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia**

**Análise da influência da síndrome da apneia
obstrutiva do sono no comportamento do
sistema nervoso autônomo**

Amanda dos Santos Pereira

**TRABALHO DE GRADUAÇÃO
ENGENHARIA DE CONTROLE E AUTOMAÇÃO**

Brasília
2022

**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia**

**Análise da influência da síndrome da apneia
obstrutiva do sono no comportamento do
sistema nervoso autônomo**

Amanda dos Santos Pereira

Trabalho de Graduação submetido como re-
quisito parcial para obtenção do grau de Enge-
nheiro de Controle e Automação

Orientadora: Prof. Dra. Flávia Maria G. S. A. Oliveira

Brasília
2022

S237a Santos Pereira, Amanda dos.
Análise da influência da síndrome da apneia obstrutiva do sono no comportamento do sistema nervoso autônomo / Amanda dos Santos Pereira; orientadora Flávia Maria G. S. A. Oliveira. -- Brasília, 2022.
48 p.

Trabalho de Graduação (Engenharia de Controle e Automação) -- Universidade de Brasília, 2022.

1. Análise espectral. 2. Identificação de sistemas. 3. Função de transferência. 4. Síndrome da apneia obstrutiva do sono. I. G. S. A. Oliveira, Flávia Maria, orient. II. Título

**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia**

**Análise da influência da síndrome da apneia obstrutiva
do sono no comportamento do sistema nervoso
autônomo**

Amanda dos Santos Pereira

Trabalho de Graduação submetido como re-
quisito parcial para obtenção do grau de Enge-
nheiro de Controle e Automação

Trabalho aprovado. Brasília, 04 de outubro de 2022:

Prof. Dr. Flávia Maria G. S. A. Oliveira,
UnB/FT/ENE
Orientador

Prof. Dr. João Luiz Azevedo de Carvalho,
UnB/FT/ENE
Examinador interno

Prof. Dr. Cristiano Jacques Miosso,
UnB/FGA
Examinador interno

Brasília
2022

Este trabalho é dedicado a minha avó Francisca, que acreditou primeiro.

Agradecimentos

Antes de mais ninguém, a minha mãe, Aurilene. Por todas as noites de cansaço e estudo em que ela me deu um beijo no alto da cabeça e fez com que eu me sentisse melhor. Por ter me acolhido com um abraço sempre que me sentia desmotivada, exausta ou desesperançosa. Não há ninguém no mundo pelo qual sou mais grata. Ao meu pai Celso, que mesmo cansado me levou e buscou no metrô tantas vezes cedo pela manhã e tarde da noite. Ao meu irmão Gabriel, que aguentou uma irmã mais velha já basalmente chata ainda mais chata pelo estresse da graduação.

Agradeço a minha orientadora Flávia, pela paciência, disponibilidade e suporte ao longo desses dois semestres e mesmo antes, quando fui sua aluna e cursei o que considero a minha disciplina predileta ao longo da graduação. Também agradeço por todos os e-mails sempre gentilmente respondidos, quando eu ainda era caloura e queria saber mais sobre como corpo e engenharia se relacionavam.

Agradeço aos membros do Lab de Bem (Laboratório de Bionergética e Metabolismo), onde fiz dois PIBICs e um projeto de extensão. Foram três anos de muito aprendizado e a cada pessoa que foi paciente o suficiente em explicar fisiologia a uma estudante de engenharia, meus mais sinceros agradecimentos. Um obrigado de escalas astronômicas ao meu orientador nesses projetos, professor Jair Goulart, que me ensinou tanto sobre metodologia científica e sobre o coração.

Os anos de graduação não teriam sido possíveis sem a amizade e suporte dos amigos que fiz aqui. Brayan, Rodrigo, Iago, Fernando, Wesley, Washington e Vini, minhas memórias da graduação são repletas das nossas conversas, reclamações e risadas. Um agradecimento especial a Andressa Layse, minha dupla em tantos trabalhos. Sua resiliência sempre me foi fonte de inspiração e pela sua amizade sou muito grata.

Ao meu namorado, Joaquim, cuja presença na minha vida a tornou mais leve e feliz. Obrigada por todas as vezes em que você tranquilizou meu coração com uma palavra de esperança, carinho e amor. Seu abraço trouxe mais conforto nesse semestre turbulento do que jamais conseguirei expressar.

Por fim, as minhas amigas que carrego tão próximo ao coração desde o ensino fundamental: Su, Lysa, Keila e Vi. Considero-as irmãs e meu amor e gratidão por cada uma de vocês é imensurável. Foram muitas conversas, desabafos e fofocas nesses mais de dez anos. Por me ouvirem, aconselharem, acolherem e tornarem meus dias mais leves, mesmos nos períodos mais difíceis, minha eterna gratidão.

*“Respirei fundo e escutei o velho
e orgulhoso som do meu coração.*

Eu sou,

eu sou,

eu sou.”

(Sylvia Plath)

Resumo

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é considerada um dos mais comuns distúrbios do sono e está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Diversos estudos indicam que a SAOS, entre outros danos, leva a um prejuízo no mecanismo de controle da frequência cardíaca por parte do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Acredita-se que esse seja o fator decisivo no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O objetivo deste trabalho é quantificar e caracterizar o impacto da SAOS no SNA por diferentes técnicas, baseadas em análises espectral e temporal. Para isso, foram utilizados sinais de ECG e respiração de oito sujeitos, dos quais quatro constituem grupo com SAOS e quatro grupo controle. Os índices obtidos a partir de cada análise foram comparados entre os grupos através de teste estatístico (*One Way Anova*) e diferenças significativas ($p < 0,05$) foram encontradas para os parâmetros IRM (magnitude da resposta ao impulso), Total_DG (ganho dinâmico total) e L (latência). Esses parâmetros foram extraídos a partir de análise temporal baseada em identificação de sistemas e indicam que existe uma disfunção no mecanismo de controle do SNA sobre a frequência cardíaca. O reduzido intervalo de tempo (4 minutos) dos trechos dos sinais usados neste estudo trazem a luz a possibilidade do uso das análises aqui empregadas como uma técnica alternativa de auxílio ao diagnóstico de menor complexidade e custo.

Palavras-chave: Análise espectral. Identificação de sistemas. Função de transferência. Síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Abstract

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is considered one of the most common sleep disorders and is associated with the development of cardiovascular diseases. Several studies indicate that OSAS, among other damages, leads to an impairment in the heart rate control mechanism by the Autonomous Nervous System (ANS). This is believed to be the decisive factor in the development of cardiovascular diseases. The objective of this work is to quantify and characterize the impact of OSAS on the ANS through different techniques, based on spectral and temporal analyses. For this, ECG and breathing signals from eight subjects were used, four of which are in the OSAS group and four in the control group. The indices obtained from each analysis were compared between groups using a statistical test (*One Way Anova*) and significant differences ($p < 0.05$) were found for the IRM parameters (impulse response magnitude), Total_DG (total dynamic gain) and L (latency). These parameters were extracted from temporal analysis based on identification of systems and indicate that there is a dysfunction in the ANS control mechanism over heart rate. The reduced time interval (4 minutes) of the signal excerpts used in this study brings to light the possibility of using the analyzes employed here as an alternative technique to aid in the diagnosis of less complexity and cost.

Keywords: Spectral analysis. Systems identification. Transfer function. Obstructive sleep apnea syndrome.

Lista de ilustrações

Figura 1	– Parâmetros monitorados em exame de polissonografia. Fonte: adaptado de (POOL, 2020).	15
Figura 2	– Ação dos ramos simpático e parassimpático do SNA em alguns órgãos do corpo humano. Fonte: (LOPES; ROSSO, 2013).	17
Figura 3	– Representação esquemática da anatomia do coração, com as principais estruturas que o compõe. As setas em preto indicam o caminho do fluxo sangíneo. Fonte: (MOHRMAN; HELLER, 2017).	18
Figura 4	– Representação esquemática do sistema de condução elétrico do coração. Fonte: (MOHRMAN; HELLER, 2017).	19
Figura 5	– Representação esquemática do sinal de eletrocardiograma (ECG). Fonte: autoria própria.	20
Figura 6	– Obtenção do tacograma a partir do ECG. A) Sinal de ECG fictício. Os instantes de ocorrência dos picos R são denotados por t_{k+i} e os intervalos entre esses instantes por rr_{k+i} , com i podendo assumir qualquer valor inteiro, desde que respeite o comprimento do sinal. Assim, $rr_{k+i} = t_{k+i} - t_{k+i-1}$. B) Sinal de VFC fictício. Cada ponto do sinal representa um intervalo entre dois picos R plotado no instante final desse intervalo. Fonte: autoria própria.	20
Figura 7	– Representação esquemática do sistema respiratório. Fonte: (SILVERTHORN, 2017).	21
Figura 8	– Particionamento do sinal em segmentos com <i>overlap</i> de 50%. Fonte: adaptado de (SEMMLOW; GRIFFEL, 2014).	24
Figura 9	– Modelo ARX. A dinâmica do modelo é expressa através dos polinômios $A(z^{-1})$ e $B(z^{-1})$ no domínio- z , enquanto $u(k)$, $e(k)$ e $y(k)$ são a entrada, componente de erro e saída, respectivamente. Fonte: (WESTWICK; KEARNEY, 2003).	26
Figura 10	– Densidade Espectral de Potência (DEP) do sinal de Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) do sujeito A03. A curva em azul foi obtida pelo método da DFT, a curva em verde pelo método de Welch e a curva em preto pelo método AR.	35
Figura 11	– Estimativa da Resposta ao Impulso (RI) pelo método LBF, considerando como entrada o sinal de ILV e como saída o RRI para o sujeito B01. . . .	36
Figura 12	– Módulo implementado no CRSIDLab para análise baseada em função de transferência.	37
Figura 13	– Área de alta frequência (HF) da curva de densidade espectral de potência (DEP) obtida pelo método de Welch.	39

Figura 14 – Razão entre a área de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) da curva de densidade espectral de potência (DEP) obtida pelo método de Welch.	39
Figura 15 – Área de alta frequência (HF) da FRF, com o sinal de RRI como saída e o sinal de respiração como entrada. O limiar de coerência considerado foi 0,4.	40
Figura 16 – Magnitude da Resposta ao Impulso (IRM), obtida por estimação da RI a partir de modelo calculado pelo método LBF.	42
Figura 17 – Ganho Dinâmico Total (Total DG), obtido por estimação da RI a partir de modelo calculado pelo método LBF.	42
Figura 18 – Latência (L), obtida por estimação da RI a partir de modelo calculado pelo método ARX.	42

Lista de tabelas

Tabela 1	– Dados dos sujeitos, incluindo os respectivos índices AHI.	33
Tabela 2	– Intervalos utilizados. A escolha dos intervalos foi realizada de forma a não incluir nenhum episódio de apneia e nem batimentos ectópicos. . .	33
Tabela 3	– Resultados da análise espectral. A tabela traz a média, desvio padrão e resultado do teste <i>One-Way ANOVA</i> dos parâmetros LF, HF e LF/HF para os três métodos utilizados. Valores de <i>p</i> superiores a 0,05 implicam que não houve diferença estatística significativa entre os grupos.	38
Tabela 4	– Resultados da análise baseada em função de transferência. A tabela traz a média, desvio padrão e resultado do teste <i>One-Way ANOVA</i> dos parâmetros LF, HF, LF_c e HF_c. Valores de <i>p</i> superiores a 0,05 implicam que não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Os índices LF e HF referem-se a área do ganho da FRF estimada sem levar em conta o limiar de coerência definido (0,4), enquanto os índices com subscrito c o levam em consideração.	40
Tabela 5	– Resultados da análise temporal baseada em identificação de sistemas. A tabela traz a média, desvio padrão e resultado do teste <i>One-Way ANOVA</i> dos parâmetros IRM, Total_DG, LF_DG, HF_DG e L. Valores de <i>p</i> superiores a 0,05 implicam que não houve diferença estatística significativa entre os grupos.	41

Sumário

1	INTRODUÇÃO	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1	Fisiologia	17
2.1.1	Sistema Nervoso Autônomo	17
2.1.2	Coração	18
2.1.2.1	ECG	19
2.1.2.2	Variabilidade da Frequência Cardíaca	20
2.1.3	Respiração e Controle Respiratório	21
2.2	Fundamentação das análises empregadas	22
2.2.1	Densidade Espectral de Potência	22
2.2.1.1	Transformada Discreta de Fourier	23
2.2.1.2	Método de Welch	24
2.2.1.3	Modelo AR	25
2.2.2	Identificação de Sistemas	26
2.2.2.1	Modelo ARX	26
2.2.2.2	Modelagem usando FBO	27
2.2.2.3	Estimação da Resposta ao Impulso	28
2.2.3	Função de Resposta em Frequência	28
2.2.3.1	Coerência	29
2.3	Análise Estatística	29
3	DESENVOLVIMENTO	31
3.1	CRSIDLab - <i>Cardiorespiratory System Identification Lab</i>	31
3.2	Base de Dados	32
3.2.1	Sinais utilizados	33
3.3	Pré-processamento	33
3.4	Análise Espectral	34
3.5	Identificação de Sistemas	34
3.6	Função de Resposta em Frequência	36
4	RESULTADOS	38
4.1	Análise Espectral	38
4.2	Função de Resposta em Frequência	39
4.3	Identificação de Sistemas	40

5	CONCLUSÕES	43
	REFERÊNCIAS	45

1 Introdução

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é considerada um dos mais comuns distúrbios do sono, tendo em suas formas moderada e grave prevalência em 23,7% das mulheres e 49,7% dos homens na população adulta acima de 40 anos (HEINZER, 2015).

A SAOS é caracterizada pelo estreitamento das vias aéreas de maneira episódica durante o sono, o que provoca uma redução (hipoapneia) ou mesmo cessação completa (apneia) do fluxo de ar pelas vias aéreas. Os episódios podem durar de alguns segundos a até alguns minutos, em pacientes que possuem condições mais graves da doença (WEST; TURNBULL, 2018). Além disso, tais episódios acompanham uma queda na saturação de oxigênio (e aumento na saturação de dióxido de carbono) no sangue, o que engatilha uma resposta neural autônoma que leva a despertares para ciclos respiratórios mais eficientes. Os despertares recorrentes e majoritariamente não conscientes levam a maioria dos pacientes a relatarem cansaço, fadiga e falta de energia durante o dia, o que representa uma queda drástica em termos da qualidade de vida dessas pessoas (JEYAJOTHI; ANITHA, 2022).

Além dessas consequências mais imediatas, estudos mostram que a SAOS possui associação com diversas doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, insuficiência cardíaca, fibrilação arterial, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana (SHAHAR, 2001). Em crianças, estudos mostram que a SAOS também está associada a déficits de aprendizagem e redução do desempenho acadêmico (HUNTER, 2016).

A técnica de diagnóstico padrão da SAOS é a polissonografia, exame que monitora uma noite de sono dos pacientes e que ocorre sob supervisão de um técnico habilitado. O critério para o diagnóstico é o índice AHI, que consiste na soma de eventos de apneia (AI) e hipoapneia (HI) que ocorreram no intervalo de uma hora. Um índice AHI cujo valor é inferior a 5 é considerado normal. A partir desse limiar, o índice AHI descreve a gravidade do quadro de SAOS, conforme relação (TASKFORCE, 1999):

- *Leve*: $5 \leq \text{AHI} < 15$.
- *Moderado*: $15 \leq \text{AHI} < 30$.
- *Grave*: $\text{AHI} \geq 30$.

O exame de polissonografia obtém métricas importantes, além do índice AHI, para caracterizar a qualidade do sono dos pacientes. Mais detalhes podem ser observados na Figura 1.

A frequência cardíaca e respiração são controladas pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Diversos estudos indicam que uma disfunção nesse mecanismo de controle é o que



Figura 1 – Parâmetros monitorados em exame de polissonografia. Fonte: adaptado de (POOL, 2020).

liga a SAOS ao maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SOMERS, 1995) (HUA QIN; PENZEL, 2021). Dessa forma, a utilização de técnicas que quantifiquem e caracterizem o impacto da SAOS no SNA são importantes para a melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos no surgimento e progressão da doença, assim como em propostas de tratamentos.

Além disso, a polissonografia exige que pacientes sejam monitorados por toda uma noite de sono e apesar de ser uma técnica não-invasiva, ainda submete esses sujeitos ao desconforto de ter vários sensores e fios ligados ao corpo. Tudo isso faz com que o exame seja caro e pouco acessível a pessoas de baixa renda, além de passível de levantar questionamentos a respeito do comprometimento dos resultados dado o contexto em que os sujeitos encontram-se durante a aquisição dos sinais. As análises aqui descritas podem ser futuramente avaliadas como precursoras de uma técnica de auxílio ao diagnóstico que necessite de um menor período de monitoramento e possua menor custo e complexidade.

Assim, fica estabelecido o objetivo desse trabalho: a quantificação e caracterização do impacto da SAOS no SNA por diferentes técnicas, baseados nos sinais de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e respiração de dois grupos de sujeitos, com e sem SAOS. A partir destas métricas, deseja-se também verificar quais índices são estatisticamente significativos na diferenciação entre os dois grupos. Deseja-se adicionalmente implementar, no software a ser utilizado neste trabalho, um módulo adicional para a determinação da função de transferência pelo método espectral.

O restante do documento encontra-se estruturado da seguinte forma:

O Capítulo 2 consiste na fundamentação teórica, com importantes conceitos de fisiologia para a melhor compreensão dos mecanismos estudados. Além disso, a fundamentação matemática de cada análise realizada também é apresentada.

O Capítulo 3 apresenta o desenvolvimento, com informações a respeito do *software* e base de dados usados, detalhamento do pré-processamento e processamentos empregados aos sinais, além de descrição da implementação de novo módulo de análise ao *software* utilizado.

O Capítulo 4 traz os resultados encontrados, onde os diferentes índices quantitativos obtidos são comparados entre sujeitos do grupo dos apneicos e do grupo de controle. A interpretação e discussão dos resultados também encontra-se nesse capítulo.

O Capítulo 5, por fim, traz as conclusões do trabalho e sugestões para estudos posteriores.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Fisiologia

2.1.1 Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA), como o nome sugere, controla as atividades automáticas do corpo. Ou seja, aquelas que são involuntárias e ocorrem independente da nossa ciência. Apesar de a homeostase ser garantida pelo trabalho em conjunto de todos os sistemas do corpo, a estabilidade do nosso organismo é fortemente dependente do funcionamento do SNA (MARIEB; KELLER, 2017), que faz os ajustes necessários para melhor apoiar as necessidades do corpo a partir de sinais que são continuamente enviados a partir dos órgãos viscerais ao sistema nervoso central (SNC).

O sistema nervoso autônomo tem dois braços, o simpático e o parassimpático. A divisão simpática é popularmente conhecida como sistema de “luta ou fuga”, pois sua atividade é acentuada quando nos encontramos em situações de ameaça. Em contraste, a divisão parassimpática é popularmente conhecida como sistema de “repouso e digestão”, pois é mais ativa quando nos encontramos em repouso e sob nenhuma ameaça. A ação desses sistemas em alguns órgãos do corpo pode ser observada na Figura 2.

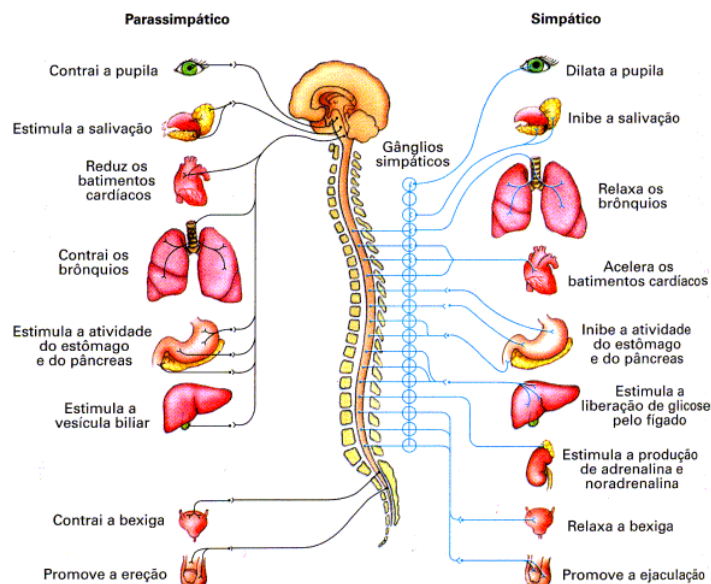


Figura 2 – Ação dos ramos simpático e parassimpático do SNA em alguns órgãos do corpo humano. Fonte: (LOPES; ROSSO, 2013).

As neurofibras simpáticas e parassimpáticas secretam principalmente uma ou outra das duas substâncias transmissoras sinápticas, acetilcolina ou norepinefrina. As fibras que secretam acetilcolina são chamadas de colinérgicas, enquanto as que secretam norepinefrina

são chamadas de adrenérgicas. Praticamente todas as terminações nervosas do sistema parassimpático secretam acetilcolina. Quase todas as terminações nervosas simpáticas secretam norepinefrina, mas algumas também secretam acetilcolina (GUYTON; HALL, 2010).

Conforme mostrado na Figura 2, o SNA exerce influência no ritmo cardíaco. A frequência cardíaca é então mediada pelos nervos parassimpáticos, que a desaceleram, e pelos nervos simpáticos, que a aceleram (KEMP, 2010). Dessa forma, é possível realizar medições não invasivas do SNA a partir de sua influência no coração.

2.1.2 Coração

O coração é um órgão localizado na cavidade torácica, que fica suspenso pela sua ligação com os grandes vasos, no interior de uma bolsa fibrosa chamada *pericárdio*. Uma representação esquemática da sua anatomia, com as principais estruturas que o compõe, além dos grandes vasos sanguíneos, encontra-se mostrada na Figura 3. As setas em preto indicam o caminho do fluxo sanguíneo.

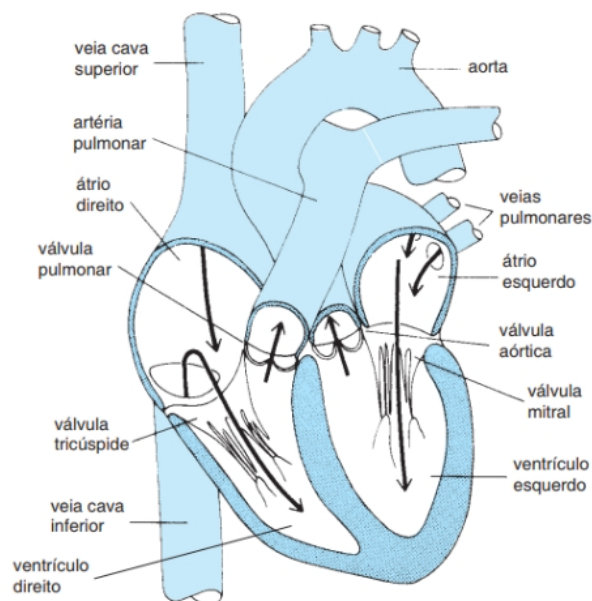


Figura 3 – Representação esquemática da anatomia do coração, com as principais estruturas que o compõe. As setas em preto indicam o caminho do fluxo sanguíneo. Fonte: (MOHRMAN; HELLER, 2017).

A ação de bombeamento do coração é caracterizada pela contração coordenada de milhões de células que compõe o músculo cardíaco. Essa contração é consequência de um estímulo elétrico excitatório, chamado *potencial de ação*.

A Figura 4 apresenta um esquema simplificado do sistema de condução elétrica no coração. O *nodo sinoatrial* (SA) é constituído de células especializadas que atuam como o marca-passo cardíaco e iniciam espontaneamente um potencial de ação que é conduzido através do coração. O *nodo atrioventricular* (AV) possui células com menor condutividade

elétrica, criando um atraso entre a contração atrial e a contração ventricular. Esse comportamento é essencial para o bom funcionamento do coração como "bomba". É importante destacar que a mediação da frequência cardíaca pelo SNA é feita por intermédio de terminações nervosas dos ramos simpático e parassimpático que estão localizadas no nodo SA e nodo AV (GORDAN, 2015). Por fim, as *fibras de Purkinje*, que constituem o *feixe de His*, possuem maior condutividade elétrica e garantem que uma vez que o estímulo elétrico as alcance, todas as células ventriculares se contraíam aproximadamente ao mesmo tempo (MOHRMAN; HELLER, 2017).

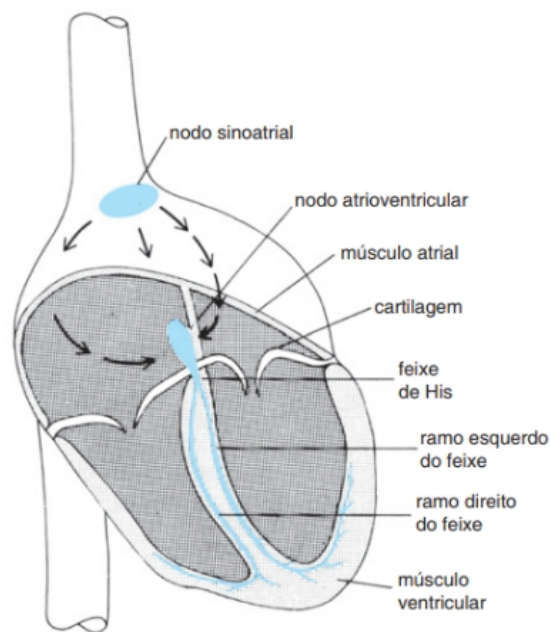


Figura 4 – Representação esquemática do sistema de condução elétrica do coração. Fonte: (MOHRMAN; HELLER, 2017).

O registro da atividade elétrica do coração pode ser obtido através da eletrocardiografia, uma técnica não-invasiva e de baixo custo que resulta em um sinal conhecido como eletrocardiograma (ECG).

2.1.2.1 ECG

Uma representação do sinal de ECG encontra-se mostrado na Figura 5. A onda P está associada a despolarização/contração atrial, sendo encadeada pelo disparo do potencial de ação no nodo SA. O complexo QRS é gerado a partir da despolarização/contração ventricular e repolarização/relaxamento atrial. Por fim, a onda T indica a repolarização/relaxamento ventricular.

Através da avaliação desse sinal instante a instante, também é possível identificar os chamados batimentos ectópicos, que são gerados a partir de estímulo elétrico que não provém exclusivamente do nodo SA e, portanto, não estão diretamente relacionados a modulação realizada pelos ramos simpático e parassimpático do SNA.

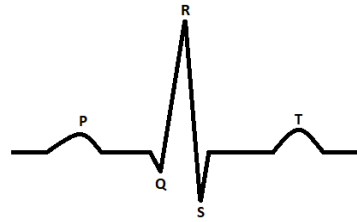


Figura 5 – Representação esquemática do sinal de eletrocardiograma (ECG). Fonte: autoria própria.

2.1.2.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um sinal muito utilizado na avaliação da atividade cardiovascular e consiste nas flutuações nos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos adjacentes (TASKFORCE, 1996). Esse sinal também é chamado de tacograma e é obtido a partir do sinal de ECG. Uma das formas de se obter o sinal de VFC a partir do ECG pode ser visualizada na Figura 6, onde os intervalos entre picos R consecutivos foram utilizados.

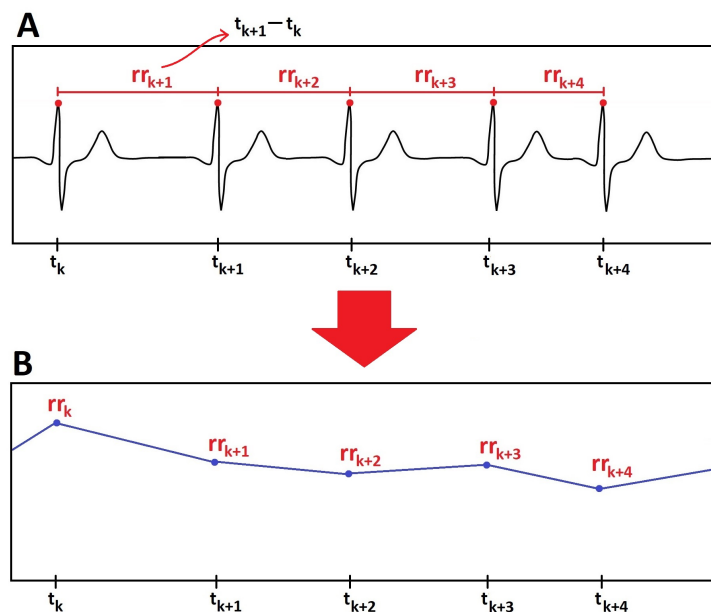


Figura 6 – Obtenção do tacograma a partir do ECG. A) Sinal de ECG fictício. Os instantes de ocorrência dos picos R são denotados por t_{k+i} e os intervalos entre esses instantes por rr_{k+i} , com i podendo assumir qualquer valor inteiro, desde que respeite o comprimento do sinal. Assim, $rr_{k+i} = t_{k+i} - t_{k+i-1}$. B) Sinal de VFC fictício. Cada ponto do sinal representa um intervalo entre dois picos R plotado no instante final desse intervalo. Fonte: autoria própria.

É importante observar que essas variações são importantes, até certo nível, para o bom funcionamento do nosso corpo. Um coração saudável não possui sempre o mesmo ritmo, isso porque os mecanismos fisiológicos que atuam na regulação da frequência cardíaca agem buscando suprir a demanda de sangue do organismo conforme as necessidades que emergem dentro de contextos distintos (SILVA, L. E. da, 2013).

Cabe aqui mencionar que os batimentos ectópicos são usualmente removidos e interpolados antes de análises baseadas na VFC. Esses batimentos são caracterizados por ocorrerem significativamente mais cedo (ou tarde) do que seria esperado dentro de um comportamento normal e podem ser seguidos (ou precedidos) por uma pausa prolongada (HILL, 2009). Essa remoção/interpolação é muito importante para evitar que componentes de alta frequência sejam incorporados erroneamente ao sinal, o que prejudicaria as análises realizadas no domínio da frequência.

2.1.3 Respiração e Controle Respiratório

Os sistemas respiratório e cardiovascular interagem entre si de maneira constante e complexa. A arritmia sinusal respiratória (ASR), por exemplo, descreve um fenômeno fisiológico de modulação da frequência cardíaca (FC) pela respiração: durante a inspiração, existe um aumento da FC e durante a expiração, uma diminuição (HAYANO, 1996). É importante ressaltar que o acoplamento cardiorrespiratório (ACR) é recíproco, no sentido de que a respiração também é modulada pela FC (DICK, 2014).

A Figura 7 traz uma representação esquemática do sistema respiratório, cuja principal função é a de obter oxigênio do ar, fornecendo-o as células e remover do corpo o dióxido de carbono, que é gerado como produto do metabolismo celular.

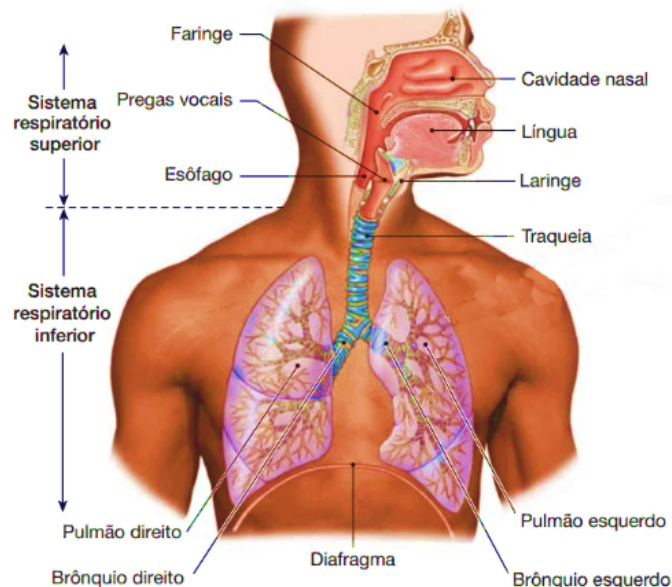


Figura 7 – Representação esquemática do sistema respiratório. Fonte: (SILVERTHORN, 2017).

O mecanismo de controle da respiração é extremamente complexo e não será extensamente detalhado aqui. Ele é feito diretamente por dois grupos de neurônios localizados no *tronco encefálico*, em uma estrutura denominada *bulbo*: grupo respiratório dorsal e grupo respiratório ventral. O primeiro atua na inspiração tranquila e inspiração forçada, enquanto o segundo também atua na inspiração forçada e na expiração forçada. O diafragma é o

encarregado pela expiração tranquila (GUYTON; HALL, 2010). Esses grupos respiratórios constituem os quimiorreceptores centrais e são modulados pela concentração de hidrogênio no líquido cefalorraquidiano. Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nos corpos carotídeos e aórticos e respondem a uma queda de pO₂ (pressão parcial de oxigênio dissolvido no sangue arterial).

2.2 Fundamentação das análises empregadas

2.2.1 Densidade Espectral de Potência

A estimação da Densidade Espectral de Potência (DEP) do sinal de VFC é uma prática amplamente adotada como medida da modulação cardíaca dos ramos simpático e parassimpático do SNA. A técnica viabiliza a obtenção de parâmetros importantes na análise da VFC no domínio da frequência, permitindo que seja quantificado a potência do sinal em componentes de frequência que o constituem. A Transformada Discreta de Fourier (DFT), por exemplo, é uma técnica amplamente utilizada na obtenção da estimação da DEP de sinais fisiológicos.

Ao extrairmos um trecho do sinal, na prática, o que estamos fazendo é multiplicar o sinal (no tempo) com uma janela retangular, de valor 1 nos instantes utilizados e 0 em todo o restante. Essa prática leva a algumas problemáticas quando aplica-se a DFT que, em resumo, distorcem o sinal de DEP e podem comprometer a análise. Assim, para as análises no domínio da frequência, é muito importante que outras formas de janelamento sejam usadas.

No contexto da análise do sinal de VFC, o interesse consiste em estimar a potência associada a determinadas bandas de frequência. Isso porque as variações observadas no sinal de VFC se dão pela ação de distintos mecanismos fisiológicos, cujas atuações estão vinculadas a diferentes faixas de frequência. Um estímulo do sistema simpático, por exemplo, pode levar até cinco segundos para iniciar influência no ritmo cardíaco, enquanto que um estímulo vagal exerce influência na frequência cardíaca quase instantaneamente (MCCRATY; SHAFFER, 2015). As bandas de frequência usadas em estudos da VFC baseados na DEP encontram-se listadas abaixo:

- **VLF** (Muito Baixa Frequência - $f < 0,03$ Hz): existem incertezas com relação aos mecanismos fisiológicos atuantes nessa banda de frequências (KLEIGER, 2005). Como o tamanho dos sinais utilizados no presente trabalho foi inferior ao recomendado para obtenção de medidas nessa banda (SHAFFER; GINSBERG, 2017), ela foi desconsiderada nesse estudo.
- **LF** (Baixa Frequência - $0,03 \leq f < 0,15$ Hz): a interpretação fisiológica da atividade nessa banda de frequências é controversa. Possui reflexos de atividade de ambos os

sistemas, simpático e parassimpático (SHAFFER; GINSBERG, 2017). Dessa forma, não é recomendado que seja usada para quantificar a atividade de um dos sistemas, embora alguns autores defendam que essa banda reflete a atividade do sistema nervoso simpático (SHAFFER, 2014).

- **HF** (Alta Frequência - $0,15 \leq f \leq 0,4$ hz): a interpretação amplamente aceita é a de que essa banda de frequências é um reflexo direto do sistema nervoso parassimpático (PAGANI, 1986).

Além disso, uma medida muito importante é a razão LF/HF. Esse parâmetro é normalmente interpretado como a relação simpato-vagal, com um aumento em seu valor sendo considerado um indicativo de predominância do tônus simpático, enquanto uma diminuição uma predominância do tônus vagal. No entanto, a hipótese de que a razão LF/HF é uma medida precisa da relação simpato-vagal também é contestada (BILLMAN, 2013).

2.2.1.1 Transformada Discreta de Fourier

Um aspecto importante relacionado ao cálculo da Transformada Discreta de Fourier é a definição de resolução espectral, que é estabelecida pelo tamanho do sinal analisado. A resolução espectral ou o passo de frequência considerado, é dada pela expressão:

$$f_{passo} = \frac{1}{T} = \frac{1}{NT_s} = \frac{f_s}{N} \quad (2.1)$$

Na equação 2.1, T é o tamanho do sinal, T_s é o período de amostragem (ambos em segundos), f_s é a frequência de amostragem (em hertz) e N é a quantidade de amostras. Essa frequência é justamente a resolução espectral, ou seja, no cálculo da DFT serão usadas ondas senoidais de frequências cujos valores serão múltiplos inteiros de f_{passo} .

A frequência máxima considerada na análise é definida pelo Teorema da Amostragem de Nyquist-Shannon como sendo:

$$f_{max} = f_{Nyquist} = \frac{f_s}{2} \quad (2.2)$$

Assim, temos que:

$$\frac{f_s}{N} \leq f < \frac{f_s}{2} \quad (2.3)$$

Contudo, o sinal de RRI não é amostrado a intervalos regulares, não possuindo uma frequência de amostragem constante definida. Ou seja, para aplicar a DFT ao sinal, é necessário reamostrá-lo, de maneira que tenha-se o parâmetro f_s definido para aplicação das equações 2.1 e 2.2.

A DEP é calculada como a DFT do sinal de autocorrelação de um sinal, conforme expressão (SEMMLOW; GRIFFEL, 2014):

$$DEP_x[m] = \sum_{k=0}^{N-1} r_{xx}[k] e^{-j2\pi mk/N}, \forall m \in \{0, 1, \dots, N-1\} \quad (2.4)$$

O sinal de autocorrelação r_{xx} de um sinal x é dado pela equação (SEMMLOW; GRIFFEL, 2014):

$$r_{xx}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x[n] x[n+k], \forall k \in \{-m, -m+1, \dots, m\} \quad (2.5)$$

2.2.1.2 Método de Welch

O Método de Welch consiste em particionar o sinal em segmentos, com uma determinada porcentagem de sobreposição ou *overlapping* (geralmente 50%), calcular a DEP de cada um desses segmentos e, finalmente, obter a média dos resultados em cada frequência.

Pelos sinais de RRI usados serem trechos de um sinal mais longo, essa abordagem é preferível ao cálculo da DFT. Isso porque sendo o cálculo da DEP uma estimativa, mesmo para sinais de mais longa duração, a realização da média representa uma melhora estatística do resultado (SEMMLOW; GRIFFEL, 2014).

No entanto, conforme explicitado na equação 2.1, a resolução espectral é inversamente proporcional ao número de amostras do sinal (N). Quando o mesmo é repartido em segmentos, o cálculo da DEP para cada um desses segmentos levará em conta o número de amostras de cada segmento e não do sinal completo. Assim, existe um ganho em termos de melhora estatística e confiabilidade dos resultados, mas uma perda na resolução espectral.

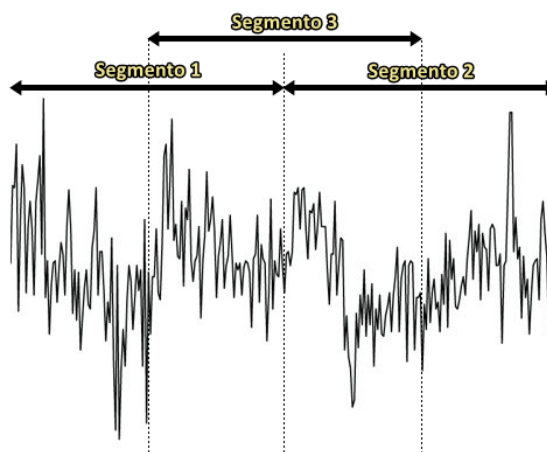


Figura 8 – Particionamento do sinal em segmentos com *overlap* de 50%. Fonte: adaptado de (SEMMLOW; GRIFFEL, 2014).

2.2.1.3 Modelo AR

O Modelo Autorregressivo (AR) é comumente utilizado na análise espectral de sinais de VFC. Uma vantagem em relação a utilização dessa técnica quando comparada a DFT, é que um modelo AR não sofre efeitos de *leaking* devido a discretização da faixa de frequências (NELLES, 2001).

Para a aplicação dessa análise, precisa-se assumir que o sistema estudado é estacionário e estocástico. O modelo AR recebe a denominação de autorregressivo pelo fato de realizar a predição de valores futuros de uma série temporal baseada em valores passados dessa mesma série. Ou seja, baseia-se na suposição de que cada valor da série pode ser previsto como uma soma ponderada de seus valores anteriores acrescido de um termo de erro:

$$x[n] = \sum_{i=1}^M a_i x[n-i] + \varepsilon[n] \quad (2.6)$$

O valor M caracteriza a ordem do modelo AR. Expandindo a equação 2.6:

$$x[n] = a_1 x[n-1] + a_2 x[n-2] + \dots + a_M x[n-M] + \varepsilon[n] \quad (2.7)$$

A partir daí, podemos escrever diversas estimativas de $x[n]$, produzindo um sistema de equações lineares da forma:

$$\begin{cases} x[M+1] = a_1 x[M] + a_2 x[M-1] + \dots + a_M x[1] + \varepsilon[M+1] \\ x[M+2] = a_1 x[M+1] + a_2 x[M] + \dots + a_M x[2] + \varepsilon[M+2] \\ \dots \\ x[N] = a_1 x[N-1] + a_2 x[N-2] + \dots + a_M x[N-M] + \varepsilon[N] \end{cases} \quad (2.8)$$

Escrevendo na forma matricial, teremos uma matriz \mathbf{X} de dimensão $M \times M$ e os vetores \mathbf{x} , \mathbf{a} e \mathbf{e} , de dimensão $M \times 1$:

$$\mathbf{x} = \mathbf{X}\mathbf{a} + \mathbf{e} \quad (2.9)$$

Um método bastante utilizado para definição dos coeficientes do modelo é chamado método de covariância. As equações explicitadas abaixo detalham os cálculos que o constituem (TAKALO, 2005):

$$\mathbf{e} = \mathbf{x} - \mathbf{X}\mathbf{a}_{otimo} = 0 \quad (2.10)$$

$$\mathbf{X}^T \mathbf{e} = \mathbf{X}^T (\mathbf{x} - \mathbf{X}\mathbf{a}_{otimo}) = 0 \quad (2.11)$$

$$X^T \mathbf{X} a_{otimo} = X^T \mathbf{x} \quad (2.12)$$

$$(X^T \mathbf{X})^{-1} (X^T \mathbf{X}) a_{otimo} = (X^T \mathbf{X})^{-1} X^T \mathbf{x} \quad (2.13)$$

$$a_{otimo} = (X^T \mathbf{X})^{-1} X^T \mathbf{x} \quad (2.14)$$

A Equação 2.14 viabiliza uma forma analítica de encontrar as melhores estimativas para os coeficientes do modelo.

2.2.2 Identificação de Sistemas

Para a análise pela abordagem da resposta ao impulso, dois passos devem ser realizados: criação de um sistema e estimação da resposta ao impulso.

2.2.2.1 Modelo ARX

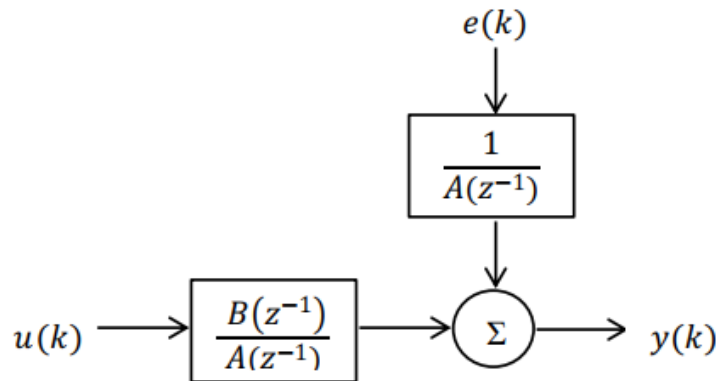


Figura 9 – Modelo ARX. A dinâmica do modelo é expressa através dos polinômios $A(z^{-1})$ e $B(z^{-1})$ no domínio-z, enquanto $u(k)$, $e(k)$ e $y(k)$ são a entrada, componente de erro e saída, respectivamente. Fonte: (WESTWICK; KEARNEY, 2003).

O modelo ARX assume que a entrada e o ruído introduzidos no sistema serão filtrados pela mesma dinâmica, o que de fato acontece quando o ruído é introduzido em um sistema em malha fechada (WESTWICK; KEARNEY, 2003). Na Figura 9, a dinâmica do modelo é expressa através dos polinômios $A(z^{-1})$ e $B(z^{-1})$ no domínio-z, enquanto $u(k)$, $e(k)$ e $y(k)$ são a entrada, componente de erro e saída, respectivamente. Também é possível que um delay seja acrescentado ao modelo, permitindo a descrição de relações causais entrada/saída (JO, 2002). O modelo pode então ser descrito pela equação:

$$y[k] = - \sum_{i=1}^a a_i y[k-i] + \sum_{j=0}^b b_j u[k-j-d_b] + e[k] \quad (2.15)$$

Na Equação 2.15, os parâmetros a e b representam a ordem de $A(z^{-1})$ e $B(z^{-1})$, respectivamente. O delay que pode ser incorporado ao modelo está representado pelo parâmetro d_b .

Nesse trabalho, o sinal de RRI foi utilizado como saída do sistema, enquanto o sinal de respiração foi usado como entrada. Pode-se considerar que dentro deste contexto, o seguinte modelo pode ser considerado, sendo este uma simplificação de modelo postulado por (JO, 2002), que considerava uma segunda entrada (pressão arterial):

$$\Delta RRI[k] = - \sum_{i=1}^{n_a} a_i \Delta RRI[k - i] + \sum_{j=0}^{n_b} b_j V[k - N_{RCC} - j] + e[k] \quad (2.16)$$

A Equação 2.16 possui mesmo formato que a Equação 2.15, sendo os parâmetros análogos aos já explicados. É válida a explicação que aqui, o delay é representado pelo parâmetro N_{RCC} e possui significado fisiológico, estando associado ao acoplamento cardiorrespiratório.

Os parâmetros desconhecidos do modelo ARX podem ser encontrados de forma semelhante a explicada na sessão 2.2.1.3. Os valores escolhidos para as ordens n_a e n_b , assim como o delay N_{RCC} , resultarão em coeficientes distintos para cada estimação do modelo. Ou seja, a equação 2.16 representa um conjunto de modelos (KHOO, 2018). A escolha do melhor modelo a ser usado pode levar em consideração diferentes critérios. Os viabilizados pelo CRSIDLab são: AIC, MDL e *best fit*.

2.2.2.2 Modelagem usando FBO

Uma alternativa ao modelo ARX seria a modelagem usando funções de base ortonormais (FBO). Essa abordagem assume que a resposta ao impulso pode ser representada como uma soma ponderada de tais funções.

A Equação 2.17 descreve o modelo, com M sendo o tamanho da memória do sistema e todos os outros parâmetros análogos aos já explicados:

$$y[k] = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{n=0}^{n_b-1} b_n FBO_n(z) u[k - i - d_b] + e[k] \quad (2.17)$$

Uma escolha de FBO comum em estudos nessa área são as funções de Laguerre, já que possuem um padrão de decaimento exponencial que é esperado em modelagens de processos fisiológicos (SILVA, L., 2018).

O mesmo comportamento também é observado nas funções de Meixner. A modelagem que usa dessas funções oferece a flexibilidade de controle sobre o tempo de subida das mesmas, através de um parâmetro chamado *ordem de generalização*.

Os parâmetros desconhecidos dessa modelagem também podem ser encontrados de forma semelhante a explicada na sessão 2.2.1.3. Ambos os modelos incorporam um pólo (p) a descrição matemática do sistema, cuja escolha determina o quão longa e oscilante serão as FBO (BRINKER, 1995).

2.2.2.3 Estimação da Resposta ao Impulso

A estimação da resposta ao impulso (RI) é feita a partir do sistema previamente criado, simulando o modelo usando um impulso unitário como entrada. A importância dessa estimativa se dá pelo fato de que um sistema dinâmico pode ser inteiramente caracterizada pela sua RI, já que a saída para qualquer entrada será resultado da convolução no tempo da entrada com a RI (LATHI, 2006).

Algumas métricas importantes podem ser extraídas a partir da estimação da RI, são elas (OLIVEIRA; SILVA, L., 2019):

- Magnitude da resposta ao impulso (IRM): ganho da RI calculado como a diferença entre o maior e o menor valor da RI.
- Latência (L): atraso entre a aplicação do estímulo e o início da RI.
- Tempo até o pico (T_{peak}): intervalo entre o início da RI e o primeiro pico, podendo esse também ser negativo.
- Ganho dinâmico (DG): média da magnitude da DFT da resposta ao impulso na faixa de frequências entre 0,04 e 0,4 Hz.

2.2.3 Função de Resposta em Frequência

Uma função de transferência (FT) ou função de resposta em frequência (FRF) descreve como um sistema gera uma saída em resposta a uma entrada. Assim, a análise por meio de função de transferência usa pares de sinais biológicos e, através da interação entrada/saída dos mesmos, busca caracterizar o sistema fisiológico estudado. Dessa forma, essa técnica pode ser usada para estudar o efeito da respiração (entrada) na VFC (saída), por exemplo.

A FRF é definida como (WESTWICK; KEARNEY, 2003):

$$\hat{H}(f) = \frac{\hat{S}_{uy}(f)}{\hat{S}_{uu}(f)} \quad (2.18)$$

Na equação 2.18, o índice u está relacionado a entrada, enquanto o índice y está relacionado a saída. O denominador da razão ao lado direito da igualdade já foi descrito anteriormente: trata-se da DEP do sinal considerado (equação 2.4), ou seja, é a DFT do sinal

de autocorrelação (r_{uu}) da entrada. Já o numerador é a DFT do sinal de correlação cruzada entre os sinais de entrada e saída, definido como (SEMMLOW; GRIFFEL, 2014):

$$r_{uy}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N y[n] u[n+k] \quad (2.19)$$

De forma simplificada, r_{uu} caracteriza o quanto um sinal (nesse caso, a entrada) é semelhante a si mesmo em suas versões deslocadas no tempo, sendo um indicador da memória do sistema. Enquanto r_{uy} quantifica a similaridade entre dois sinais (SEMMLOW; GRIFFEL, 2014).

2.2.3.1 Coerência

A função de coerência é definida como (WESTWICK; KEARNEY, 2003):

$$\gamma_{uy}^2(\omega) = \frac{|S_{uy}(\omega)|^2}{S_{uu}(\omega) S_{yy}(\omega)} \quad (2.20)$$

É importante ressaltar que a Equação 2.20 é uma função de valores reais, que pode ser interpretada como a fração da variância de saída devido à resposta linear a uma entrada em função da frequência (WESTWICK; KEARNEY, 2003). Para o caso em que a saída considerada é a VFC e a entrada é a respiração, a coerência pode ser interpretada como um reflexo do acoplamento cardiorrespiratório (PORGES; BOHRER, 1980).

Valores de coerência igual ou superiores a 0,5 costumam ser utilizados como um *threshold* de confiança de medidas da FRF (ROBBE, 1987) (ROVERE, 2008).

2.3 Análise Estatística

O capítulo 4 apresenta os resultados do teste estatístico *One-Way ANOVA* para cada parâmetro extraído a partir das análises aqui descritas. O objetivo do teste é identificar se existe diferença significativa entre a média dos grupos.

Para que esse teste possa ser aplicado corretamente, é necessário que os dados possuam distribuição normal. Para essa validação, foi realizado teste de *Shapiro-Wilk*, que considera:

- H0 (hipótese nula): distribuição dos dados é normal ($p > \alpha$)
- H1 (hipótese alternativa): distribuição dos dados não é normal ($p \leq \alpha$)

O parâmetro α é chamado nível de significância e foi escolhido como 0,05.

Em caso de rejeição da hipótese nula, uma transformação logarítmica é aplicada e novo teste é realizado. Se o resultado persistir, o parâmetro não é considerado no teste *One-Way ANOVA*. Este, por sua vez, considera:

- H0 (hipótese nula): a média dos grupos é igual ($p > \alpha$)
- H1 (hipótese alternativa): a média dos grupos é diferente ($p \leq \alpha$)

Todos os testes foram realizados no SPSS (IBM Corp. Released 2020).

3 Desenvolvimento

Este capítulo começa com uma descrição do *software* utilizado para a realização das análises. Em seguida, apresenta uma descrição da base de dados utilizada. Detalhes sobre o pré-processamento e análises realizadas são descritos e, por fim, detalhamento sobre módulo adicional desenvolvido é apresentado.

3.1 CRSIDLab - *Cardiorespiratory System Identification Lab*

O programa CRSIDLab (OLIVEIRA; SILVA, L., 2020) foi usado na realização de todas as etapas de pré-processamento e análise dos sinais usados. O programa foi executado na versão R2019a do MATLAB (The MathWorks Inc, Natick, MA, EUA). O CRSIDLab conta com três módulos, detalhados abaixo:

Módulo Principal

Nesse módulo, é possível criar a ficha de um paciente ou abrir uma já previamente criada. A criação de uma ficha envolve fornecer ao programa um identificador do paciente, os vetores com os sinais que serão analisados, assim como um vetor temporal que possibilite associar cada amostra dos sinais a um instante no tempo. Caso esse vetor não seja fornecido, a frequência de amostragem dos sinais deve ser informada para que ele possa ser criado. Informações adicionais também podem ser acrescentadas opcionalmente para registro, como o nome, idade, telefone, etc. do paciente.

Módulo de Pré-processamento

Esse módulo oferece opções de filtragem (*notch*, passa-baixas e passa-altas) e extração de variáveis (intervalo R-R, pressão arterial sistólica e diastólica) para sinais de ECG e pressão arterial (PA). Especificamente para o ECG, possibilita a marcação de batimentos ectópicos. Para os sinais de respiração, também oferece opções de filtragem para eliminação de ruídos de alta frequência e *detrend* linear ou polinomial. Caso o sinal de respiração seja de fluxo de ar, tem funcionalidade para a integração do mesmo (fluxo de ar para ILV, *Instantaneous Lung Volume*). Finalmente, oferece a função de alinhamento e a reamostragem dos sinais, podendo-se escolher o procedimento para tratamento dos batimentos ectópicos (não remoção, remoção, interpolação), método (interpolação linear, interpolação cúbica e algoritmo de Berger) e frequência de reamostragem, além dos limites considerados para a reamostragem e o critério para o preenchimento das bordas.

Módulo de Análise

Nesse módulo, é possível realizar a análise espectral por três métodos distintos: DFT, Welch e AR, explicados na seção 2.2.1. Para o método de Welch, é possível escolher o tamanho dos segmentos (em número de amostras) e porcentagem de *overlap*, enquanto que para o método AR, a ordem do modelo também pode ser definida pelo usuário. São oferecidas cinco opções de janelamento: retângular, *Hamming*, *Hanning*, *Bartlett* e *Blackman*. Os limites que constituem as bandas de frequência VLF, LF e HF também podem ser definidos livremente. Por fim, as funcionalidades que envolvem a técnica de identificação de sistemas são melhores detalhadas na sessão 3.5.

3.2 Base de Dados

A base de dados utilizada (GOLDBERGER, 2000) possui sinais (registrados durante o sono) de ECG de setenta sujeitos. No entanto, apenas oito sujeitos (quatro apneicos e quatro de controle) possuem registros relacionados à respiração: RespA e RespC (sinais de esforço respiratório abdominal e torácico, obtidos por pletismografia de indutância) e RespN (sinal de fluxo aéreo nasal, obtido com termistores nasais). Os dados ainda contam com um arquivo adicional (redigido por um especialista), com uma informação binária, que sinaliza para cada minuto da aquisição, se houve ou não um evento apneico. As análises realizadas restringiram-se a esses oito sujeitos, dada a necessidade do sinal de respiração para o uso da técnica de análise baseada em identificação de sistemas, em que o sinal de respiração foi utilizado como entrada para o modelo.

Os sinais utilizados foram obtidos com uma taxa de amostragem de 100 hz. Para cada sujeito, o índice AHI encontra-se mostrado na Tabela 1, assim como outras informações.

Os grupos de estudo foram definidos seguindo os critérios abaixo:

- **Grupo A:** possuem pelo menos uma hora com índice de apneia superior ou igual a dez e, no mínimo, cem minutos com apneia durante a gravação.
- **Grupo B:** possuem pelo menos uma hora com índice de apneia superior ou igual a cinco e, entre cinco e cem minutos com apneia durante a gravação.
- **Grupo C:** considerado o grupo controle, possui menos de cinco minutos com apneia durante a gravação.

Os sujeitos A01, A02, A03 e A04 foram considerados pertencentes ao grupo dos apneicos, enquanto os sujeitos B01, C01, C02 e C03 foram considerados pertencentes ao grupo de controle.

Tabela 1 – Dados dos sujeitos, incluindo os respectivos índices AHI. Fonte: [Goldberger \(2000\)](#).

Sujeito	Gravação (min)	Minutos s/ apneia	Minutos c/ apneia	AI	HI	AHI	Idade	Sexo	Altura (cm)	Peso (kg)
A01	490	20	470	12,5	57,1	69,6	51	M	175	102
A02	529	109	420	57,2	12,3	69,5	38	M	180	120
A03	520	274	246	38,4	0,7	39,1	54	M	168	80
A04	493	40	453	73,4	4	77,4	52	M	173	121
B01	488	469	19	0,12	0,12	0,24	44	F	170	63
C01	485	485	0	0	0	0	31	M	184	74
C02	503	502	1	0	0	0	37	M	180	83
C03	455	455	0	0	0	0	39	M	184	65

3.2.1 Sinais utilizados

Para as análises realizadas, foram utilizados trechos de quatro minutos dos sinais de ECG e RespA, conforme sinalizado pela Tabela 2. A escolha dos intervalos foi realizada de forma a não incluir nenhum episódio de apneia e nem batimentos ectópicos.

Tabela 2 – Intervalos utilizados. A escolha dos intervalos foi realizada de forma a não incluir nenhum episódio de apneia e nem batimentos ectópicos.

Sujeito	Instante inicial (s)	Instante final (s)	Intervalo (s)
A01	540	780	240
A02	700	940	240
A03	9440	9680	240
A04	1220	1460	240
B01	750	990	240
C01	1700	1940	240
C02	9500	9740	240
C03	3600	3840	240

3.3 Pré-processamento

Nenhum filtro foi aplicado aos sinais de ECG, uma vez que para todos os sujeitos os trechos considerados eram pouco ruidosos e a filtragem dos dados poderia introduzir artefatos aos sinais. Como o sinal de ECG foi usado apenas para a obtenção do tacograma, no qual o aspecto mais relevante é a detecção dos picos R, a escolha da não aplicação de nenhum filtro foi considerada sensata para garantir uma maior confiabilidade dos resultados. Os trechos usados não continham nenhum batimento ectópico, o que foi validado por inspeção visual para todos os sinais utilizados.

Em um primeiro momento, os sinais de respiração dos pacientes pertencentes ao Grupo A foram filtrados para atenuação de ruídos de alta frequência. No entanto, as porcentagens de estimação e validação dos modelos calculados para a estimação da resposta ao impulso, mostraram diferença insignificante entre os resultados obtidos a partir dos sinais filtrados em comparação aos resultados obtidos a partir dos sinais não-filtrados. Assim, todas as análises foram realizadas utilizando sinais de respiração não-filtrados. O sinal de respiração usado é um sinal do tipo ILV, o que significa que não necessitou ser integrado, por

não tratar-se de um sinal de fluxo respiratório. Apenas a operação de *detrend* foi realizada, sendo usada a opção *linear detrend* no CRSIDLab.

Por fim, os sinais foram reamostrados usando o algoritmo de Berger, conforme descrito em (BERGER, 1986). Os limites para a reamostragem foram o início/fim do sinal respiratório, uma frequência de reamostragem de 4 hz foi escolhida e o método definido para o tratamento das lacunas nas bordas foi o de *constant padding*, que faz repetições da primeira e última amostras.

A escolha de uma frequência de reamostragem de 4 hz implica em assumir que a maior taxa cardíaca alcançada não excedeu 120 bpm. Além disso, essa escolha é considerada adequada para o estudo da regulação pelo SNA, já que permite calcular estimativas espectrais confiáveis entre DC e 1 hz, banda de frequências onde o SNA tem uma resposta significativa (SINGH, 2004).

3.4 Análise Espectral

Para o cálculo da DEP dos sinais de RRI, todas as possibilidades oferecidas pelo CRSIDLab foram consideradas. Os parâmetros extraídos para cada método foram a área de baixa frequência (LF), alta frequência (HF) e a razão LF/HF.

Para o método de Welch e DFT, a janela de *Hanning* foi utilizada, sendo uma escolha comum na área de processamento de sinais biomédicos (KUUSELA, 2012). Para o método de Welch especificamente, segmentos de 256 amostras cada foram usados para os cálculos, das quais 128 amostras eram sobrepostas, caracterizando um *overlapping* de 50%.

Com relação ao modelo AR, uma escolha importante refere-se a sua ordem. Como quase tudo na engenharia, essa escolha envolve um *trade-off*. Ordens elevadas aumentam a resolução espectral, mas podem gerar picos ruidosos (chamados de picos espúrios). A ordem aqui escolhida foi de 20, que para uma frequência de reamostragem de 4 hz garante uma boa alternativa a DFT (CARVALHO, 2003) e evita o surgimento de picos espúrios (BOARDMAN, 2002).

3.5 Identificação de Sistemas

Inicialmente, deve-se estabelecer a parcela dos sinais que será usada para estimação do modelo e a parcela que será usada para sua validação. Isso porque o CRSIDLab utiliza a técnica de validação cruzada (SILVA, L., 2018), fazendo-se necessária a escolha dessas porcentagens. Foi utilizado 90% dos sinais para a estimação do modelo e 10% para sua validação.

Após essa definição inicial, é necessário realizar o tratamento dos sinais. Um filtro de

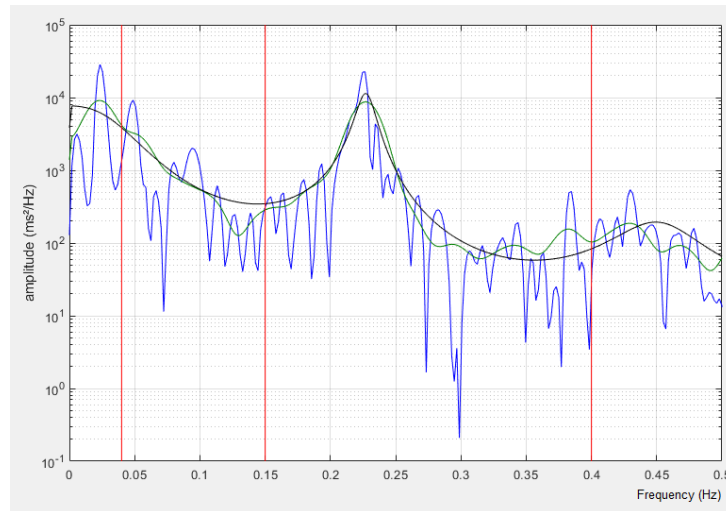


Figura 10 – Densidade Espectral de Potência (DEP) do sinal de Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) do sujeito A03. A curva em azul foi obtida pelo método da DFT, a curva em verde pelo método de Welch e a curva em preto pelo método AR.

Kaiser passa-baixas ($f_c = 0,5$ hz) foi aplicado para eliminação de ruídos de alta frequência. A operação de *detrend* também é necessária, já que o interesse da análise baseada na RI está na variabilidade dos sinais, ou seja, do comportamento em torno daquele considerado basal. Além disso, essa operação também é muito importante para garantir a estacionariedade dos sinais, sendo mais eficaz para esse propósito a realização de *detrend* polinomial (OLIVEIRA; SILVA, L., 2020). Como realizado por (JO, 2005), um polinômio de quinta ordem foi utilizado para esse propósito.

Para a estimação do modelo, o CRSIDLab permite escolher a faixa de valores que serão usados para determinados parâmetros. Conforme explicado na seção 2, vários modelos são criados e a escolha do melhor se dá através de critério escolhido, que aqui foi o MDL. Esses modelos divergem um do outro justamente por serem gerados a partir de combinações diferentes dos valores desse parâmetros.

Para o modelo ARX, esses parâmetros são n_a , n_b e N_{RCC} na equação 2.16. Na interface do programa, eles são apresentados como na , $nb1$ e $nk1$, respectivamente. A faixa de valores selecionada foi $[0,0]$ para na , $[1,12]$ para $nb1$ e $[-8,8]$ para $nk1$. A escolha de não utilização do parâmetro n_a implica em não considerar valores passados da saída na estimação de seu valor atual, conforme pode ser constatado analisando a equação 2.16. Isso porque o objetivo da criação do modelo é posteriormente estimar a resposta ao impulso do sistema, ou seja, o foco é caracterizar o impacto da entrada na saída.

Para os modelos LBF e MBF, esses parâmetros são M , n_b e d_b na Equação 2.17. Na interface do programa, eles são apresentados como *System Memory Length* (tamanho da memória do sistema, tradução livre), $nb1$ e $nk1$, respectivamente. A faixa de valores selecionada foi $[1,12]$ para $nb1$, $[-8,8]$ para $nk1$ e 70 para *System Memory Length*, que ao contrário dos outros parâmetros, deve ser um valor fixado. Esse valor foi escolhido após

alguns testes e avaliação do comportamento dos gráficos de RI adquiridos, onde observou-se que o decaimento da função para zero acontecia um pouco antes de 70 amostras. A única exceção ocorreu para o sujeito C03, em que esse parâmetro foi definido como 110. Além disso, o valor de 0,76 foi escolhido para o pólo (p), conforme feito por (SILVA, L., 2018). Especificamente para o modelo MBF, a faixa de valores definida para a *ordem de generalização* foi [0, 5].

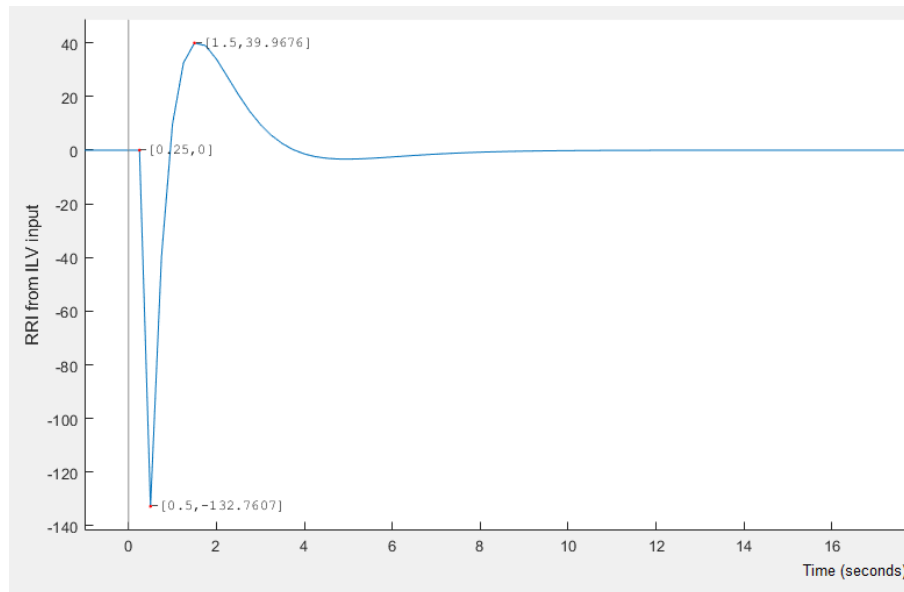


Figura 11 – Estimativa da Resposta ao Impulso (RI) pelo método LBF, considerando como entrada o sinal de ILV e como saída o RRI para o sujeito B01.

3.6 Função de Resposta em Frequência

O CRSIDLab não possuía um módulo para a análise da função de transferência obtida a partir da estimação espectral. Assim, um dos objetivos deste trabalho foi a implementação de um novo módulo ao CRSIDLab que viabilizasse essa funcionalidade. A interface encontra-se apresentada na Figura 12.

O local em que ele pode ser acessado está indicado pelos retângulos em verde. O módulo conta com duas opções de seleção de sinais, uma para a saída (1) e outra para a entrada (2), que devem ser selecionadas nessa ordem. Os sinais que podem ser usados e que serão apresentados no *pop-up menu* são aqueles resultantes da etapa de pré-processamento ("alinhados" e reamostrados).

Conforme explicado na sessão 2.2.3, a FRF é calculada como a razão entre a DFT do sinal de correlação cruzada (entre entrada e saída) e a DFT do sinal de autocorrelação (entrada). O método de Welch foi empregado para a obtenção desses sinais (função *cpsd()* do MATLAB). O usuário pode então escolher o janelamento que será usado em cada segmento do sinal no cálculo pelo método de Welch (3), assim como a porcentagem de *overlapping* (6).

Para melhor visualização dos resultados, é possível fazer ajustes com relação à escala dos gráficos (5) e aos limites do eixo de frequências (8). Os limites para as bandas VLF, LF e HF também podem ser selecionados livremente (7), assim como no módulo de análise espectral.

O cálculo da área das bandas de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) leva em consideração o limiar de coerência escolhido (4). A área em (10) mostra os resultados, com os valores dentro do retângulo em vermelho sendo as áreas das bandas LF e HF levando em consideração a limitação imposta pelo limiar de coerência, assim como a porcentagem dos dados que foram superiores a tal limiar. Os dados apresentados no retângulo em rosa mostram os mesmos resultados, mas desconsiderando a limitação da coerência (para comparativo).

A visualização dos gráficos é mostrada em (11), com o gráfico superior (azul) denotando o ganho da FRF, o intermediário a fase da FRF (amarelo) e o inferior a coerência (roxo), que encontra-se na faixa de valores [0,1]. Por fim, a persistência dos resultados é assegurada pela funcionalidade presente em (9), onde é possível exportar os resultados para um arquivo de texto. O botão para salvar os dados na ficha do paciente ainda encontra-se desabilitado.

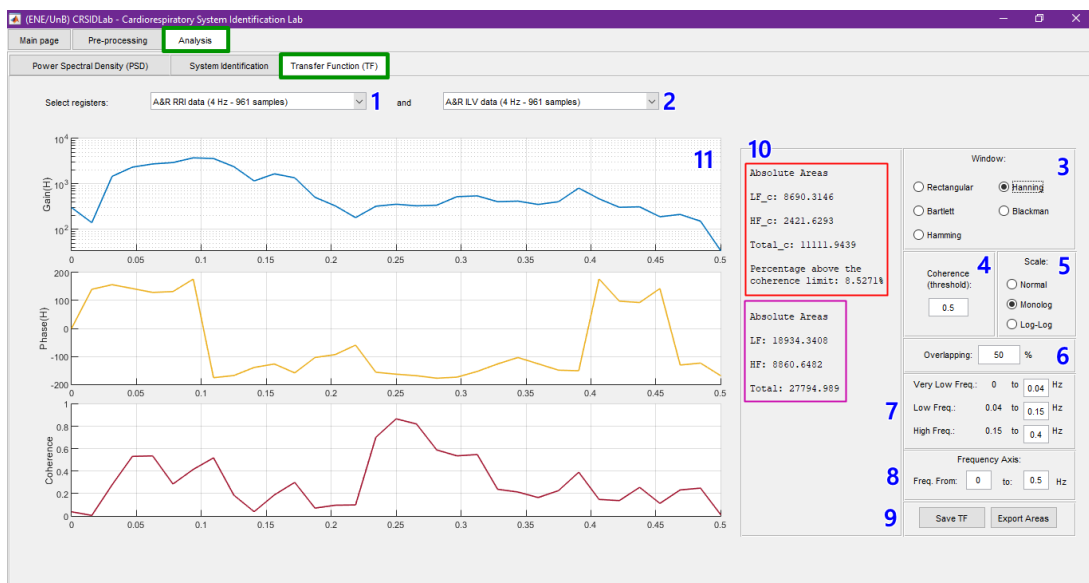


Figura 12 – Módulo implementado no CRSIDLab para análise baseada em função de transferência.

Para as análises realizadas, escolheu-se o janelamento de *Hanning*. Os limites estabelecidos para as bandas de muito baixa, baixa e alta frequência foram os mesmos da análise espectral.

Os resultados obtidos para um limiar de coerência de 0,5 impossibilitariam a completa análise dos mesmos, já que algumas métricas acabaram sendo 0, o que levaria à exclusão destes sujeitos da análise estatística. Desta forma, o limiar escolhido foi de 0,4.

4 Resultados

4.1 Análise Espectral

Para a análise espectral e os índices que dela provêm, a média, desvio padrão e resultado de teste estatístico de comparação das médias podem ser visualizados na Tabela 3. O parâmetro LF do grupo dos apneicos para dois métodos utilizados (LF_Welch e LF_AR) não tinham distribuição normal, mesmo após a aplicação de uma transformação logarítmica. Aplicando-se o teste *One-Way ANOVA* aos parâmetros considerados, não houve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de controle e o grupo apneico.

Tabela 3 – Resultados da análise espectral. A tabela traz a média, desvio padrão e resultado do teste *One-Way ANOVA* dos parâmetros LF, HF e LF/HF para os três métodos utilizados. Valores de *p* superiores a 0,05 implicam que não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

Método	Índice Espectral	Grau de Apneia				p-valor
		Baixo		Alto		
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
DFT	LF*	6,49	1,53	5,18	2,14	0,36
	HF	884,65	736,90	300,97	414,68	0,22
	LF/HF	1,37	0,48	3,24	1,88	0,10
Welch	LF*	6,52	1,30	5,23	1,80	n.a.
	HF	998,89	855,22	301,41	409,48	0,19
	LF/HF	1,25	0,46	3,44	2,88	0,18
AR	LF*	6,55	1,42	5,04	1,85	n.a.
	HF	1016,00	825,15	318,50	446,01	0,19
	LF/HF	1,24	0,45	2,38	1,53	0,20

Os parâmetros com * passaram por transformação logarítmica, $\log_e()$.

Para todos os métodos considerados, observa-se que a média do índice HF no grupo dos sujeitos com apneia é numericamente menor quando comparada ao grupo de controle. Isso pode ser melhor visualizado na Figura 13. Os resultados estão condizentes com outros estudos (CORTELLI, 1994) (WIKLUND, 2000) e indicam que em pacientes com SAOS, há um comprometimento da modulação vagal no controle autônomo cardíaco, medido pelo índice HF.

Também para todos os métodos usados, observa-se que a média do índice LF/HF no grupo dos sujeitos com apneia é numericamente maior quando comparada ao grupo de controle, conforme mostrado na Figura 14. O comportamento também foi observado em outros estudos (KHOO, 1999) (JO, 2003) e é um indicativo do aumento da modulação simpática na SAOS.

O reduzido espaço amostral considerado nesse estudo ($n = 8$) pode ser um dos

motivos de não ter sido observada diferença estatisticamente significativa entre a média dos grupos, pois variações expressivas para os parâmetros considerados, mesmo que em apenas um sujeito de cada grupo, já impactariam consideravelmente nos resultados encontrados.

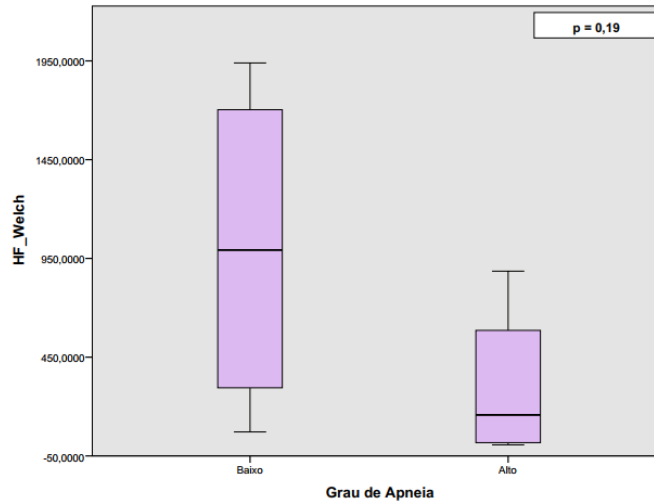


Figura 13 – Área de alta frequência (HF) da curva de densidade espectral de potência (DEP) obtida pelo método de Welch.

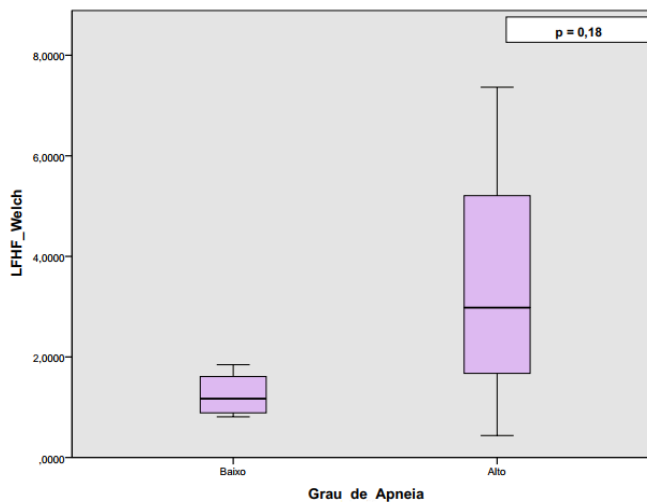


Figura 14 – Razão entre a área de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) da curva de densidade espectral de potência (DEP) obtida pelo método de Welch.

4.2 Função de Resposta em Frequência

Para a análise baseada em FRF e os índices que dela provêm, a média, desvio padrão e resultado de teste estatístico de comparação das médias podem ser visualizados na Tabela 4. Aplicando-se o teste *One-Way ANOVA*, não houve diferença estatisticamente significativa nos quatro índices determinados pela função resposta em frequência entre os grupos estudados.

Na tabela 4, os índices LF e HF referem-se a área do ganho da FRF estimada sem levar em conta o limiar de coerência definido, enquanto os índices com subscrito **c** o levam

Tabela 4 – Resultados da análise baseada em função de transferência. A tabela traz a média, desvio padrão e resultado do teste *One-Way ANOVA* dos parâmetros LF, HF, LF_c e HF_c. Valores de p superiores a 0,05 implicam que não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Os índices LF e HF referem-se a área do ganho da FRF estimada sem levar em conta o limiar de coerência definido (0,4), enquanto os índices com subscrito **c** o levam em consideração.

Métrica da FRF	Grau de Apneia				p-valor
	Baixo		Alto		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
LF	7941,78	7631,62	1542,00	408,72	0,145
HF	5062,05	3146,53	1179,58	885,96	0,055
LF_c	4252,14	5605,12	835,52	506,97	0,270
HF_c	2296,20	1449,02	651,62	753,36	0,090

em consideração. Apesar de diferença estatística significativa não ter sido obtida, os resultados mostram uma tendência de diminuição de LF e HF para o grupo com SAOS, assim como na análise espectral.

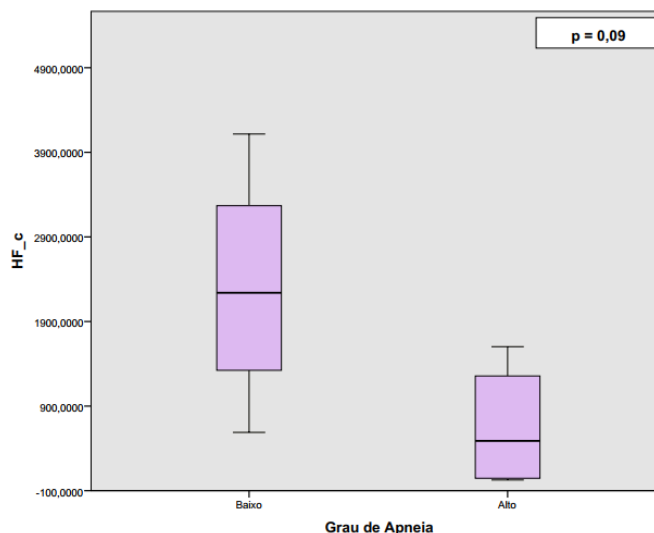


Figura 15 – Área de alta frequência (HF) da FRF, com o sinal de RRI como saída e o sinal de respiração como entrada. O limiar de coerência considerado foi 0,4.

Mais uma vez, acredita-se que o espaço amostral reduzido tenha sido relevante nos resultados obtidos a partir dessa análise.

4.3 Identificação de Sistemas

Para a análise temporal baseada em identificação de sistemas e os índices que dela provêm, a média, desvio padrão e resultado de teste estatístico de comparação das médias podem ser visualizados na Tabela 5. Escolheu-se desconsiderar o tempo de pico (T_{peak}) na análise, uma vez que para todos os modelos ou o teste de normalidade rejeitou a hipótese nula ou para determinado grupo todos os sujeitos possuíam esse valor constante, inviabilizando o

cálculo da *One-Way ANOVA*. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas para os parâmetros: latência (ARX), IRM (LBF) e Ganho Dinâmico Total (LBF).

Tabela 5 – Resultados da análise temporal baseada em identificação de sistemas. A tabela traz a média, desvio padrão e resultado do teste *One-Way ANOVA* dos parâmetros IRM, Total_DG, LF_DG, HF_DG e L. Valores de *p* superiores a 0,05 implicam que não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

Modelo	Métrica da RI	Grau de Apneia				p-valor
		Baixo		Alto		
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
ARX	IRM**	7,49	2,32	6,12	0,97	0,319
	Total_DG	408,19	423,14	84,73	56,28	0,180
	LF_DG	407,56	444,97	91,45	47,70	0,207
	HF_DF	414,38	421,23	83,12	63,45	0,171
	L*	0,38	0,66	-1,00	0,79	0,037
LBF	IRM*	119,61	54,63	39,65	30,87	0,044
	Total_DG*	268,84	128,28	91,67	64,67	0,049
	LF_DG	346,63	189,77	139,98	64,86	0,085
	HF_DF	238,83	123,64	72,03	65,83	0,055
	L	-0,38	0,48	-1,44	0,94	0,091
MBF	IRM	101,47	52,35	39,65	30,87	0,088
	Total_DG	272,15	152,49	91,67	64,67	0,072
	LF_DG	405,03	301,22	139,98	64,86	0,136
	HF_DF	217,42	116,45	72,03	65,83	0,073
	L	-0,63	0,63	-1,44	0,94	0,202

Os parâmetros com * apresentaram $p < 0,05$ e aqueles com ** passaram por transformação logarítmica, $\log_e()$.

Antes do prosseguimento da apresentação dos resultados, é importante ressaltar que a resposta ao impulso da VFC em função da respiração é interpretada como a resposta da VFC para uma rápida inspiração/expiração de um litro de ar (o impulso) (JO, 2003).

As Figuras 16 e 17 mostram que o IRM e o Ganho Dinâmico Total do grupo dos apneicos sofre queda significativa se comparado ao grupo de controle. Resultados semelhantes foram obtidos anteriormente (JO, 2003) (BELOZEROFF, 2003) e tal diminuição pode ser encarada como um comprometimento do controle autônomo na frequência cardíaca (KHOO, 2018).

A Figura 18 mostra que a latência do grupo com SAOS possui média significativamente menor quando comparada ao grupo de controle. O fato de a latência poder assumir valores negativos indicam uma relação não-causal entre respiração e FC, que já foi previamente reportada em outros estudos experimentais (MULLEN, 1997) (CHON, 1996) e pode representar o início do efeito autônomo um pouco antes da alteração do volume pulmonar na intenção de inspirar (TRIEDMAN, 1995).

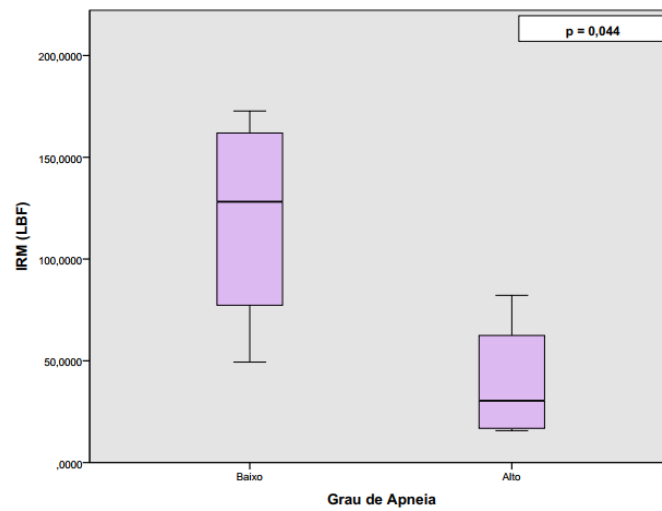


Figura 16 – Magnitude da Resposta ao Impulso (IRM), obtida por estimação da RI a partir de modelo calculado pelo método LBF.

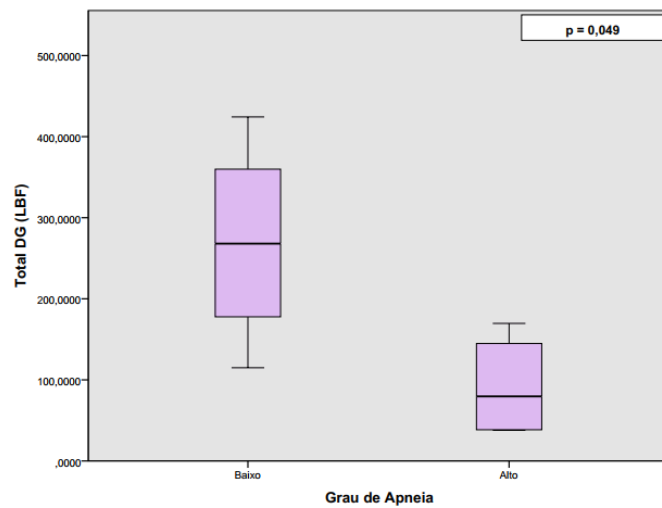


Figura 17 – Ganho Dinâmico Total (Total DG), obtido por estimação da RI a partir de modelo calculado pelo método LBF.

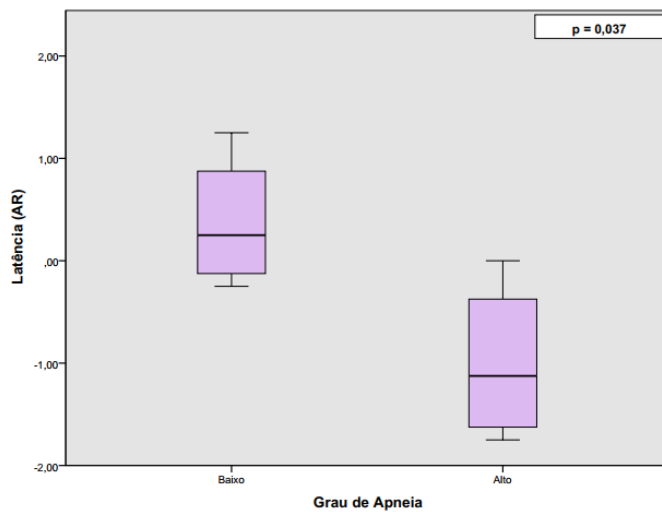


Figura 18 – Latência (L), obtida por estimação da RI a partir de modelo calculado pelo método ARX.

5 Conclusões

O presente estudo utilizou três técnicas distintas mas complementares para a quantificação do impacto da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) no Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Através do uso de sinais de eletrocardiograma (ECG) e respiração foi possível a obtenção de parâmetros espectrais e temporais que indicaram que a SAOS leva a um prejuízo na modulação da frequência cardíaca pelo SNA, o que por sua vez pode estar relacionado a associação da SAOS ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SHAHAR, 2001).

Os resultados obtidos a partir das técnicas baseadas na densidade espectral de potência e função de resposta em frequência não apresentaram diferença significativa entre os grupos apneicos e de controle, mas indicaram tendências já observadas em diversos outros estudos: aumento do tônus simpático e diminuição do tônus vagal na SAOS. Já para os parâmetros L_ARX , IRM_LBF e $Total_DG_LBF$ obtidos a partir da técnica baseada na identificação de sistemas, houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$), o que corrobora de forma mais concisa o comprometimento do controle da frequência cardíaca mediado pelos ramos simpático e parassimpático do SNA na SAOS.

Apesar de ter sido levantado como hipótese o espaço amostral reduzido o fator determinante para a diferença entre a média dos grupos não ter sido significativa nas análises baseadas em técnicas espectrais, é importante ressaltar que o fato de ter sido encontrada diferença significativa entre os grupos com a análise no domínio do tempo, pode indicar que esta última é uma técnica mais eficiente para esse tipo de estudo.

Isso é corroborado pelo fato de existirem algumas limitações nas análises baseadas em técnicas espectrais. Para a DEP, por exemplo, apenas o sinal de "saída" do sistema é considerado e muitas informações sobre as relações que ligam a FC a outras variáveis e sua modulação pelo SNA são perdidas (JO, 2003). Por sua vez, a análise baseada em função de transferência possui uma problemática relevante: o método não consegue diferenciar relações de causa/efeito (OLIVEIRA; SILVA, L., 2020), não distinguindo o que é um impacto da VFC na respiração e o que é um impacto da respiração na VFC. Em comparação as outras duas, a análise temporal baseada em identificação de sistemas pode levar em consideração múltiplos sinais e, além disso, por utilizar modelos no domínio do tempo, viabiliza a imposição de que amostras da saída presente só serão afetadas por amostras da entrada presente e passada.

Para estudos futuros, seria interessante a utilização (ou mesmo construção) de uma base de dados com um maior número de sujeitos e que, preferencialmente, conte com dados de pressão arterial. Isso porque a pressão arterial também é modulada pelo SNA e pode ser incorporada ao modelo descrito pela equação 2.16 como uma segunda entrada (JO, 2003).

Também seria interessante a realização de todas essas análises utilizando sinais adquiridos durante a vigília dos sujeitos, para avaliação das diferenças encontradas. Uma vez que possa ser encontrada diferença significativa nos índices aqui utilizados, propostas de técnicas de auxílio ao diagnóstico que não exijam a realização de exames durante a noite podem ser melhor elucidadas.

Referências

- BELOZEROFF, V. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep**, 2003. Citado na p. 41.
- BERGER, R. D. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. **IEEE Trans Biomed Eng**, 1986. Citado na p. 34.
- BILLMAN, G. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. **Frontiers in Physiology**, v. 4, 2013. Citado na p. 23.
- BOARDMAN, A. A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. **Physiol Meas**, 2002. Citado na p. 34.
- BRINKER, A. C. D. Meixner-like functions having a rational z-transform. **Physiol Meas**, 1995. Citado na p. 28.
- CARVALHO, J. Study on the optimal order for the auto-regressive time-frequency analysis of heart rate variability. In: PROCEEDINGS of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE Cat. No.03CH37439). 2003. v. 3, p. 2621–2624. Citado na p. 34.
- CHON, K. A dual-input nonlinear system analysis of autonomic modulation of heart rate. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 43, n. 5, p. 530–544, 1996. Citado na p. 41.
- CORTELLI, P. Cardiovascular autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. **Clinical Autonomic Research**, 1994. Citado na p. 38.
- DICK, T. E. Cardiorespiratory coupling: common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities. **Prog Brain Res**, 2014. Citado na p. 21.
- GOLDBERGER, A. L. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. **Circulation**, 2000. Citado nas pp. 32, 33.
- GORDAN, R. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. **World J Cardiol**, 2015. Citado na p. 19.
- GUYTON; HALL. **Textbook of Medical Physiology**. 12. ed.: Saunders, 2010. Citado nas pp. 18, 22.
- HAYANO, J. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. **Circulation**, 1996. Citado na p. 21.

- HEINZER, R. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. **Lancet Respir Med**, 2015. Citado na p. 14.
- HILL, L. K. Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration - biomed 2009. **Biomed Sci Instrum**, 2009. Citado na p. 21.
- HUA QIN, I. F.; PENZEL, T. Heart rate variability during wakefulness as a marker of obstructive sleep apnea severity. **Sleep**, 2021. Citado na p. 15.
- HUNTER, S. J. Effect of Sleep-disordered Breathing Severity on Cognitive Performance Measures in a Large Community Cohort of Young School-aged Children. **Am J Respir Crit Care Med**, 2016. Citado na p. 14.
- JEYAJOTHI, E. S.; ANITHA, J. A Comprehensive Review: Computational Models for Obstructive Sleep Apnea Detection in Biomedical Applications. **BioMed Research International**, 2022. Citado na p. 14.
- JO, J. A. Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 2005. Citado na p. 35.
- JO, J. A. **Linear and Nonlinear Model-Based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) During Wakefulness and Sleep**. 2002. Tese (Doutorado) – University of Southern California, Los Angeles, Califórnia, EUA. Citado nas pp. 26, 27.
- JO, J. A. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome during sleep. **Am J Respir Crit Care Med**, 2003. Citado nas pp. 38, 41, 43.
- KEMP, A. H. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. **Biol Psychiatry**, 2010. Citado na p. 18.
- KHOO, M. Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea. **Sleep**, 1999. Citado na p. 38.
- KHOO, M. **Physiological Control Systems: Analysis, Simulation, and Estimation**. 2. ed.: Wiley-IEEE Press, 2018. Citado nas pp. 27, 41.
- KLEIGER, R. E. Heart rate variability: measurement and clinical utility. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, 2005. Citado na p. 22.
- KUUSELA, T. **Methodological Aspects of Heart Rate Variability Analysis. Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis**. 1. ed.: CRC Press, 2012. Citado na p. 34.
- LATHI, B. **Sinais e Sistemas Lineares**. 2. ed.: Bookman, 2006. Citado na p. 28.
- LOPES, S.; ROSSO, S. **Bio**. 3. ed.: Editora Saraiva, 2013. Citado na p. 17.
- MARIEB, E.; KELLER, S. **Essentials of Human Anatomy and Physiology**. 12. ed.: Pearson, 2017. Citado na p. 17.

- MCCRATY, R.; SHAFFER, F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. **Glob Adv Health Med**, 2015. Citado na p. 22.
- MOHRMAN, D.; HELLER, L. **Fisiologia Cardiovascular**. 6. ed.: McGraw-Hill, 2017. Citado nas pp. 18, 19.
- MULLEN, T. System identification of closed-loop cardiovascular control: effects of posture and autonomic blockade. **Am J Physiol**, 1997. Citado na p. 41.
- NELLES, O. **Nonlinear System Identification**. 2. ed.: Springer, 2001. Citado na p. 25.
- OLIVEIRA, F.; SILVA, L. CRSIDLab: A Toolbox for Multivariate Autonomic Nervous System Analysis Using Cardiorespiratory Identification. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 24, n. 3, p. 728–734, 2020. Citado nas pp. 31, 35, 43.
- OLIVEIRA, F.; SILVA, L. **Sinais e Sistemas Fisiológicos: uma abordagem interdisciplinar. Novas tecnologias aplicadas à saúde**. 2. ed.: EDUERN, 2019. Citado na p. 28.
- PAGANI, M. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res**, 1986. Citado na p. 23.
- POOL, J. J. **What Is a Sleep Study (Polysomnography)?** Disponível em: <https://sleep-disorders.net/polysomnography-sleep-study>. Acesso em 19 de setembro de 2022. 2020. Citado na p. 15.
- PORGES, S. W.; BOHRER, R. E. New time-series statistic for detecting rhythmic co-occurrence in the frequency domain: The weighted coherence and its application to psychophysiological research. **Psychological Bulletin**, 1980. Citado na p. 29.
- ROBBE, H. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. **Hypertension**, 1987. Citado na p. 29.
- ROVERE, M. L. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, 2008. Citado na p. 29.
- SEMMLOW, J. L.; GRIFFEL, B. **Biosignal and Medical Image Processing**. 3. ed.: CRC Press, 2014. Citado nas pp. 24, 29.
- SHAFFER, F. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. **Frontiers in Psychology**, n. 5, 2014. Citado na p. 23.
- SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Front Public Health**, 2017. Citado nas pp. 22, 23.

- SHAHAR, E. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. **Am J Respir Crit Care Med**, n. 63, p. 19–25, 2001. Citado nas pp. 14, 43.
- SILVA, L. **Quantitative analysis of the autonomic nervous system: toolbox development and application**. 2018. Diss. (Mestrado) – Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. Citado nas pp. 27, 34, 36.
- SILVA, L. E. da. **Análise do sinal de variabilidade da frequência cardíaca através de estatística não extensiva: taxa de q-entropia multiescala**. 2013. Tese (Doutorado) – USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59135/tde-22032013-114045/publico/tese.pdf>>. Acesso em: 1 set. 2022. Citado na p. 20.
- SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7. ed.: Artmed, 2017. Citado na p. 21.
- SINGH, D. Sampling frequency of the RR interval time series for spectral analysis of heart rate variability. **J Med Eng Technol**, 2004. Citado na p. 34.
- SOMERS, V. K. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. **J Clin Invest**, 1995. Citado na p. 15.
- TAKALO, R. Tutorial on univariate autoregressive spectral analysis. **J Clin Monit Comput**, n. 19, p. 401–410, 2005. Citado na p. 25.
- TASKFORCE. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, 1996. Citado na p. 20.
- TASKFORCE. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. **Sleep**, 1999. Citado na p. 14.
- TRIEDMAN, J. Respiratory sinus arrhythmia: time domain characterization using autoregressive moving average analysis. **Am J Physiol**, 1995. Citado na p. 41.
- WEST, S. D.; TURNBULL, C. Obstructive sleep apnoea. **Eye**, n. 32, p. 889–903, 2018. Citado na p. 14.
- WESTWICK, D. T.; KEARNEY, R. E. **Identification of Nonlinear Physiological Systems**. 1. ed.: Wiley-IEEE Press, 2003. Citado nas pp. 26, 28, 29.
- WIKLUND, U. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. **Clin Physiol**, 2000. Citado na p. 38.