

**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Elétrica**

**Quantificação do sistema nervoso autônomo
no diabetes mellitus tipo 2**

Sandro Muniz Cavalcanti

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

Brasília
2022

**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Elétrica**

Quantificação do sistema nervoso autônomo no diabetes mellitus tipo 2

Sandro Muniz Cavalcanti

Trabalho de Graduação submetido como requisito parcial para obtenção do grau de Engenheiro de Controle e Automação.

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

Brasília
2022

M966q Muniz Cavalcanti, Sandro.
Quantificação do sistema nervoso autônomo no diabetes mellitus tipo 2 / Sandro Muniz Cavalcanti; orientador Flávia Maria G. S. A. Oliveira. -- Brasília, 2022.
68 p.

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

1. Diabetes tipo 2. 2. Sistema nervoso autônomo. 3. Análise espectral. 4. Resposta ao impulso. I. G. S. A. Oliveira, Flávia Maria, orient. II. Título

**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Elétrica**

**Quantificação do sistema nervoso autônomo no
diabetes mellitus tipo 2**

Sandro Muniz Cavalcanti

Trabalho de Graduação submetido como requisito parcial para obtenção do grau de Engenheiro de Controle e Automação.

Trabalho aprovado. Brasília, 26 de setembro de 2022:

Prof^a. Dra. Flávia Maria G. S. A. Oliveira,
UnB/FT/ENE
Orientadora

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

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

Brasília
2022

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à minha família, em especial à minha mãe Sônia. Você é a origem de todas as minhas qualidades e forças. Obrigado por todo o sacrifício que realizou para me dar todas as oportunidades possíveis, pelo carinho, paciência e por estar sempre ao meu lado.

Agradeço à minha orientadora, professora Flávia. O acompanhamento, atenção, cordialidade e disponibilidade foram além das minhas expectativas e tornaram a experiência do Trabalho de Graduação a mais tranquila possível.

Agradeço à minha namorada e amiga, Karla. Ter você ao meu lado permitiu manter a esperança e sanidade mesmo nas horas mais desesperadoras dessa difícil jornada chamada graduação.

Agradeço aos meus colegas e amigos de curso, Rodrigo e Maria, que dividiram comigo os trabalhos mais complicados, as melhores piadas durante as aulas e essa experiência como um todo.

Por fim, agradeço aos meus amigos, meus irmãos, que estiveram ao meu lado durante todo o caminho e me ajudaram a superar todas as dificuldades. Cabeça, Careca, Lucas e Roberto, obrigado por todos esses anos e todo o companheirismo.

Sandro Muniz Cavalcanti

Resumo

Os sinais fisiológicos permitem inferir diversas informações sobre o comportamento do corpo humano. Entre esses sinais, destaca-se o sinal de eletrocardiograma (ECG), que indica o comportamento do coração durante todo o ciclo cardíaco. A partir dos sinais de ECG, pressão arterial e respiração é possível obter informações relacionadas à variabilidade da frequência cardíaca (VFC), medida diretamente relacionada à atuação do sistema nervoso autônomo (SNA).

Entre as doenças que afetam o SNA, o Diabetes Mellitus tipo 2 destaca-se por atingir uma parcela considerável da população e estar diretamente ligado à mortalidade cardiovascular. O objetivo do estudo concentra-se em, por meio de métodos de processamento de sinais fisiológicos, quantificar a influência da doença no SNA e comparar as diferentes abordagens utilizadas para obter essa quantificação.

Duas abordagens são utilizadas para quantificar esse sistema: análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial, uma abordagem mais tradicional, e a estimação de resposta ao impulso dos sistemas que representam o acoplamento cardiorrespiratório e a reação dos barorreflexos por variações na pressão arterial, abordagem ainda pouco explorada para investigar a influência do diabetes no SNA.

A base de dados utilizada contém sinais de eletrocardiograma, pressão arterial e respiração de pacientes segregados em dois grupos de acordo com a presença ou não da doença. A partir desses sinais foram realizados procedimentos de processamento para obtenção de indicadores espectrais e de indicadores baseados na resposta ao impulso (indicadores temporais) que quantificam a atuação do SNA, em particular os ramos simpático – responsável pela estimulação em situações que exigem maior circulação sanguínea, como estresse e fuga – e parassimpático – predominante em situações de descanso e relaxamento – do SNA.

Os resultados obtidos por meio das análises espectral e temporal apresentam concordância entre si, demonstrando disfunção da regulação da pressão arterial devido à presença da doença. Para os índices espectrais observa-se redução estatisticamente significativa (valor- $p < 0.05$) da atividade simpática relacionada ao controle do tônus vasomotor (indicador BF do sinal PAD) e da modulação parassimpática da pressão arterial (indicador AF dos sinais PAS e PAD) entre os sujeitos diabéticos. Já os resultados temporais apontam diminuição estatisticamente significativa da sensibilidade do barorreflexo (indicador GD BF relacionado à entrada PAS) para o grupo diabético em relação ao grupo controle. Ainda é possível observar que, para ambas as análises, os indicadores relacionados tanto ao sistema simpático quanto ao parassimpático apresentam generalizada redução naqueles que possuem a doença.

Palavras-chave: Diabetes tipo 2. Sistema nervoso autônomo. Análise espectral. Resposta ao impulso.

Abstract

Physiological signals allow us to infer various information about the behavior of the human body. Among these signals, the electrocardiogram (ECG) signal stands out, which indicates the behavior of the heart throughout the cardiac cycle. From the ECG, blood pressure and breathing signals, it is possible to obtain information related to heart rate variability (HRV), a measure directly related to the performance of the autonomic nervous system (ANS).

Among the diseases that affect the ANS, Type 2 Diabetes Mellitus stands out for reaching a considerable portion of the population and being directly linked to cardiovascular mortality. The aim of the study is to quantify the influence of disease on the ANS through physiological signal processing methods and compare the different approaches used to obtain this quantification.

Two approaches are used to quantify this system: spectral analysis of heart rate and blood pressure variability, a more traditional approach, and impulse response estimation of systems that represent cardiorespiratory coupling and baroreflex reaction to variations in blood pressure, an approach still little explored to investigate the influence of diabetes on the ANS. The database used contains electrocardiogram, blood pressure and breathing signals from patients segregated into two groups according to the presence or absence of the disease. From these signals, processing procedures were performed to obtain spectral indicators and indicators based on impulse response (time indicators) that quantify the performance of the ANS, in particular the sympathetic branches – responsible for stimulation in situations that require greater blood circulation. , such as stress and escape – and parasympathetic – predominant in situations of rest and relaxation – from the ANS.

The results obtained through spectral and temporal analyzes are in agreement, demonstrating dysfunction of blood pressure regulation due to the presence of the disease. For the spectral indices, there is a statistically significant reduction (p -value < 0.05) of sympathetic activity related to the control of vasomotor tone (LF indicator of the SBP signal) and of the parasympathetic modulation of blood pressure (HF indicator of the SBP and DBP signals) among diabetic subjects. The temporal results point to a statistically significant decrease in baroreflex sensitivity (DG LF indicator related to SBP input) for the diabetic group in relation to the control group. It is still possible to observe that, for both analyzes, the indicators related to both the sympathetic and the parasympathetic systems show a general reduction in those who have the disease.

Keywords: Type 2 Diabetes. Autonomic nervous system. Spectral analysis. Impulse response.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Atuação dos sistemas parassimpático e simpático nos diversos órgãos. Fonte: Lopes e Ross (2002)	17
Figura 2 – Relação entre os sistemas cardiovascular e pulmonar. Adaptado de Marieb e Hoehn (2019c)	19
Figura 3 – O sistema intrínseco de condução cardíaca. Adaptado de Marieb e Hoehn (2019c)	21
Figura 4 – Exemplo de estrutura típica de um ECG. Fonte: Silverthorn, Johnson, William C. Ober, Garrison et al. (2016)	22
Figura 5 – Exemplo de batimento ectópico seguido de pausa compensatória. Adaptado de Bagliani et al. (2018)	24
Figura 6 – Sinal típico de pressão arterial. Adaptado de Gobbi e Balbinotti (s.d.)	24
Figura 7 – Sinal típico de ECG com destaque para o intervalo R-R. Adaptado de Carvalho (s.d.)	26
Figura 8 – Exemplo de espectros de potência de janelas comumente usadas em processamento de sinais biológicos. Adaptado de John L. Semmlow (2014)	29
Figura 9 – Ilustração do procedimento realizado no método de Welch. O sinal é dividido em três segmentos com uma sobreposição de 50%. O espectro de potência de cada segmento é obtido e uma média dos três espectros é calculada. Adaptado de John L. Semmlow (2014)	31
Figura 10 – Diagrama de blocos esquemático dos principais mecanismos fisiológicos que contribuem para a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial. Adaptado de (JO, J. A., 2002)	33
Figura 11 – Diagrama de blocos do modelo ARX. Adaptado de: Silva (2017)	34
Figura 12 – Diagrama de bloco dos modelos LBF e MBF. Fonte: Silva (2017)	36
Figura 13 – Página inicial da ferramenta CRSIDLab.	38
Figura 14 – Exemplo de múltiplas calibrações de equipamento no sinal de pressão arterial em destaque - paciente s0170DC.	41
Figura 15 – Exemplo de perda de sinal de respiração em destaque - paciente s0099DC.	41
Figura 16 – Exemplo de ECG com vários ectópicos em destaque - paciente s0078DC.	41
Figura 17 – Exemplo de filtragem ECG - paciente s0073DC.	43
Figura 18 – Exemplo de filtragem PA - paciente s0073DC.	43
Figura 19 – Exemplo de extração das variáveis do ECG/PA - paciente S0044DC.	44
Figura 20 – Exemplo de processamento do sinal de respiração - paciente S0044DC.	45
Figura 21 – Exemplo de estimação da DEP - paciente s0073DC. Método FFT (azul), Welch (verde) e AR (preto).	47

Figura 22 – Exemplo de identificação e resposta ao impulso do sistema por modelo ARX com entrada PAS e saída IRR - paciente s0131DC. 50

Lista de tabelas

Tabela 1	– Número de sujeitos com sinais válidos para análise espectral.	42
Tabela 2	– Número de sujeitos com combinação de sinais válidos para análise temporal.	42
Tabela 3	– Resultados e relação dos índices espectrais entre grupo controle (15 sujeitos) e DM2 (14 sujeitos) para sinal IRR. Resultado relacionado ao índice BF possui interpretação controversa, sendo associado tanto à atividade simpática somente quanto a uma combinação das atividades parassimpática e simpática (JO, J. et al., 2003).	53
Tabela 4	– Resultados e relação dos índices espectrais entre grupo controle (13 sujeitos) e DM2 (13 sujeitos) para os sinais PAS e PAD. A redução observada no índice AF dos sinais de PAS e PAD indica diminuição da ação do sistema vagal na regulação da PA devido à presença da doença (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019). Já a redução do índice BF do sinal PAD indica diminuição do tônus vasomotor simpático devido à doença (PARATI et al., 1995).	54
Tabela 5	– Resultados e relação dos índices temporais entre grupo controle (12 sujeitos) e DM2 (13 sujeitos) - pacientes com sinais de ECG e PA válidos.	55
Tabela 6	– Resultados e relação dos índices temporais entre grupo controle (9 sujeitos) e DM2 (7 sujeitos) - pacientes com sinais de ECG e respiração válidos.	56
Tabela 7	– Resultados e relação dos índices temporais entre grupo controle (7 sujeitos) e DM2 (7 sujeitos) - pacientes com sinais de ECG, PA e respiração válidos. A diminuição observada no índice GD BF relacionado à entrada PAS indica disfunção na sensibilidade do barorreflexo devido à presença da doença (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019).	57

Lista de abreviaturas e siglas

AF	Alta Frequência	26
ANOVA	<i>Analysis Of Variance</i>	50
AR	Autoregressivo	28
ARX	Autoregressivo com entrada exógena	34
ASR	Arritmia Sinusal Respiratória	18
BF	Baixa Frequência	26
CRSIDLab	Cardiorespiratory System Identification Lab	38
DEP	Densidade Espectral de Potência	13
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2	13
ECG	Eletrocardiograma	13
FC	Frequência Cardíaca	17
FFT	Transformada Rápida de Fourier, do inglês <i>Fast Fourier Transform</i>	28
GD	Ganho Dinâmico Absoluto	37
GD AF	Ganho Dinâmico na Alta Frequência	37
GD BF	Ganho Dinâmico na Baixa Frequência	37
IRR	Intervalo R-R	13
LBF	Funções de Base de Laguerre, do inglês <i>Laguerre Basis Functions</i>	34
MBF	Funções de Base de Meixner, do inglês <i>Meixner Basis Functions</i>	34
MRI	Magnitude da Resposta ao Impulso	36
NAV	Nó Atrioventricular	20
NSA	Nó Sinodial	20
PA	Pressão Arterial	14
PAD	Pressão Arterial Diastólica	15
PAS	Pressão Arterial Sistólica	15
SNA	Sistema Nervoso Autônomo	13
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca	13
VPA	Variabilidade da Pressão Arterial	27
VPI	Volume Pulmonar Instantâneo	15

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Motivação	13
1.2	Objetivos	14
1.3	Organização do trabalho	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	Aspectos Fisiológicos	16
2.1.1	Sistema Nervoso Autônomo	16
2.1.2	Barorreflexo arterial	17
2.1.3	Influência da respiração no controle autônomo do coração	18
2.1.4	Sistema Cardiorrespiratório	18
2.1.4.1	Ciclo cardíaco	19
2.1.4.1.1	Eletrocardiograma	21
2.1.4.1.2	Batimentos ectópicos	23
2.1.4.2	Pressão arterial	24
2.1.4.3	Fluxo de ar	25
2.1.5	Variabilidade da frequência cardíaca	25
2.1.6	Variabilidade da pressão arterial	27
2.2	Análise no domínio da frequência	27
2.2.1	Janelamento	28
2.2.2	Método da Transformada Rápida de Fourier (FFT)	29
2.2.3	Método de Welch	30
2.2.4	Modelo Autoregressivo	31
2.3	Análise no domínio do tempo	32
2.3.1	Modelo ARX	34
2.3.2	Modelos LBF e MBF	35
2.3.3	Indicadores extraídos	36
3	MÉTODOS	38
3.1	CRSIDLab	38
3.2	Base de Dados	39
3.2.1	Janela de tempo escolhida para análise	40
3.2.2	Sinais válidos e descartes	41
3.3	Pré-processamento dos sinais	42
3.3.1	Filtragem dos sinais ECG/PA	42
3.3.2	Extração das variáveis do ECG/PA	44

3.3.3	Processamento do sinal de respiração	45
3.3.4	Alinhamento e reamostragem	45
3.4	Análise dos sinais	46
3.4.1	Domínio da frequência	46
3.4.2	Domínio do tempo	48
3.5	Análise estatística	50
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4.1	Índices espectrais	52
4.1.1	Grupo com sinal de ECG válido	52
4.1.2	Grupo com sinal de PA válido	53
4.2	Índices temporais	54
4.2.1	Grupo com sinais de ECG e PA válidos	55
4.2.2	Grupo com sinais de ECG e respiração válidos	56
4.2.3	Grupo com sinais de ECG, PA e respiração válidos	56
4.2.4	Comparação entre as análises	57
5	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	61

1 Introdução

1.1 Motivação

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é cada vez mais comum no mundo e está associado ao aumento de comportamentos sedentários, alimentação não saudável, obesidade e síndromes metabólicas (JAACKS et al., 2016). Essa doença está relacionada ao metabolismo da glicose causada pela falta ou má absorção de insulina, hormônio produzido pelo pâncreas e cuja principal função é permitir que a glicose no sangue entre nas células, fornecendo-lhes a energia para funcionar.

Uma das principais causas de morte na DM2 é a mortalidade cardiovascular (TANCREDI et al., 2015). Essa mortalidade tem sido relacionada à neuropatia autonômica diabética, distúrbio caracterizado pela disfunção dos nervos que controlam as funções involuntárias do corpo frequentemente associado a DM2 (SINGH, J. et al., 2000).

Torna-se claro, portanto, que a disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) é uma das complicações significativas da DM2 e geralmente está associada a um prognóstico desfavorável. Além disso, Nisar et al. (2015) demonstram que o mau controle dos níveis glicêmicos e tempo passado desde o diagnóstico está diretamente associado ao desenvolvimento da neuropatia diabética.

Nessa perspectiva, para quantificar de modo não invasivo e indolor a função autonômica de sujeitos diabéticos, pode-se utilizar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (TASK FORCE, 1996). A VFC é a variação dos intervalos entre batimentos cardíacos que podem ser observados em uma base batimento a batimento em torno de um valor médio. Estas variações resultam de vários mecanismos fisiológicos (CLIFFORD, 2002). De forma mais prática, a VFC pode ser observada a partir do intervalo entre dois picos R sucessivos (IRR - Intervalo R-R) detectados em um sinal de eletrocardiograma (ECG). A VFC é influenciada por alterações nas atividades dos sistemas nervoso parassimpático e simpático que compõem o SNA. Nesse sentido, a análise desses subsistemas permite inferir sobre o comportamento autonômico de um paciente (DUONG et al., 2020). Duas abordagens para a obtenção dos indicadores utilizados nas análise da VFC, e portanto, na análise do SNA, serão apresentadas neste trabalho.

A primeira e mais tradicional abordagem para análise é feita no domínio da frequência, por meio do uso da densidade espectral de potência (DEP) da série temporal IRR, obtida a partir do ECG. Apesar de ser uma ferramenta amplamente utilizada para quantificar o comportamento do sistema nervoso autônomo em diabéticos (BENICHOU et al., 2018; SUCHARITA et al., 2011; NGANOU-GNINDJIO et al., 2018; PAGANI; MALFATTO et al., 1988) e possuir o benefício de ser computada facilmente pelas técnicas de processamento de

sinais atuais, os índices espectrais são afetados por diferenças no padrão respiratório dos indivíduos. Além disso, essa análise fornece apenas informações sobre a saída do sistema autônomo, mas não a dinâmica subjacente (JO, J. A., 2002).

As técnicas de identificação de sistemas, por outro lado, fornecem um meio de caracterizar mecanismos fisiológicos pela análise de dados de entrada e saída medidos de um sistema. Esta análise baseia-se em um modelamento matemático do sistema a partir de dados experimentais medidos. Diversos métodos lineares e não lineares de identificação foram desenvolvidos para a análise de sistemas fisiológicos.

Técnicas de identificação de sistemas baseadas no domínio do tempo permitem a imposição de causalidade no sistema. Em outras palavras, pode-se definir que o modelo matemático que estabelece a relação entre dados de entrada e de saída utilize medições atuais e passadas da(s) entrada(s), e não futuras, para estimar valores atuais da saída. Esta abordagem é particularmente útil por permitir uma representação em malha fechada, em que tanto o caminho direto quanto o caminho de realimentação estão presentes na resposta do sistema, permitindo observar a interação entre os principais mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação cardiovascular (KHOO, 2018).

O modelo identificado no domínio do tempo baseia-se no conceito de resposta ao impulso. A resposta ao impulso entre uma entrada $x(t)$ e uma saída $y(t)$ define completamente o sistema linear invariante no tempo que relaciona $x(t)$ a $y(t)$. Portanto, durante este estudo, o uso de técnicas de identificação de sistemas e de sua resposta ao impulso busca caracteriza os principais mecanismos de regulação da frequência cardíaca que interagem por meio de um sistema em malha fechada. Por exemplo, a resposta ao impulso do sistema que relaciona variações na pressão arterial a variações no IRR modela a dinâmica de realimentação entre a frequência cardíaca e a pressão arterial por meio do mecanismo do barorreflexo. Por outro lado, a resposta ao impulso do sistema que relaciona variações na respiração a variações no IRR modela a dinâmica direta entre a frequência cardíaca e a respiração através do acoplamento cardiorrespiratório (JO, J. A., 2002; KHOO, 2018; GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019).

Esta abordagem multivariada, pouco explorada para quantificar o SNA em diabéticos, modela de forma mais explícita as inter-relações entre pares de variáveis. Portanto, a identificação no domínio do tempo é uma ferramenta inestimável no estudo de malha fechada de mecanismos de controle cardiovascular (JO, J. A., 2002).

Neste trabalho serão considerados apenas métodos de identificação lineares e invariantes no tempo.

1.2 Objetivos

Este estudo tem o objetivo de obter a partir de registros não invasivos, como registros de eletrocardiograma (ECG), respiração e pressão arterial (PA), indicadores quantitativos que permitam investigar a ação do sistema nervoso autônomo em dois diferentes grupos,

um constituído por pessoas com DM2 e outro por pacientes sem a presença da doença, com idade entre 55 e 75 anos.

Esses indicadores foram obtidos inicialmente no domínio da frequência, por meio da função densidade espectral de potência das séries temporais IRR, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), obtidas a partir dos registros de ECG e PA, respectivamente. Em seguida, os indicadores foram obtidos a partir da análise no domínio do tempo por meio de técnicas de identificação de sistemas, utilizando as séries temporais de PAS e/ou volume pulmonar instantâneo (VPI) como entrada(s) do sistema modelado e a série IRR como saída. A diferença entre o comportamento do SNA entre os grupos estudados foi verificada a partir de análises estatísticas dos indicadores obtidos.

Adicionalmente, realizou-se uma comparação entre os resultados alcançados para cada um dos métodos.

1.3 Organização do trabalho

Este trabalho está organizado em cinco capítulos.

O primeiro e atual capítulo apresenta uma breve introdução da importância deste estudo, do objetivo que será realizado e, de forma breve, das análises posteriormente utilizadas.

O Capítulo 2 traz a revisão bibliográfica dos principais conceitos utilizados, abordando aspectos fisiológicos, técnicas e métodos utilizados para o processamento dos sinais, assim como outras ferramentas relevantes para a compreensão do estudo.

O Capítulo 3 apresenta a base de dados utilizada e, de forma minuciosa, os procedimentos empregados em cada etapa de processamento e análise dos sinais para obter os indicadores quantitativos desejados.

No Capítulo 4 são apresentados e discutidos os resultados alcançados. Os indicadores tanto no domínio da frequência quanto no domínio do tempo apresentam concordância, demonstrando disfunção da regulação da pressão arterial devido à presença da doença. Em especial, observa-se diminuição da modulação vagal da pressão arterial, do tônus vasomotor simpático e da sensibilidade do barorreflexo.

Finalmente, o capítulo 5 apresenta os resultados mais significativos observados, uma breve comparação entre as análises utilizadas e, finalmente, sugere que futuros estudos utilizem uma diferente segmentação da base de dados apresentada para averiguar como o controle glicêmico no diabetes pode afetar o SNA.

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Aspectos Fisiológicos

2.1.1 Sistema Nervoso Autônomo

O corpo humano é extremamente sensível a mudanças em seu ambiente interno e se empenha para equilibrar as exigências por recursos em um cenário constantemente mutável. Embora todos os sistemas do corpo contribuam, a estabilidade do nosso ambiente interno depende em grande parte do sistema nervoso autônomo (SNA), um importante integrante do sistema nervoso central (SNC). Enquanto algumas reações podem ocorrer de forma consciente e voluntária, como o movimento de um braço, outros ocorrem de forma involuntária ou autônoma, como o bater do coração ou a dilatação da pupila. Essas reações involuntárias são reguladas pelo SNA, que pode ainda ser dividido em dois diferentes ramos: simpático e parassimpático, também chamado de ramo vagal (MARIEB; HOEHN, 2019a).

O sistema nervoso simpático age principalmente em circunstâncias que exigem maior circulação sanguínea, como situações de estresse e fuga, atuando, por exemplo, na contração dos vasos do coração, aceleração dos batimentos cardíacos, aumento da pressão cardíaca e dilatação dos brônquios. Por sua vez, o sistema nervoso parassimpático age sobretudo nas situações de descanso e relaxamento, sendo responsável, por exemplo, por reduzir a frequência dos batimentos cardíacos, promover constrição dos brônquios e constrição da pupila (SILVERTHORN; JOHNSON; OBER, W. C.; OBER, C. E. et al., 2016). Esses dois sistemas podem exercer influência sobre os mesmos órgãos, mas possuem, geralmente, efeitos essencialmente opostos, como pode ser observado na figura 1. Entretanto, sua ação conjunta busca manter o corpo humano em homeostase, um estado de equilíbrio fisiológico (MARIEB; HOEHN, 2019a).

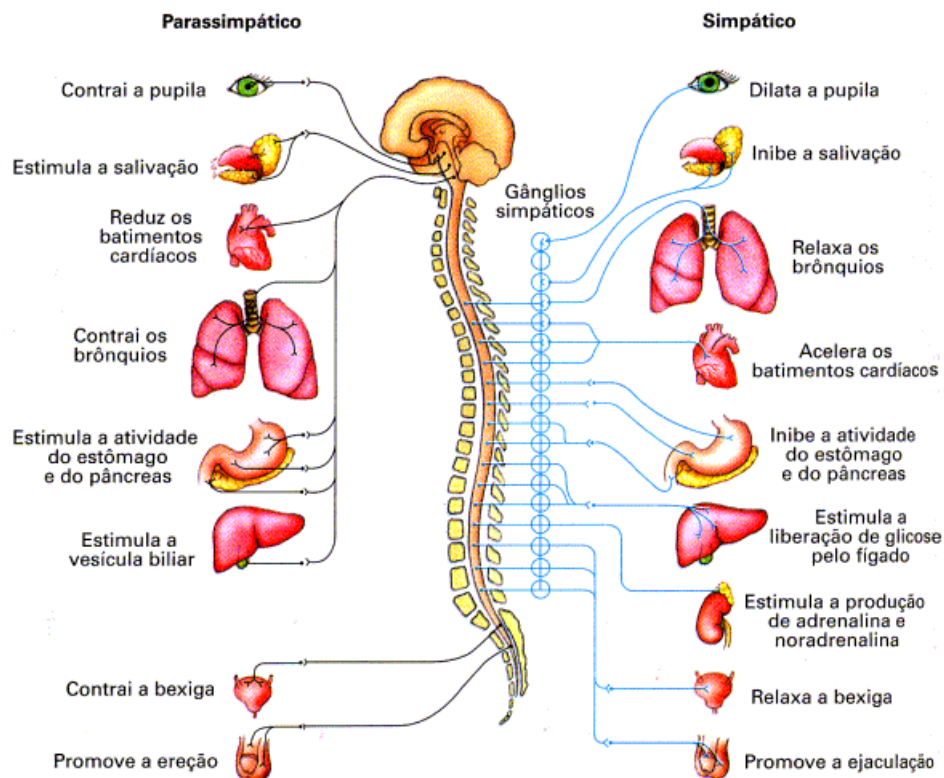


Figura 1 – Atuação dos sistemas parassimpático e simpático nos diversos órgãos. Fonte: [Lopes e Ross \(2002\)](#).

2.1.2 Barorreflexo arterial

A pressão arterial pode ser caracterizada como a pressão do sangue circulante contra as paredes dos vasos sanguíneos, sendo dependente do volume de sangue circulando pelas veias e artérias e da resistência desses vasos ao fluxo sanguíneo. A pressão é máxima durante o instante da sístole (estágio de contração do coração, quando o sangue é bombeado para os vasos sanguíneos) e mínima durante a diástole cardíaca (estágio de relaxamento, momento em que o sangue entra no coração) ([SILVERTHORN; JOHNSON; OBER, W. C.; GARRISON et al., 2016](#)).

O barorreflexo é o mecanismo mais conhecido para o controle da homeostase da PA, sendo mediado pelo SNA. Sensores que são estimulados quando as paredes das artérias são esticadas, chamados barorreceptores, estão presentes principalmente nas grandes artérias do pescoço, tórax, seios carotídeos e arco aórtico. Esses sensores enviam sinais ao sistema nervoso central indicando um aumento da PA, fazendo com que o SNA responda diminuindo a frequência cardíaca (FC) por meio da estimulação vagal do coração, trazendo a PA de volta aos seus níveis normais. Ao mesmo tempo, o centro vasoconstritor é inibido. Caso os barorreceptores não enviem sinais, este estímulo inibidor é removido e a estimulação simpática do coração é desencadeada, fazendo com que a FC aumente e ocorra vasodilatação, elevando a PA ([MARIEB; HOEHN, 2019b](#)).

2.1.3 Influência da respiração no controle autônomo do coração

A respiração também influencia diretamente o ritmo cardíaco. A arritmia sinusal respiratória (ASR) trata do acoplamento dos efeitos da respiração na frequência cardíaca, que ocorre tanto por um acoplamento dos sistemas cardíaco e respiratório e do acoplamento do centro de controle respiratório e SNA (SILVA, 2017).

Estudos demonstram que o comportamento da ASR é um fenômeno não causal, sendo a alteração da FC devido à respiração observada um pouco antes da expiração ou inspiração (JO, J. A., 2002).

2.1.4 Sistema Cardiorrespiratório

O sistema cardiorrespiratório é uma combinação de dois outros sistemas: o cardiovascular e o respiratório. Juntos, eles trabalham para manter a homeostase dos gases sanguíneos no corpo.

O sistema cardiovascular é formado pelo coração e pelos vasos sanguíneos, compondo um sistema de entrega que transporta oxigênio e nutrientes para os tecidos e células do corpo e leva qualquer resíduo para ser devidamente filtrado e descartado. Também transporta células do sistema imunológico como linfócitos e anticorpos. Embora o coração seja o principal responsável pela circulação sanguínea, atuando como uma bomba, os vasos sanguíneos também estão ativos no processo, sendo capazes de contrair ou dilatar e até criar novos caminhos (MARIEB; HOEHN, 2019b).

O sistema respiratório, por sua vez, possui como principal função promover as trocas gasosas, suprindo o corpo com o oxigênio necessário para reações metabólicas e eliminando o dióxido de carbono que é produzido por elas. Este controle de concentração de gás trabalha para manter o pH do corpo, que é essencial para o metabolismo celular normal (MARIEB; HOEHN, 2019d).

Esses sistemas também são acoplados pela ASR, que afeta o sistema cardiovascular, alterando tanto a FC quanto a PA, o que significa que a respiração atua como uma entrada para o sistema de controle autônomo, modulando a atividade do sistema cardiovascular (CHON et al., 1997).

A figura 2 ilustra a relação entre o sistema pulmonar e o cardiovascular.

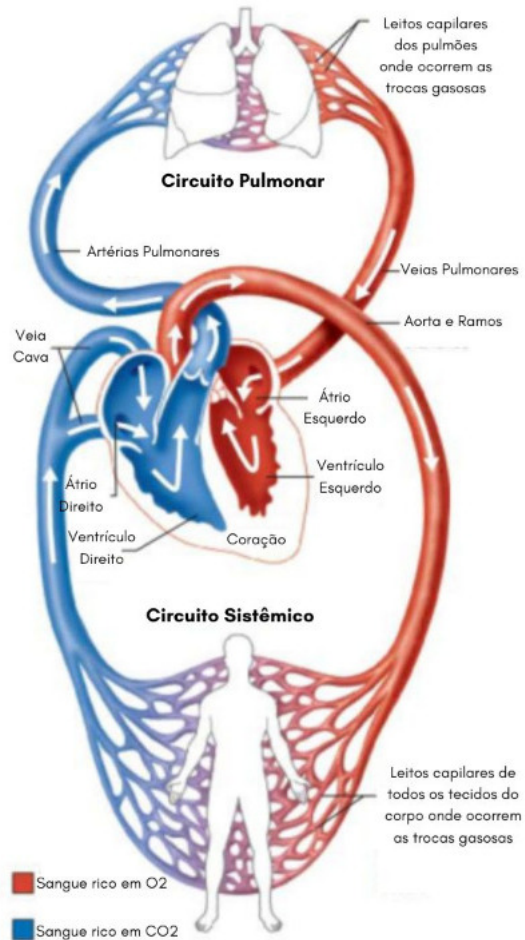


Figura 2 – Relação entre os sistemas cardiovascular e pulmonar. Adaptado de [Marieb e Hoehn \(2019c\)](#).

2.1.4.1 Ciclo cardíaco

O coração, principal órgão do sistema cardiovascular, está dividido por uma parede central, ou septo, em metades esquerda e direita, sendo capaz de contrair e relaxar em uma cadência definida, bombeando o sangue pelos vasos sanguíneos que chegam a toda extensão do corpo humano. Cada uma dessas metades atua como uma bomba formada por um átrio e um ventrículo. Os átrios servem como receptáculos do sangue que retorna ao coração dos vasos sanguíneos, já os ventrículos são responsáveis por bombear o sangue para dentro dos vasos sanguíneos. O lado direito do coração recebe o fluxo sanguíneo rico em dióxido de carbono advindo dos tecidos e o manda para os pulmões, onde ocorrerá a troca gasosa. O átrio esquerdo do coração admite o sangue recém-oxigenado vindo dos pulmões e, finalmente, o ventrículo esquerdo o bombeia para os tecidos de todo o corpo ([SILVERTHORN; JOHNSON; OBER, W. C.; GARRISON et al., 2016](#)).

Como um todo, o período de tempo que o coração gasta em contração e bombeamento de sangue para fora dos ventrículos é chamado de sístole, e o tempo que ele gasta em relaxamento quando essas câmaras se enchem de sangue é chamado de diástole ([RHOADES;](#)

BELL, 2018).

O coração contém células autorrítmicas que geram espontaneamente os potenciais de marcapasso que iniciam as contrações cardíacas. Essas células funcionam como marcapassos, assim como fornecem uma via de condução para outros potenciais elétricos (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014).

O nó sinoatrial (NSA) , estrutura anatômica localizada próximo à abertura da veia cava superior, é o principal marcapasso natural do coração. Em um coração saudável, o NSA inicia cada ciclo cardíaco através da despolarização espontânea de suas fibras autorrítmicas, delimitando o ritmo cardíaco, gerando entre 60 e 100 impulsos por minuto (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014). Devido a disposição da estrutura das células musculares do coração, os potenciais elétricos gerados pelo NSA percorrem o átrio, causando sua contração, e alcançam o nó atrioventricular (NAV) , localizado na parte inferior do átrio direito. O NAV é o ponto de ligação elétrica entre os átrios e os ventrículos. Ele introduz um pequeno atraso à disseminação dos potenciais, o que assegura que os ventrículos contraíam-se somente depois da total contração dos átrios. Os impulsos se espalham do NAV para as fibras de Purkinjie, estruturas localizadas nos ventrículos, por meio do Feixe de His. Por fim, as fibras de Purkinjie despolarizam as células musculares do ventrículo, provocando sua contração (MANGONI; NARGEOT, 2008).

Essa atividade elétrica desencadeia os eventos que compõem o ciclo cardíaco. Antes do início do ciclo, o coração encontra-se em diástole. O disparo do NSA inicia a despolarização atrial, levando à sístole atrial, enviando o sangue dos átrios para os ventrículos. Após o atraso induzido pelo NAV, os átrios repolarizam e inicia-se a despolarização ventricular, levando à sístole ventricular, bombeando o sangue para os respectivos circuitos circulatórios. Finalmente, os ventrículos se despolarizam, trazendo todo o coração a um estado de diástole, encerrando o ciclo (MARIEB; HOEHN, 2019c). Esse caminho percorrido pelo impulso, assim como as estruturas participantes encontram-se na figura 3.

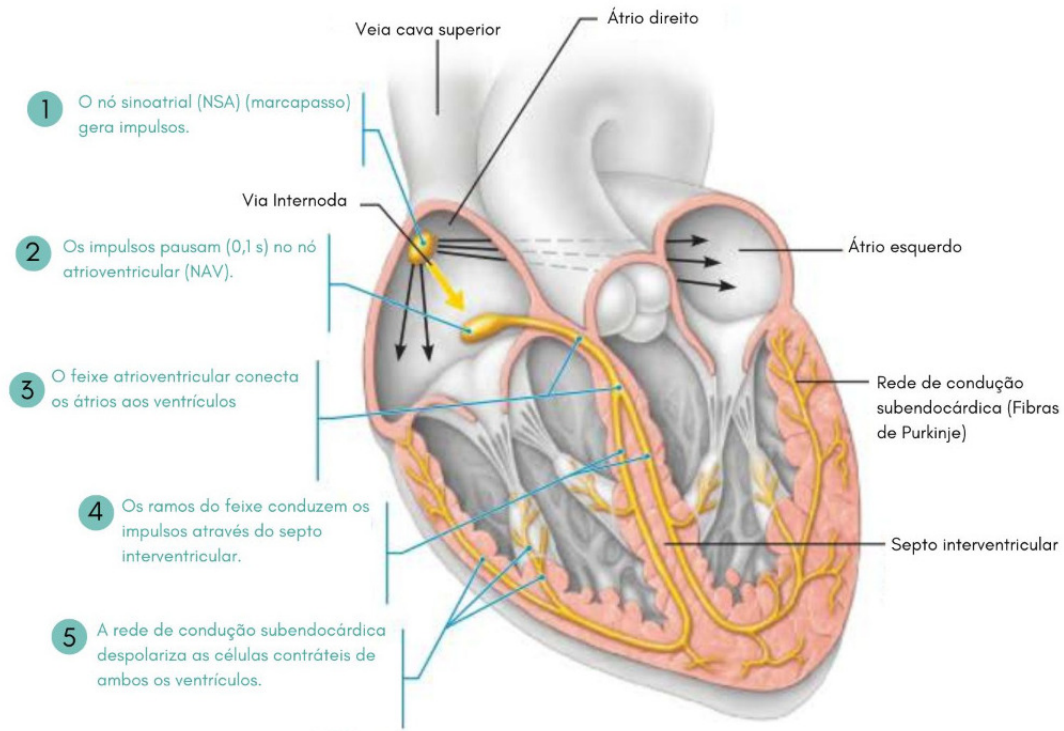


Figura 3 – O sistema intrínseco de condução cardíaca. Adaptado de [Marieb e Hoehn \(2019c\)](#).

Como principal responsável pelo controle da frequência cardíaca, o NSA sofre influência de ambos os ramos do SNA, como é possível observar na Figura 1, sendo afetado tanto pelo simpático que instiga a ação do NSA para o aumento da FC quanto pelo parassimpático que a reduz ([MACDONALD; ROSE; QUINN, 2020](#)).

Portanto, a análise da variabilidade da frequência cardíaca busca obter, a partir do ritmo cardíaco, que é diretamente influenciado pela inervação do NSA pelos dois ramos do SNA, informações destes ramos que determinam o ciclo cardíaco pelo disparo do NSA.

2.1.4.1.1 Eletrocardiograma

Dado essencial durante este estudo, o ECG é um registro da atividade elétrica do coração, que se propaga pelo corpo e atinge a superfície da pele, sendo utilizado para a observação do comportamento do coração, incluindo para obter os intervalos dos picos R (IRR) de interesse. Esse registro possui a estrutura ilustrada na figura 4.

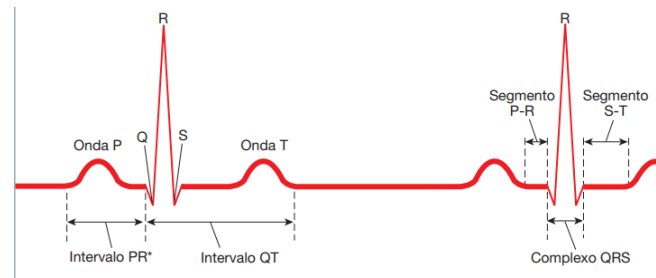


Figura 4 – Exemplo de estrutura típica de um ECG. Fonte: Silverthorn, Johnson, William C. Ober, Garrison et al. (2016).

De acordo com Marieb e Hoehn (2019c):

- A onda P dura cerca de 0,08 s e resulta do movimento da onda de despolarização do NSA pelos átrios. Aproximadamente 0,1 s após o início da onda P, os átrios se contraem.
- O complexo QRS resulta da despolarização ventricular e precede a contração ventricular, possui uma forma complicada porque os caminhos das ondas de despolarização através das paredes ventriculares mudam continuamente, produzindo mudanças na direção da corrente. Além disso, o tempo necessário para cada ventrículo despolarizar depende de seu tamanho em relação ao outro ventrículo. A duração média do complexo QRS é de 0,08 s.
- A onda T, por sua vez, é causada pela repolarização ventricular, tipicamente dura cerca de 0,16 s. A repolarização é mais lenta que a despolarização, então a onda T é mais espalhada e tem uma amplitude menor (altura) do que o complexo QRS. Devido a ocorrência da repolarização atrial durante o período de excitação ventricular, a onda que representa a repolarização atrial é normalmente obscurecida pelo complexo QRS sendo registrado ao mesmo tempo.
- O intervalo P-R é o tempo (cerca de 0,16 s) desde o início da excitação atrial até o início da excitação ventricular. Caso a onda Q seja visível (o que muitas vezes não é o caso), ela marca o início da excitação ventricular, e por esta razão esta às vezes é chamado de intervalo P-Q. O intervalo P-R inclui a despolarização atrial (e contração), bem como a passagem da onda de despolarização pelo resto do sistema de condução.
- Durante o segmento S-T do ECG, quando os potenciais de ação dos miócitos ventriculares estão em suas fases de platô, todo o miocárdio ventricular é despolarizado.
- Por fim, o intervalo Q-T, com duração de cerca de 0,38 s, é o período desde o início do despolarização ventricular através da repolarização ventricular.

A ativação do NSA, na teoria, deve ser detectada por meio da observação da onda P do ECG. Entretanto, identificar essa onda, na prática, apresenta-se como uma difícil tarefa,

sendo muitas vezes impraticável. Portanto, costuma-se optar pela identificação dos picos R (CLIFFORD, 2002) como um marcador do acionamento do NSA. O IRR caracteriza o período cardíaco, dado em milissegundos (ms), sendo inversamente proporcional à FC (SILVA, 2017). Portanto, a variação entre os intervalos RR permite analisar a variação entre ciclos cardíacos consecutivos, ou seja, permite avaliar de maneira mais prática a variabilidade da frequência cardíaca, objetivo principal do estudo.

2.1.4.1.2 Batimentos ectópicos

Além do NSA, o NAV e as Fibras de Purkinje também são formadas por fibras autorritmicas, atuando como marcapassos secundários do coração. O NSA normalmente conduz o coração a uma taxa de 75 batimentos por minuto. Sem entrada do NSA, o NAV despolarizaria apenas cerca de 50 vezes por minuto. Sem entrada do NAV, as Fibras de Purkinje despolarizam apenas cerca de 30 vezes por minuto. Portanto, observa-se que esses marcapassos mais lentos não podem dominar o coração a menos que marcapassos mais rápidos parem de atuar. Sob condições específicas, essas outras estruturas podem disparar espontaneamente. Também é possível para células musculares se tornarem marcapassos, formando um foco ectópico para assumir a função. Esse efeito pode ocorrer devido condições específicas de saúde, assim como ao uso substâncias como cafeína e nicotina (MARIEB; HOEHN, 2019c).

Esses batimentos prematuros gerados pelo disparo de células que não o NSA são chamados de batimentos ectópicos ou extra-sístoles. Embora a apresentação de um ectópico em um sinal de ECG varie de acordo com sua origem, são geralmente caracterizados por um batimento prematuro seguido de uma pausa compensatória, à medida que o ritmo regular é restaurado (SILVA, 2017).

Os batimentos ectópicos não são oriundos da ativação do NSA pelos ramos simpático e parassimpático, portanto, não são originados pela ação do SNA, como afirma Peltola (2012). Diante disso, em estudos que objetivam estimar apenas a atividade autônoma dos sujeitos, intervalos RR, inversamente proporcionais à FC, obtidos a partir de um batimento ectópico não caracterizam ação do SNA na VFC, portanto, esses batimentos devem ser identificados e removidos com algum tratamento adequado (CLIFFORD, 2002). A figura 5 apresenta um exemplo de um batimento ectópico seguido por pausa compensatória.

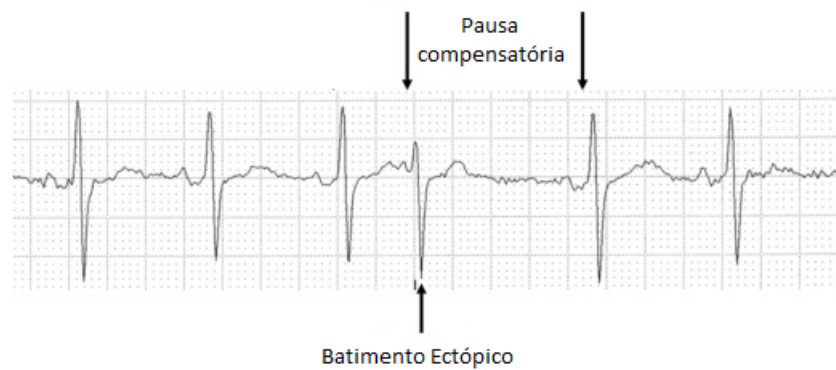


Figura 5 – Exemplo de batimento ectópico seguido de pausa compensatória. Adaptado de [Bagliani et al. \(2018\)](#).

2.1.4.2 Pressão arterial

Como definido na seção 2.1.2, a pressão arterial ou sanguínea nada mais é que a força do fluxo sanguíneo sobre a área da parede dos vasos. A pressão arterial sistólica (PAS) é o valor máximo da pressão arterial, observado durante o intervalo de contração do coração. A pressão arterial diastólica (PAD), por outro lado, é o valor mínimo da pressão, observada durante o intervalo de relaxamento do coração. A figura 6 apresenta a forma padrão do sinal de pressão arterial contínuo. Os valores típicos de PAS e PAD, na artéria aorta, são 120 mmHg e 80mmHg, respectivamente. Estes valores diminuem conforme o sangue circula em direção às extremidades do corpo. Essa diferença de pressão ou gradiente entre distintos pontos do corpo humano é fundamental para que o sangue possa fluir através do sistema vascular. Portanto, quanto a velocidade do fluxo sanguíneo é diretamente proporcional ao gradiente de pressão ([HALL; GUYTON, 2011](#)).

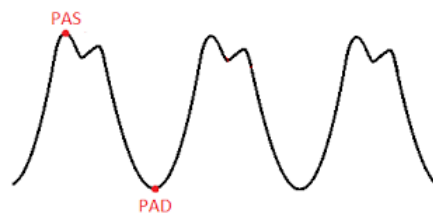


Figura 6 – Sinal típico de pressão arterial. Adaptado de [Gobbi e Balbinotti \(s.d.\)](#).

Além do gradiente, o fluxo sanguíneo é influenciado pela resistência periférica dos vasos sanguíneos. Essa grandeza é resultado do contato entre o sangue e as paredes dos vasos, e aumenta conforme a diminuição da pressão, ou seja, são grandezas inversamente proporcionais ([HALL; GUYTON, 2011](#)). Logo, a artéria aorta, por exemplo, possui máxima pressão sistólica e baixa resistência, gerando um grande fluxo de sangue se cortada.

Um vaso sanguíneo pode ainda contrair-se ou dilatar-se, devido à composição elástica de suas fibras e a inervação do ramo simpático do SNA. A vasoconstrição, ou seja, contração dos vasos, ocorre devido à presença de excitação simpática. Uma inibição da modulação simpática leva ao dilatação dos vasos ou vasodilatação. A vasoconstrição leva a um aumento na pressão arterial, enquanto a vasodilatação possui ação oposta. Por outro lado, a ação do ramo parassimpático, apesar de ser importante para diversas funções autônomas do corpo, exerce um papel secundário na regulação da função vascular na maioria dos tecidos. Sua atuação mais relevante no sistema circulatório concentra-se no controle da frequência cardíaca por meio das fibras nervosas parassimpáticas para o coração nos nervos vagos (HALL; GUYTON, 2011).

2.1.4.3 Fluxo de ar

Em relação à mensuração do sistema respiratório, o sinal de interesse neste estudo é o volume pulmonar instantâneo (VPI), tipicamente medido em litros. O VPI é uma boa representação do ciclo respiratório para identificar o fenômeno ASR que possui influência direta na VFC, uma vez que está diretamente relacionado à atividade inspiratória e expiratória. Portanto, o uso do VPI permite observar as variações da respiração do paciente durante um intervalo, informações de maior interesse para este estudo.

É possível obter o VPI diretamente usando métodos como espirômetros baseados em volume, mas muitas vezes a informação é fornecida na forma de fluxo de ar, dado em litros por segundo (L/s) (SILVA, 2017), como no caso do presente estudo. Neste contexto o VPI pode ser obtido a partir de dados de fluxo de ar por meio de integração, como mostrado em Wanger et al. (2005).

2.1.5 Variabilidade da frequência cardíaca

A VFC é compreendida como a sucessão de frequências cardíacas instantâneas a cada ciclo cardíaco (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019). Em outras palavras, a VFC pode ser definida como a variação dos intervalos entre batimentos cardíacos que podem ser observados em uma base batimento a batimento em torno de um valor médio (CLIFFORD, 2002). Esta variabilidade é o resultado da interação de diferentes sistemas, sendo o mais relevante o SNA. Neste sentido, a VFC é um indicador importante para a estimação do balanço simpátovagal, definido como o equilíbrio entre as ações dos ramos simpático e parassimpático na regulação autonômica (CLIFFORD, 2002).

O sinal da VFC é obtido por meio da extração dos intervalos entre picos R sucessivos do ECG, como ilustrado na figura 7.

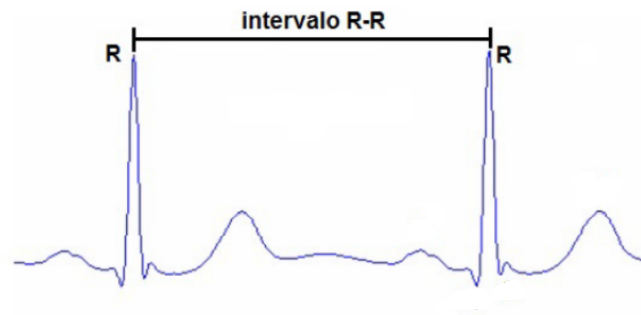


Figura 7 – Sinal típico de ECG com destaque para o intervalo R-R. Adaptado de [Carvalho \(s.d.\)](#).

Existem diferentes métodos tanto no domínio do tempo quanto da frequência para quantificar a VFC. O primeiro método utilizado neste trabalho é a análise da VFC no domínio da frequência, a partir da função densidade espectral da potência da série IRR. Os índices quantitativos do SNA obtidos a partir desse método têm uma interpretação baseada nos diferentes tempos de resposta da atuação dos sistemas simpático e parassimpático no ritmo cardíaco. Enquanto uma estimulação simpática atuante sobre o nó sinoatrial é relativamente lenta ([MOKRANE; NADEAU, 1998](#)), uma estimulação do sistema parassimpático sobre o NSA é bem mais rápida ([PIERPONT; VOTH, 2004](#)). Assim, a modulação do sistema parassimpático no ritmo cardíaco ocorre em frequências relativamente mais altas, enquanto que variações do ritmo cardíaco em baixas frequências é resultado da mediação tanto do sistema simpático quanto do parassimpático ([SD et al., 1981](#))

A análise DEP de registros de IRR de curta duração, variando entre 2 e 5 minutos, concentra-se em três bandas de frequência: Muito Baixa Frequência entre 0 e 0,04 Hz, Baixa Frequência (BF) entre 0,04 e 0,15 Hz e Alta Frequência (AF) entre 0,15 e 0,4 Hz ([TASK FORCE, 1996](#)).

Cada uma das bandas fornece informações acerca da atividade do SNA. A banda de AF é considerada uma medida da atividade parassimpática sobre o ritmo cardíaco, assim como está relacionada à ASR ([CLIFFORD, 2002; TASK FORCE, 1996](#)). Por sua vez, a interpretação da banda BF é controversa, sendo relacionada tanto como uma medida da atividade simpática, como das atividades simpática e vagal simultaneamente. Além disso, está associada à atividade barorreflexa ([SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014; TASK FORCE, 1996](#)). A relação BF/AF, por outro lado, costuma ser utilizada como uma boa medida para definir o equilíbrio simpátovagal, no sentido de que um aumento nessa razão está relacionado a um predomínio do sistema simpático sobre o vagal ([TASK FORCE, 1996; PAGANI; LOMBARDI et al., 1986](#)). A banda de Muito Baixa Frequência não possui uma interpretação fisiológica clara e sua análise deve ser evitada ao utilizar gravações de curta duração, como observado em [Task Force \(1996\)](#).

2.1.6 Variabilidade da pressão arterial

Assim como a FC, a PA também flutua em torno de um valor médio batimento a batimento. Essas oscilações, que podem ser observada em sinais da PAS ou PAD extraídos dos registros de PA, definem a variabilidade da pressão arterial (VPA) (SILVA, 2017).

As bandas de frequência para análise da VPA são estabelecidas nos mesmos intervalos para os sinais de curta duração da VFC. A respiração é um dos fenômenos que mais influencia a VPA, sendo representada na banda de AF, assim como uma medida da influência do sistema parassimpático no controle da PA (PAGANI; MALFATTO et al., 1988). A banda BF, por outro lado, é considerada um medida do tônus vasomotor simpático (DE BOER, 1985). Assim como na VFC, a banda de Muito Baixa Frequência não será analisada devido a curta duração dos registros utilizados.

2.2 Análise no domínio da frequência

A série temporal IRR geralmente é o sinal que representa a VFC utilizado para a análise no domínio da frequência. A técnica espectral possibilita a aquisição de informações acerca da distribuição da potência da série IRR no domínio da frequência (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019; SD et al., 1981). Em outras palavras, a análise espectral da VFC permite observar a variação do sinal por meio da análise de distintos segmentos de frequência, cada um deles com sua própria intensidade ou amplitude (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019).

Para séries temporais estacionários, ou seja, séries em que as características estatísticas como média, variância e estrutura de autocorrelação permanecem constantes ao longo do tempo, a análise espectral pode ser realizada por meio da função densidade espectral de potência (DEP), obtida a partir da transformada de Fourier da função de autocorrelação da série temporal analisada, como afirma o Teorema de Wiener-Khintchine (STRICHARTZ, 2003). Utilizando essa função, a série temporal oscilatória pode ser decomposta em uma somatória de componentes oscilatórios em múltiplas frequências de oscilação, permitindo a análise da distribuição de frequência da potência dessa série de acordo com as frequências que a compõem (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019; JOHN L. SEMMLOW, 2014).

É possível associar esses componentes oscilatórios obtidos às influências dos ramos simpático e/ou parassimpático que enervam o NSA (BILLMAN, 2011; GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019).

A função DEP do sinal IRR fornece informações acerca da contribuição de diferentes componentes oscilatórios do sinal original na potência total do sinal, de forma que a integral (área sob a curva) dessa função forneça a potência média do sinal. Logo, ao definir a área sob a curva em um certo intervalo de frequências, obtém-se a potência do sinal nesse intervalo (TASK FORCE, 1996; GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019). Ou seja, esse procedimento permite mensurar a contribuição dos componentes oscilatórios no intervalo de frequências

desejado para a potência total do sinal. Dessa maneira, como sabe-se que a atuação em conjunto de diferentes mecanismos fisiológicos geram as flutuações observadas no sinal IRR, é possível obter informações sobre quais componentes de frequência contribuem para a variação batimento a batimento observada (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019).

Portanto, como citado anteriormente na seção 2.1.5, esses mecanismos manifestam-se em bandas de frequência específicas já determinadas por outros estudos. Logo, a partir do cálculo da área sob a curva da função DEP para os intervalos que definem as bandas de BF e AF, é possível estimar a contribuição dos ramos simpático e parassimpático na VFC.

Assim como na análise da VFC, a análise da DEP, seguindo os mesmos procedimentos anteriores, também pode ser aplicada na análise da VPA para quantificar as contribuições relativas de cada ramo do SNA na regulação da PA (PARATI et al., 1995; GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019).

Neste trabalho serão utilizados 3 diferentes métodos baseados na Transformada de Fourier para estimar a função DEP, são eles: Transformada Rápida de Fourier (FFT, do inglês *Fast Fourier Transform*), Welch e Modelo Autoregressivo (AR). Nas próximas subseções serão abordados cada um desses métodos separadamente, além do conceito de janelamento necessário para trabalhar com sinais finitos.

2.2.1 Janelamento

A análise baseada na Transformada de Fourier, além de exigir características estatísticas constantes, assume ainda que os sinais analisados são infinitos e periódicos. Entretanto, somente uma parte finita do sinal pode ser digitalizada, logo, há um truncamento dos dados que pode introduzir artefatos na estimativa da DEP (CLIFFORD, 2002; JOHN L. SEMMLOW, 2014). Portanto, é necessário realizar um janelamento apropriado no segmento desejado, de forma que o efeito desse truncamento seja minimizado (JWO; CHANG; WU, 2021).

O janelamento representa, no domínio da frequência, uma convolução entre os espectros do sinal e da janela escolhida. O espectro da janela permite identificar um lóbulo principal e lóbulos secundários. A dimensão no eixo X do lóbulo principal aponta a quantidade de resíduos das frequências vizinhas o espectro do sinal após o janelamento apresentará, enquanto os lóbulos secundários assinalam quantas frequências distantes serão agrupadas no espectro do sinal após o procedimento (JOHN L. SEMMLOW, 2014).

Existem inúmeros tipos de janelas, cada uma com suas características específicas de acordo com a proporção entre o lóbulo principal e os secundários, entretanto, a escolha de uma janela deve ser feita mediante as especificações espectrais desejadas. Por exemplo, uma janela retangular, em que o sinal é igual a 1 sobre o comprimento da janela e 0 em qualquer outro ponto no domínio do tempo, produzirá mudanças abruptas ou descontinuidades em seu início e fim, já a janela de Hamming possui um espectro com lóbulos laterais mais baixos do que a de uma janela retangular, o que significa que o picos próximos têm menos influência em um pico pequeno. No entanto, o lóbulo principal é mais largo do que a da janela

retangular, levando a uma diminuição na resolução espectral (JOHN L. SEMMLOW, 2014). A figura 8 apresenta os espectros de algumas janelas comumente usadas em processamento de sinais biológicos.

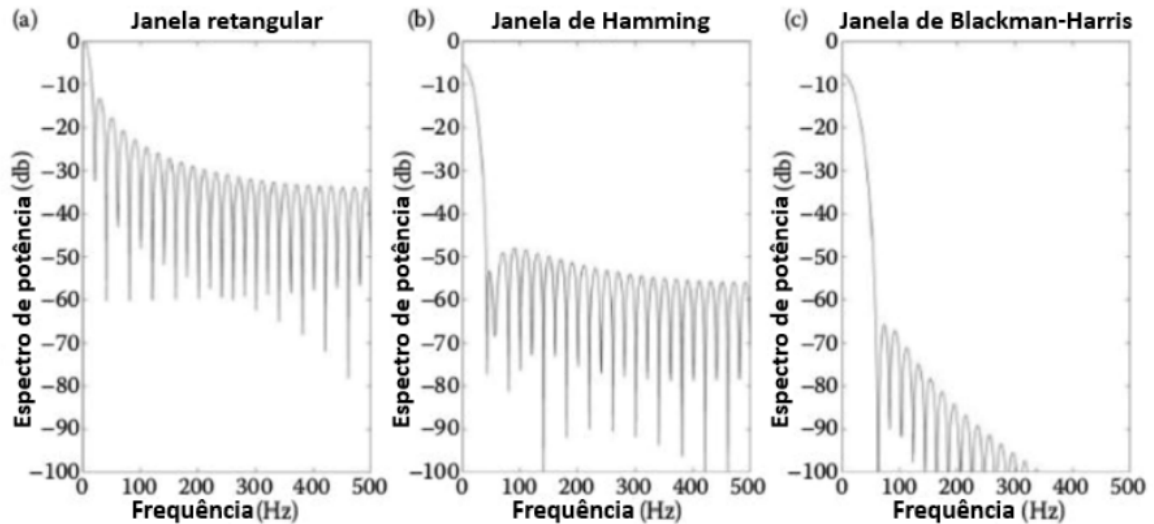


Figura 8 – Exemplo de espectros de potência de janelas comumente usadas em processamento de sinais biológicos. Adaptado de John L. Semmlow (2014).

2.2.2 Método da Transformada Rápida de Fourier (FFT)

Conforme descrito anteriormente, a Transformada de Fourier é um ferramenta utilizada na transformação de sinais no domínio do tempo em sinais no domínio da frequência. A densidade espectral de potência (DEP) de um sinal x estacionário pode ser definida pela transformada de Fourier de sua função de autocorrelação. A função de autocorrelação desse sinal x com N amostras pode ser expressa como:

$$r_{xx}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x[n]x[n+k], \forall k \in \{-m, -m+1, -m+2, \dots, 0, 1, \dots, m\}, \quad (2.1)$$

onde o valor de deslocamento, k , especifica o número de amostras deslocadas para uma determinada autocorrelação, limitando-se a $\pm m$ amostras escolhidas do sinal (JOHN L. SEMMLOW, 2014). Portanto, a densidade espectral de potência desse mesmo sinal x pode ser definida para valores discretos de frequência f utilizando a transformada discreta de Fourier da função de autocorrelação, tal que:

$$P[f] = \sum_{k=0}^{N-1} r_{xx}[k] e^{-\frac{j2\pi f k}{N}}, \forall f \in \{0, 1, \dots, N-1\}, \quad (2.2)$$

onde k é o índice discreto da função, j é a unidade imaginária, N é o número de pontos desse sinal e $r_{xx}[k]$ é a função de autocorrelação. Apesar da função de DEP ser definida para todo f entre 0 e $N-1$, o estudo tem interesse somente nas frequências positivas do sinal, portanto, a função 2.2 deve ser limitada (BOURKE, 1993), de tal forma que:

$$P[f] = \sum_{k=0}^{N-1} r_{xx}[k] e^{-\frac{j2\pi fk}{N}}, \forall f \in \{0,1,\dots,N/2\}, \quad (2.3)$$

Existem muitas formas de calcular a equação 2.3. Entretanto, o algoritmo da Transformada Rápida de Fourier (FFT, do inglês *Fast Fourier Transform*) que considera a 1ª amostra do sinal em 0 e, por consequência, gera fase não nula da função obtida, é comumente utilizado para esse cálculo devido à sua facilidade e eficiência computacional, sendo a forma escolhida neste trabalho. Apesar da facilidade desse método, ruídos normalmente observados em sinais fisiológicos, como os de interesse neste estudo, tornam a aparência do espectro bastante ruidosa (JOHN L. SEMMLOW, 2014).

2.2.3 Método de Welch

O método de Welch é comumente empregado para reduzir a interferência do ruído de medição sobre o espectro do sinal, demonstrando grande eficácia quando o sinal é uma amostra de um sinal mais longo, como no caso dos sinais empregados neste projeto. Esse método divide o sinal em vários segmentos e aplica uma janela a cada um deles. A aplicação requer que o tamanho dos segmentos e o nível de sobreposição entre eles sejam previamente definidos. A Transformada de Fourier é utilizada em cada um dos segmentos e calcula-se a média dos diferentes espectros, resultando em um espectro mais suave do que aquele observado empregando o método anterior. Entretanto, a inconveniência desse método em relação ao método apresentado na seção 2.2.1 encontra-se na menor resolução espectral alcançada (JOHN L. SEMMLOW, 2014). A figura 9 ilustra o procedimento realizado pelo método Welch.

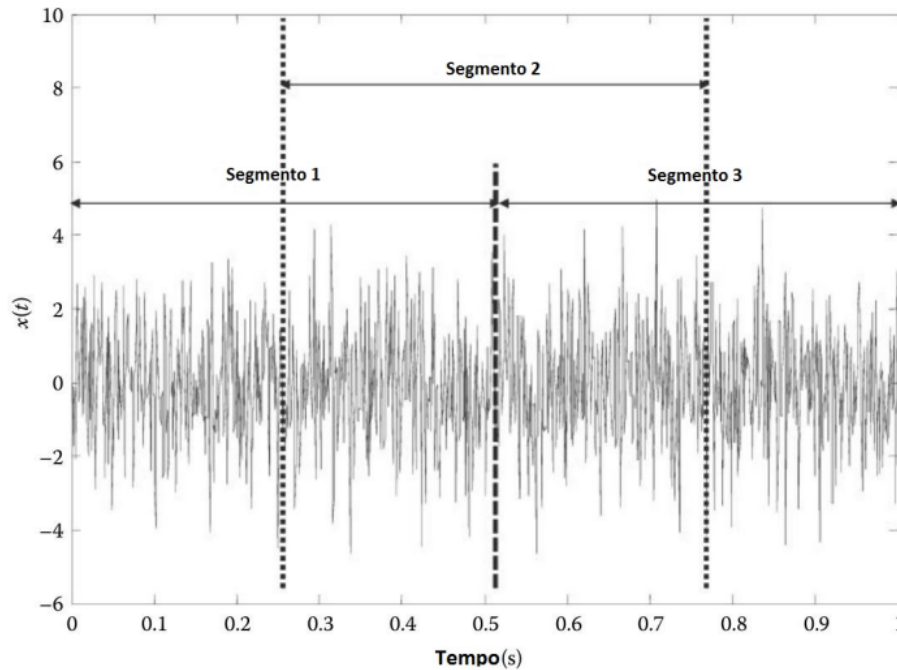


Figura 9 – Ilustração do procedimento realizado no método de Welch. O sinal é dividido em três segmentos com uma sobreposição de 50%. O espectro de potência de cada segmento é obtido e uma média dos três espectros é calculada. Adaptado de [John L. Semmlow \(2014\)](#).

2.2.4 Modelo Autoregressivo

A Transformada de Fourier não considera o fato de que o sinal usado para estimar a DEP geralmente contém ruído, incorporando as características do ruído na DEP ([JOHN L. SEMMLOW, 2014](#)). A abordagem paramétrica baseada em um modelo autoregressivo produz uma estimativa de DEP mais suave e, uma vez que ela é derivada do modelo, produz estimativas precisas mesmo quando há um pequeno número de amostras ([TASK FORCE, 1996](#)). O modelo AR pode ser representado como:

$$y[k] = - \sum_{n=1}^{Na} a_n z^{-n} y[k-n] + e[k], \quad (2.4)$$

em que y é o sinal em função do índice discreto k , $e[k]$ representa a função de ruído, z^{-1} é o operador discreto de deslocamento para trás, Na é a ordem do modelo e a_n são os coeficientes que precisam ser estimados para determinar o modelo.

O modelo AR também pode ser expresso como um filtro *all-pole* ([KITNEY et al., 1985](#)) com função de transferência:

$$H(z) = \frac{1}{1 + \sum_{n=1}^{na} a_n z^{-n}}. \quad (2.5)$$

Uma vez que os coeficientes são estimados, o modelo AR da DEP pode ser descrito como uma função dos coeficientes ou em função da função de transferência do filtro por (SILVA, 2017):

$$P[f] = \sigma^2 \cdot |H(e^{j2\pi f})|^2, \quad (2.6)$$

onde σ^2 é a variância estimada da entrada de ruído branco.

Existem vários métodos diferentes que podem ser usados para estimar os coeficientes AR, como o Yule-Walker, a covariância, a covariância modificada e os métodos de Burg. Neste estudo, a ferramenta utilizada emprega o método de Burg, que encontra os coeficientes minimizando a soma dos quadrados dos erros de previsões anteriores e posteriores, e garante a estabilidade do modelo realizando a minimização sequencialmente em relação aos coeficientes de reflexão (SILVA, 2017).

2.3 Análise no domínio do tempo

Análises espectrais da VFC são comumente empregadas como métodos não invasivos de avaliação da função autonômica cardiovascular (BENICHOU et al., 2018; PAGANI; MALFATTO et al., 1988). No entanto, essas análises fornecem informações que refletem apenas o efeito conjunto de todos os fatores que contribuem para controle da frequência cardíaca, fornecendo assim pouca informação sobre quais dos mecanismos fisiológicos subjacentes são mais afetados pela anormalidade (JO, J. A. et al., 2005).

Portanto, buscando estimar de forma mais precisa a influência de diferentes dinâmicas na VFC, Javier Antonio Jo (2002) identifica uma possível inter-relação entre IRR, VPI e PAS por meio do esquema de controle de malha fechada ilustrado na Figura 10.

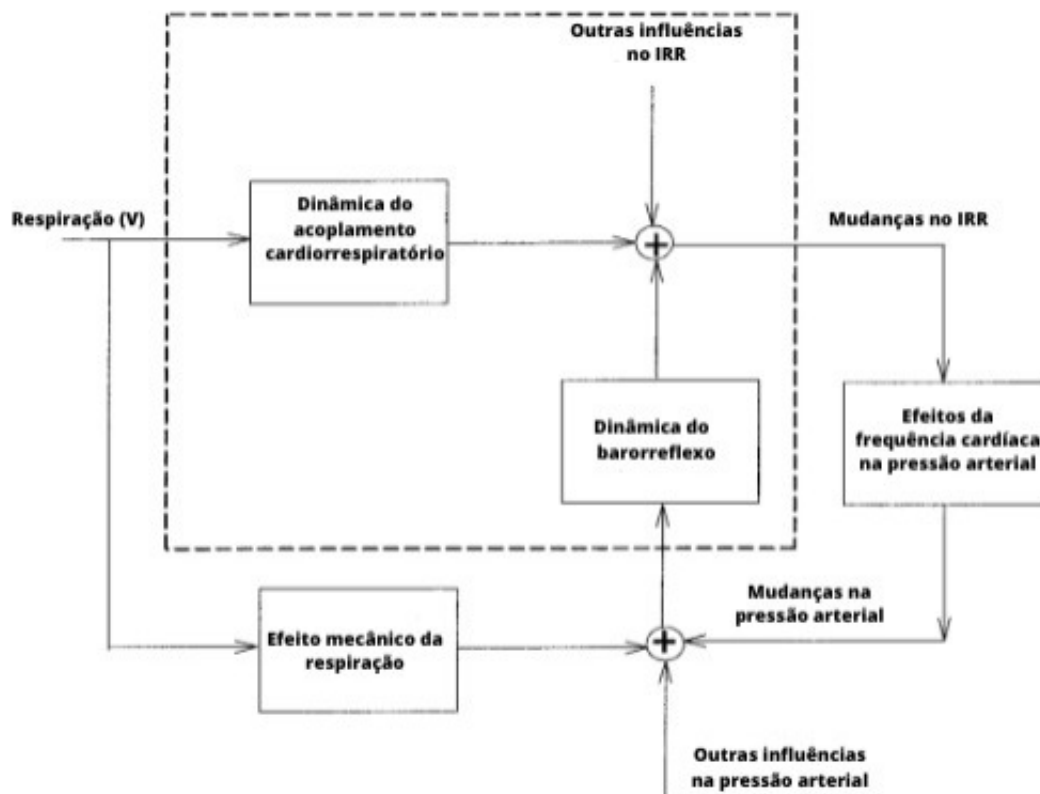


Figura 10 – Diagrama de blocos esquemático dos principais mecanismos fisiológicos que contribuem para a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial. Adaptado de (JO, J. A., 2002).

De acordo com Eckberg (1995) a respiração influencia o IRR diretamente através do acoplamento cardiorrespiratório autônomo. A respiração também afeta o IRR indiretamente por meio de alterações na pressão intratorácica, que se traduzem em alterações na PA. Essas mudanças estimulam posteriormente os barorreceptores, levando a flutuações no IRR. A natureza de circuito fechado do esquema de controle deriva do fato de que mudanças no IRR levam a mudanças no débito cardíaco que, por sua vez, influenciam a PA. Além das alterações da pressão intratorácica e alterações no débito cardíaco, as flutuações na PA também podem surgir de outras fontes de variabilidade espontânea, como variações na resistência vascular periférica impulsionadas pelo sistema simpático (JO, J. et al., 2003).

Nesse estudo somente a parte do modelo de malha fechada que considera a VFC será utilizada, ou seja, somente a área delimitada pela linha tracejada na Figura 10. As flutuações no IRR podem ser decompostas em três componentes: o primeiro decorrente do acoplamento cardiorrespiratório, o segundo da estimulação dos barorreflexos por variações na pressão arterial e o terceiro de variações espontâneas não relacionadas à respiração ou aos barorreflexos. A partir deste modelo e utilizando técnicas de identificação de sistemas, é possível estimar as funções de resposta ao impulso que caracterizam os ganhos e propriedades temporais dos mecanismos barorreflexo arterial, utilizando como entrada o sinal de PAS e saída o sinal IRR, e acoplamento cardiorrespiratório, por meio do sinal VPI como entrada

e IRR como saída. O primeiro quantifica o curso de tempo da mudança no IRR resultante de um aumento abrupto na PAS ou PAD de 1 mmHg. Por sua vez, o segundo quantifica o curso de tempo da flutuação no IRR associada a uma inspiração e expiração rápidas de 1L de ar (JO, J. et al., 2003).

É imperativo observar que o sistema em estudo opera em circuito fechado, de modo que alterações na frequência cardíaca podem afetar posteriormente a PAS por meio de alterações no débito cardíaco. Em geral, essa condição, na qual a entrada do modelo é dependente de sua saída, pode levar a estimativas errôneas dos parâmetros quando são empregadas técnicas convencionais de análise. Para contornar esse problema, restrições de “causalidade” dever ser impostas, ou seja, a saída do modelo deve ser restringida matematicamente para depender apenas de valores passados das entradas (JO, J. et al., 2003).

Como métodos de identificação de sistemas possibilitam a caracterização dessa dinâmica por meio da análise de dados de entrada e saída medidos, ajustando-os a uma representação matemática do sistema, a ação do SNA no controle da FC pode, portanto, ser descrita por meio de modelos paramétricos lineares e invariantes no tempo (JO, J. A., 2002).

Três diferentes métodos de identificação de sistemas serão utilizados para estimar o comportamento do sistema: Autoregressivo com entrada exógena (ARX), Funções de Base de Laguerre (LBF, do inglês *Laguerre Basis Functions*) e Funções de Base de Meixner (MBF, do inglês *Meixner Basis Functions*).

2.3.1 Modelo ARX

O modelo ARX assume que a(s) entrada(s) e o ruído presente no sistema são filtrados pela mesma dinâmica, o que acontece quando o ruído é introduzido em um sistema em malha fechada (SILVA, 2017). A figura 11 ilustra o modelo utilizado.

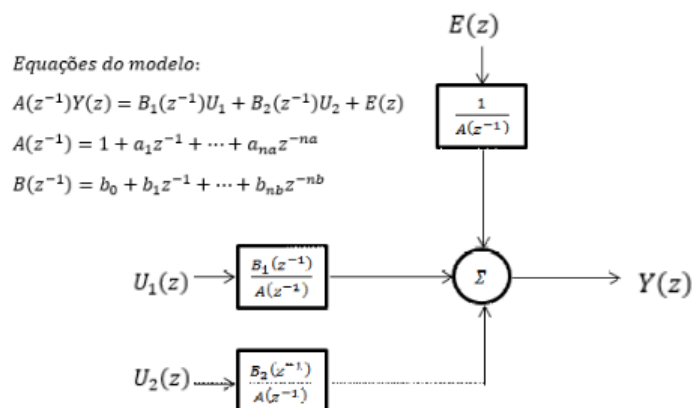


Figura 11 – Diagrama de blocos do modelo ARX. Adaptado de: Silva (2017).

No modelo apresentado na figura 11, as equações de diferença são representadas pelos polinômios A , B_1 e B_2 no domínio z e z^{-1} é a função de transferência, no domínio z ,

correspondente a um atraso unitário. As variáveis U_1 e U_2 são as entradas, enquanto E é uma componente de erro e Y é a saída. Para um modelo ARX de entrada única, a entrada U_2 e o bloco correspondente são removidos. Além disso, na e nb são as ordens dos polinômios e $a_i, i = 1, \dots, na$ e $b_j, j = 0, \dots, nb$ são os coeficientes que precisam ser estimados. Para um sistema de duas entradas, diferentes ordens podem ser selecionadas para cada entrada. Ainda é possível incluir um atraso em sistemas com entradas exógenas, permitindo a descrição das relações causais entre as variáveis, dessa maneira, em um sistema com duas entradas cada amostra de saída pode ser descrita como uma função de amostras de saída anteriores e amostras de entrada atrasadas, com nk_1 e nk_2 representando os atrasos de cada entrada e nb_1 e nb_2 suas respectivas ordens (SILVA, 2017).

2.3.2 Modelos LBF e MBF

Outra estrutura de modelo que pode ser considerada para a estimação do sistema cardiorrespiratório são os modelos de filtros de resposta ao impulso finito (FIR, do inglês *Finite Impulse Response*), caracterizados por uma fase linear, estabilidade e não-recursividade do modelo. Os modelos de filtro FIR são semelhantes ao modelo ARX quando o polinômio autoregressivo $A(z^{-1}) = 1$ (SILVA, 2017; MODELS..., 2003).

A estrutura do modelo FIR é linear em seus parâmetros, assim como a estrutura do modelo ARX, o que significa que os coeficientes podem ser estimados através de uma abordagem de mínimos quadrados. A estrutura do modelo FIR também apresenta parametrizações independentes do processo e ruído, o que não é verdade para o modelo ARX, pois o termo autoregressivo caracteriza ambas as dinâmicas. Esta propriedade elimina o viés introduzido no modelo de processo devido ao componente de ruído, mas normalmente aumenta a ordem necessária para caracterizar o dinâmica do sistema (SILVA, 2017; VAN DEN HOF; HEUBERGER; BOKOR, 1994).

O banco de filtros do modelo FIR é tipicamente da forma z^{-1} , que é um filtro de memória curta, exigindo ordens altas para descrever a dinâmica do sistema. A ordem necessária para descrever um sistema pode ser reduzida empregando um banco de filtros mais complexo, com maior memória, reduzindo a variância da estimativa (SILVA, 2017; ASYALI; JUUSOLA, 2005). A escolha de uma base de funções ortogonais (OBF, do inglês *Orthogonal Basis Functions*) como bancos de filtros fornece modelos que são robustos mesmo para ruído colorido (SILVA, 2017; NINNESS; HJALMARSSON, 2005). Esses modelos podem ser descritos genericamente por:

$$y(k) = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{n=0}^{nb_1-1} b1_n OBF_n(z) * u_1(k - i - nk_1) + \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{n=0}^{nb_2-1} b2_n OBF_n(z) * u_2(k - i - nk_2) + e(k) \quad (2.7)$$

onde OBF trata-se de uma função de base ortogonal, M é o comprimento da memória do sistema, descrevendo o comprimento da resposta ao impulso, nb_1 e nb_2 representam o número de funções de base usadas para representar os dados e OBF_n representa a n ésima ordem dessa função. A escolha de OBF's apropriadas, com morfologia compatível com a dinâmica subjacente, requer um pequeno número de funções para representar o sistema e permitir estimativas de modelo precisas a partir de um número reduzido de amostras (SILVA, 2017; ASYALI; JUUSOLA, 2005). Neste estudo dois conjuntos de funções de base ortogonal estão disponíveis, o LBF e o MBF, descritos a seguir.

O modelo LBF se comporta de maneira compatível com a resposta dos sistemas fisiológicos, oscilando com uma diminuição gradual da amplitude até estabilizar em zero (ASYALI; JUUSOLA, 2005). Um polo p que varia entre 0 e 1 define o modelo, sendo ajustado para determinar quão longa e oscilatória será a resposta à medida que se aproxima do limite máximo (BRINKER, 1995).

Enquanto o LBF inicia a partir de valores diferentes de zero, o que pode não ser ideal para sistemas fisiológicos com respostas mais lentas, o MBF introduz um parâmetro que determina o quão tarde as funções começam a flutuar, fornecendo o início lento desejado. Este parâmetro extra é chamado de ordem de generalização e , e quando seu valor é igual a zero, o modelo MBF torna-se idêntico ao LBF (SILVA, 2017; ASYALI; JUUSOLA, 2005). A figura 12 apresenta o diagrama de blocos para os modelos LBF e MBF.

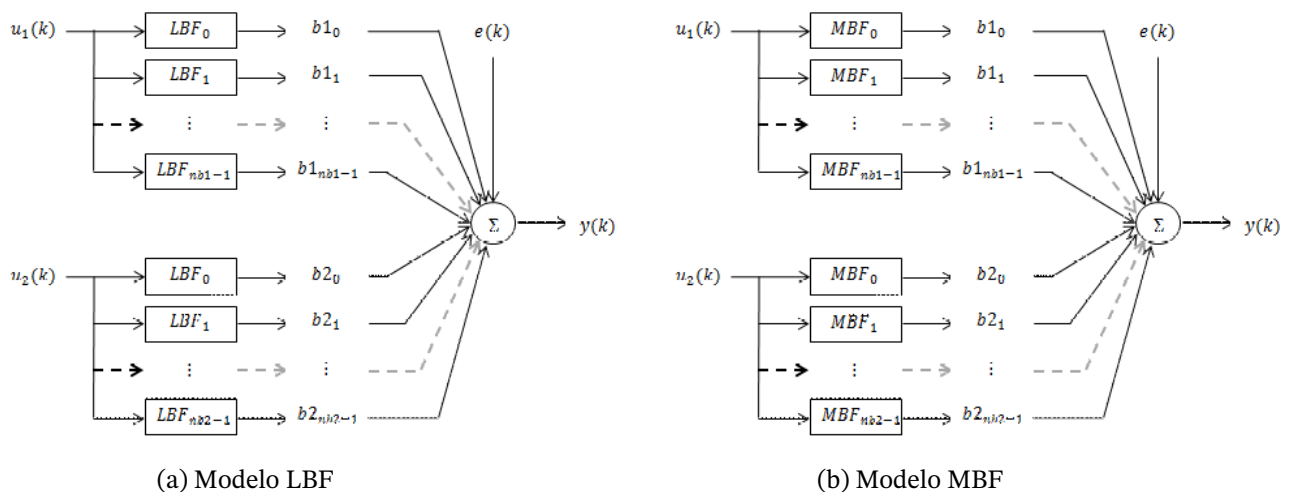


Figura 12 – Diagrama de bloco dos modelos LBF e MBF. Fonte: Silva (2017).

2.3.3 Indicadores extraídos

Após a geração da resposta ao impulso, os descritores compactos de interesse abaixo podem ser extraídos para os 3 métodos propostos (JO, J. A., 2002):

- Magnitude da Resposta ao Impulso (MRI), definida como a diferença entre os valores de máximo e de mínimo da resposta ao impulso.

- Ganho Dinâmico Absoluto (GD), definido como a média da magnitude da transformada de Fourier aplicada à resposta ao impulso na faixa de frequência entre 0,04 e 0,4 Hz. Esta faixa de frequência cobre a amplitude de comportamento dinâmico pertinente à variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial;
- Ganho Dinâmico na Baixa Frequência (GD BF), definido de maneira análoga ao Ganho Dinâmico Absoluto, porém, restrito à faixa de frequência entre 0,04 e 0,15 Hz.
- Ganho Dinâmico na Alta Frequência (GD AF), definido de maneira análoga ao Ganho Dinâmico Absoluto, porém, restrito à faixa de frequência entre 0,15 e 0,4 Hz.

A interpretação desses indicadores depende do sinal de entrada escolhido. Para entrada VPI, que representa dinâmicas mediadas em grande parte pelo controle parassimpático, os indicadores MRI e GD estão relacionados principalmente à atividade vagal (YASUMA; HAYANO, 2004; PATWARDHAN, 2006). O ganho em alta frequência (GD AF) também é comumente associado à atividade parassimpática, sendo sua redução relacionada à diminuição do tônus vagal (SILVA, 2017). O ganho em baixa frequência (GD BF), por outro lado, possui relação tanto com o ramo simpático, como com o vagal (SILVA, 2017).

O sistema que utiliza a entrada PAS, em contrapartida, está relacionado à sensibilidade do barorreflexo, mecanismo influenciado tanto pelo tônus simpático quanto pelo vagal (KHOO, 2010). Dessa forma, o indicador MRI relaciona-se com a força do mecanismo barorreceptor, portanto, um pico mais acentuado indica forte atuação do barorreflexo (JO, J. A., 2002). O GD é influenciado tanto pelo tônus vagal quanto pelo simpático (KHOO, 2010). Analisando ainda os ganhos nas bandas de baixa e alta frequência, é possível determinar que uma redução no GD BF, relacionado à disfunção na sensibilidade do barorreflexo (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019), também contribui para a diminuição recíproca da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática que acompanham o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008). O GD AF, por sua vez, está relacionado principalmente à intervenções parassimpáticas do SNA (SILVA, 2017).

3 Métodos

3.1 CRSIDLab

Ao decorrer deste capítulo serão apresentadas as etapas de pré-processamento inicial dos sinais de interesse, obtenção dos sinais de IRR, PAS e PAD, estimação dos espectros de densidade de potência dos sinais de IRR, PAS e PAD para obtenção dos índices espectrais e a estimação das respostas ao impulso pelos diferentes métodos citados anteriormente.

Todos essas etapas foram realizados por meio da ferramenta Cardiorespiratory System Identification Lab (CRSIDLab) (SILVA; OLIVEIRA, 2020), uma ferramenta de software baseada em Matlab, ambiente de computação numérica e linguagem de programação proprietária desenvolvida pela MathWorks (MATLAB, 2018), para avaliação multivariada do SNA por meio da análise espectral e identificação do sistema cardiorrespiratório. Com base em uma interface gráfica de usuário, o CRSIDLab fornece um conjunto completo de ferramentas, incluindo pré-processamento de dados cardiorrespiratórios (eletrocardiograma, pressão arterial contínua, fluxo de ar e volume pulmonar instantâneo), estimativa de densidade espectral de potência e identificação de modelo de sistema cardiorrespiratório multivariável (SILVA; OLIVEIRA, 2020). A figura 13 apresenta a página inicial da ferramenta:

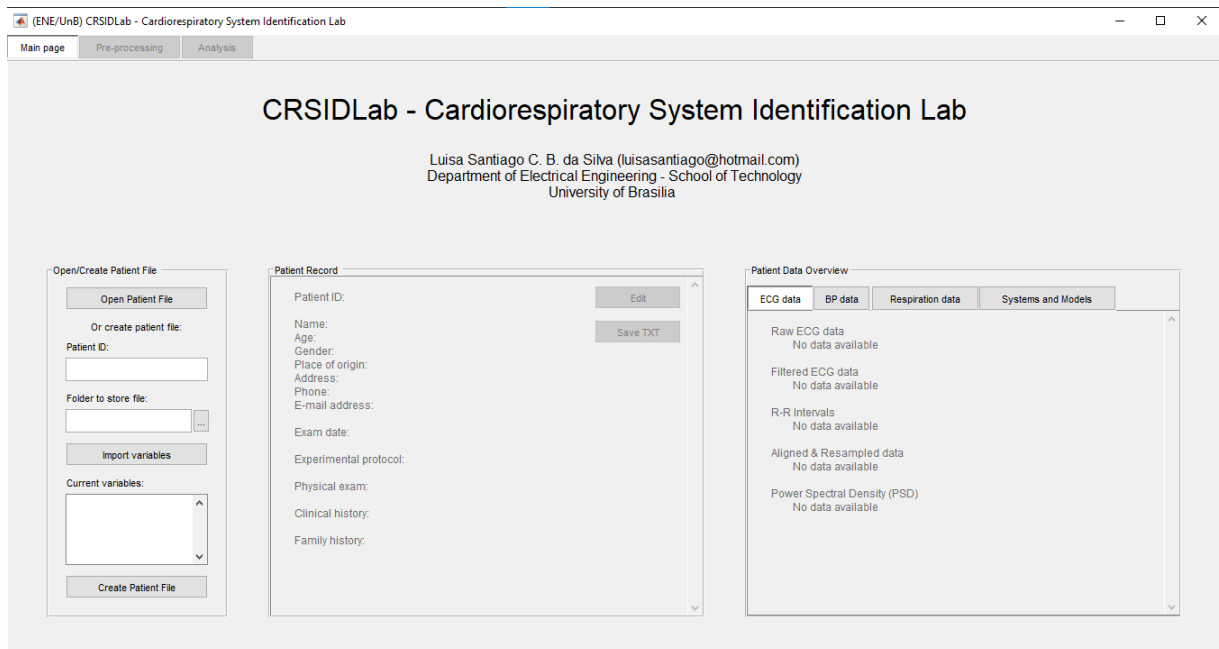


Figura 13 – Página inicial da ferramenta CRSIDLab.

A última versão disponível da ferramenta conta com diversas abas, entre elas:

1. Página Principal

Responsável pela criação de um objeto "Paciente", uma estrutura que recebe os dados brutos dos sinais de interesse e guarda todas as análises realizadas sobre eles.

2. Pré-processamento

Contém todas as subseções necessárias para adequar os sinais ao formato adequado para análise, incluindo:

- a) Filtragem de ECG e Pressão Arterial (PA);
- b) Extração de variáveis de ECG/PA;
- c) Pré-processamento de sinais de respiração;
- d) Alinhamento e Reamostragem dos dados.

3. Análise

a) Densidade Espectral de Potência (DEP)

3 métodos estão disponíveis para a obtenção da DEP dos sinais desejados:

- Método de Fourier;
- Método de Welch;
- Modelo AR.

b) Identificação de Sistemas

– Criação de novo sistema:

Escolha de entradas e saída do sistema, aplicação de filtros e detrend, caso necessário;

– Modelo de sistema:

Estimação, validação e resposta ao impulso do sistema criado. 3 modelos para estimação estão disponíveis nessa seção: ARX, LBF e MBF.

3.2 Base de Dados

Foi utilizada a base de dados *Cerebral Vasoregulation in Diabetes* com origem em (NOVAK et al., 2006), obtida no site da Physionet (GOLDBERGER et al., 2000). A base apresenta registros para diferentes testes aplicados em dois diferentes grupos, o primeiro deles composto por sujeitos com diabetes mellitus tipo 2 (grupo DM2) e o segundo por sujeitos sem diabetes (grupo controle), com idade entre 55 e 75 anos. Cada registro contém medições de sinais como ECG, pressão arterial, Doppler Transcraniano da artéria cerebral média e artéria braquial, entre outros.

Dentre os testes disponibilizados nesta base, este estudo foca nos dados do teste *Sit-to-stand*, mais especificamente nas informações provenientes apenas dos sinais de ECG,

pressão arterial e respiração. O teste foi aplicado em 31 sujeitos, 17 do grupo controle e 14 do grupo diabético e divide-se em 4 etapas. A 1^o etapa consiste em instruir o paciente a se manter sentado com as pernas elevadas durante 5 minutos. Em seguida, na 2^o etapa, o paciente é instruído a levantar-se por 3 minutos mantendo os olhos abertos. Na 3^o etapa o mesmo procedimento aplicado na 1^o etapa é realizado, mas agora mantendo o paciente com seus olhos fechados. Finalmente a 4^o etapa é análoga a 2^o etapa, porém, com o paciente mantendo seus olhos fechados. Essas 4 etapas acontecem em sequência, totalizando cerca de 16 minutos contínuos de aquisição para cada um dos sinais. Entretanto, no presente trabalho as análises serão concentradas apenas nos 5 primeiros minutos em que o paciente permanece sentado de olhos abertos.

Os três sinais de interesse foram digitalizados e amostrados a uma taxa de 1000 Hz. O sinal de ECG foi medido em mV, o de pressão arterial em mmHg e o de respiração em ml/s.

3.2.1 Janela de tempo escolhida para análise

A seleção da janela ou período considerado para a análise dos sinais é extremamente necessária para garantir a qualidade desejada. [Catai et al. \(2020\)](#) afirma que deve ser dada uma atenção especial à qualidade da série IRR usada na análise da VFC, portanto, como as séries temporais IRR devem ser suficientes para análise, precisam ser preferencialmente estacionárias e também de boa qualidade, ou seja, não apresentar arritmias, batimentos ectópicos e artefatos ou ruídos que possam afetar a análise.

Dessa forma, dentre os 5 minutos de interesse disponíveis, a partir de uma detalhada inspeção visual, definiu-se uma janela de 4 minutos de duração (240 segundos), com mesmo instante de início e fim para cada um dos sinais. Esse período foi escolhido com intuito de evitar trechos contendo anormalidades que possam interferir na qualidade da análise, incluindo calibração dos equipamentos de medição, perda de sinal e batimentos ectópicos, eventos observados em alguns sujeitos nesta base, como exemplificado nas figuras 14, 15 e 16, respectivamente. A escolha de uma janela de 4 minutos, apesar de atípica, sendo a mais comumente utilizada a de 5 minutos ([TASK FORCE, 1996](#)), baseia-se na afirmação de [Li, Rüdiger e Ziemssen \(2019\)](#) de que a maioria dos estudos usando análise do espectro da VFC via transformada rápida de Fourier ou métodos autorregressivos trabalham em segmentos de ECG de 2 a 5 minutos e na de [Shaffer e Ginsberg \(2017\)](#) de que o período mínimo de gravação para obtenção dos índices de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF), índices de maior interesse neste estudo, seriam de 1 minuto e 2 minutos, respectivamente. Logo, a escolha de uma janela desse tamanho seria uma escolha razoável e que não afetaria a qualidade dos resultados obtidos na análise dos indicadores.

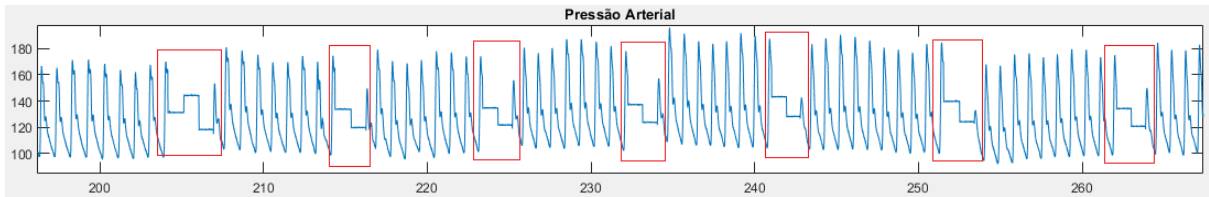


Figura 14 – Exemplo de múltiplas calibrações de equipamento no sinal de pressão arterial em destaque - paciente s0170DC.

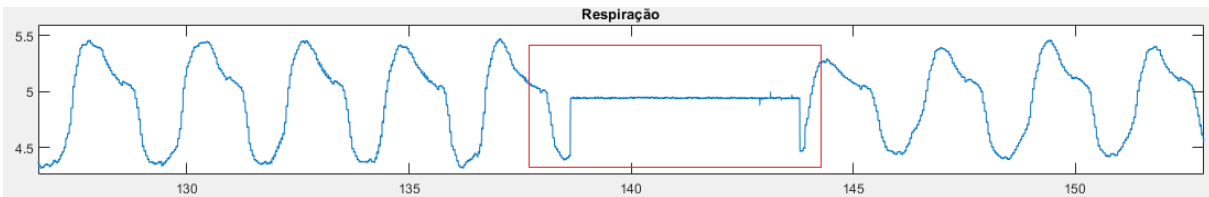


Figura 15 – Exemplo de perda de sinal de respiração em destaque - paciente s0099DC.

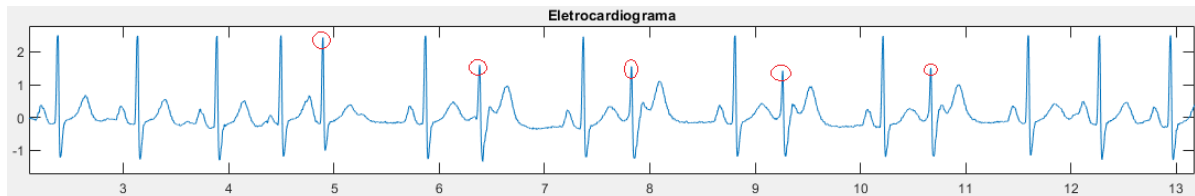


Figura 16 – Exemplo de ECG com vários ectópicos em destaque - paciente s0078DC.

3.2.2 Sinais válidos e descartes

A partir da janela escolhida e para manter a qualidade da análise, fez-se necessário descartar certos sinais que não satisfazem os requisitos durante, no mínimo, 4 minutos contínuos. Os sinais descartados apresentam calibrações de equipamentos, perdas de sinal ou batimentos ectópicos em elevada quantidade ou em momentos que não permitam um recorte de 4 minutos do sinal, como exemplificado nas figuras 14, 15 e 16, apresentadas anteriormente. A partir dessa lógica, foram descartados da análise os sinais de ECG que possuíam uma excessiva quantidade de batimentos ectópicos (sujeitos s0078DC e s0127DC), os sinais de pressão arterial devido à presença de calibrações de equipamentos (sujeitos s0030DC, s0078DC, s0125DC, s0168DC e s0170DC) e os sinais de respiração devido a perda do sinal (sujeitos s0063DC, s0070DC, s0076DC, s0082DC, s0085DC, s0091DC, s0099DC, s0103DC, s0108DC, s0109DC, s0127DC, s0168DC, s0170DC, s0078DC e s0198DC).

Essa necessidade de descartar certos sinais faz com que seja preciso segmentar as análises realizadas. Portanto, durante a análise no domínio da frequência, serão obtidos indicadores espectrais primeiramente para os sujeitos com sinal de ECG válido (29, 14 do grupo controle e 15 diabéticos) e, em seguida, para sujeitos com sinal de pressão arterial válido (26, 13 do grupo controle e 13 diabéticos).

Já os indicadores relacionados à análise no domínio do tempo serão adquiridos

inicialmente para os sujeitos que possuam pares de variáveis viáveis, ou seja, serão estimados para os sujeitos com ao menos os sinais de ECG e pressão arterial disponíveis (25, 12 do grupo controle e 13 diabéticos) e com sinais de ECG e respiração disponíveis (16, 9 do grupo controle e 7 diabéticos). Finalmente, os indicadores serão estimados para os sujeitos com os 3 sinais válidos (14, 7 do grupo controle e 7 diabéticos).

As tabelas 1 e 2 apresentam um resumo da quantidade de sujeitos para cada uma das análises realizadas.

Análise espectral		
Sinais	ECG	PA
Controle	14	13
DM2	15	13
Total	29	26

Tabela 1 – Número de sujeitos com sinais válidos para análise espectral.

Análise temporal			
Sinais	ECG e PA	ECG e respiração	ECG, PA e respiração
Controle	12	9	7
DM2	13	7	7
Total	25	16	14

Tabela 2 – Número de sujeitos com combinação de sinais válidos para análise temporal.

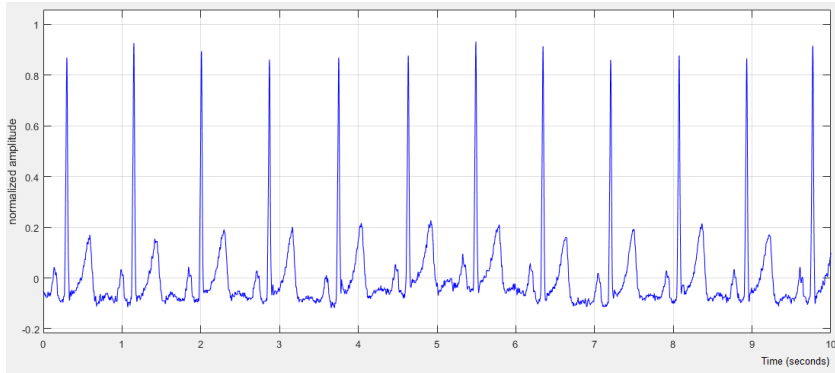
3.3 Pré-processamento dos sinais

Esta etapa engloba todos os passos necessários para transformar os dados brutos de tal forma que estejam no formato e qualidade esperados para análise.

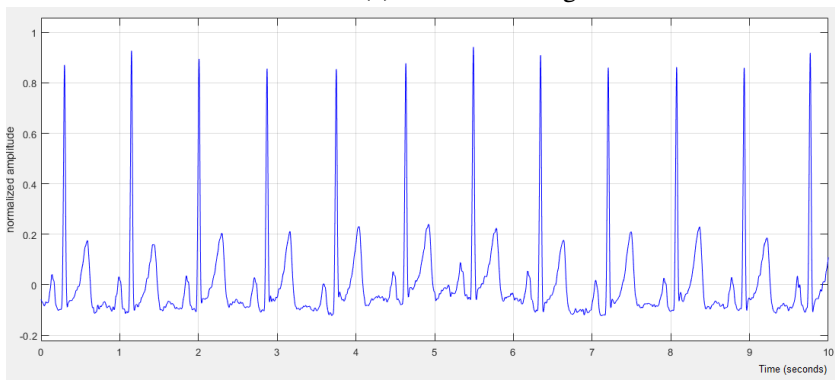
3.3.1 Filtragem dos sinais ECG/PA

Os ruídos que podem afetar a extração dos indicadores desejados devem ser removidos. Entretanto [Nayak, Soni e Bansal \(2012\)](#) afirmam que a filtragem do ECG é contextual e deve ser realizada apenas quando a informação desejada permanece ambígua. Dessa maneira, optou-se por aplicar os filtros digitais presentes no CRSIDLab somente quando detectada uma clara alteração do sinal devido a essas interferências.

Portanto, utilizou-se apenas o filtro passa baixas de 35 Hz quando detectados possíveis ruídos musculares no sinal de ECG, como indica ([CARVALHO, 2001](#)). O mesmo filtro foi utilizado no sinal de pressão arterial, de forma a evitar possíveis erros na detecção do instante e na amplitude da pressão sistólica. As figuras 17 e 18 ilustram o comportamento dos sinais de ECG e PA, respectivamente, antes e depois da filtragem.

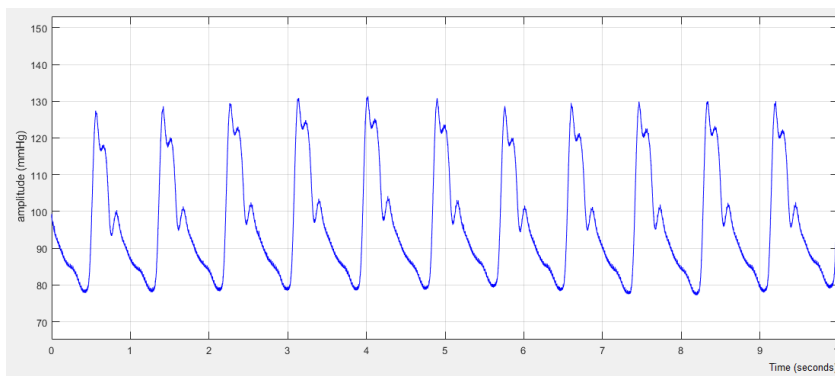


(a) ECG sem filtragem.

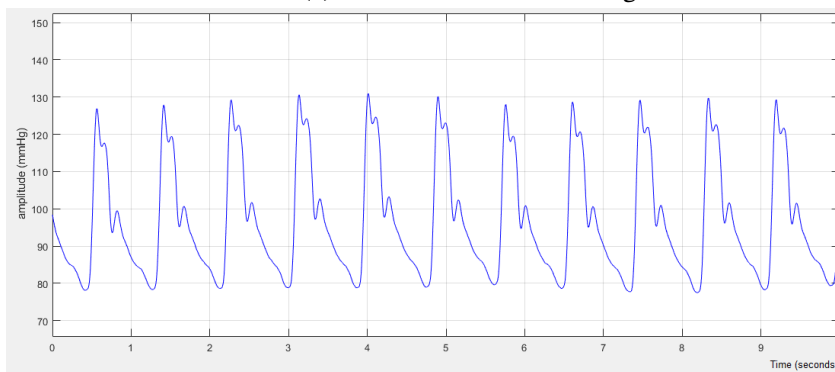


(b) ECG com filtragem.

Figura 17 – Exemplo de filtragem ECG - paciente s0073DC.



(a) Pressão arterial sem filtragem.



(b) Pressão arterial com filtragem.

Figura 18 – Exemplo de filtragem PA - paciente s0073DC.

Para o sinal de respiração, quando disponível, não foi necessário o uso de nenhum tipo de filtro.

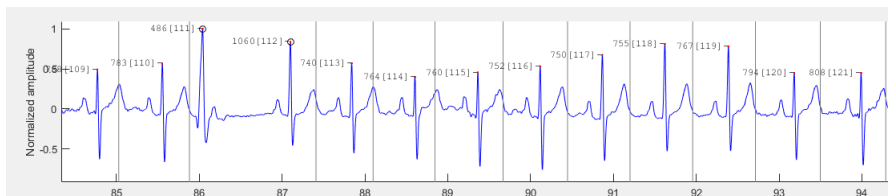
3.3.2 Extração das variáveis do ECG/PA

Para identificar os picos R do sinal de ECG utilizou-se o algoritmo de detecção baseado no algoritmo desenvolvido por [Pan e Tompkins \(1985\)](#) disponível no CRSIDLab.

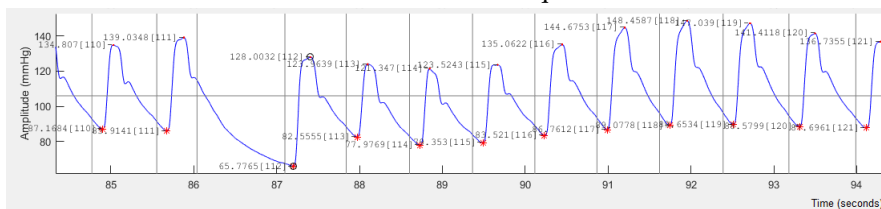
Os pontos de máximo e mínimo da pressão arterial, para cada batimento, conforme já explicado na seção [2.1.4.2](#), correspondem a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), respectivamente. Os pontos correspondentes a PAS e PAD foram localizados a partir da marcação dos picos R do ECG, já que, devido à conexão entre os sinais de ECG e pressão arterial, é possível encontrar os valores máximo e mínimo de pressão relativos a cada pico R ([SILVA, 2017](#)).

Em seguida, realizou-se uma nova inspeção visual para garantir que todos os picos R tenham sido devidamente marcados e detectar batimentos ectópicos, caso existam, para que sejam posteriormente removidos. Os pontos de PAS e PAD correspondentes ao batimento ectópicos também devem ser devidamente marcados.

A figura [19a](#) apresenta um sinal de ECG com os respectivos picos R e batimentos ectópicos marcados, já a figura [19b](#) mostra um sinal de PA e os pontos marcados de pressão sistólica (representados por um ponto) e diastólica (representados por um asterisco), assim como os pontos destacados correspondentes ao batimento ectópico e sua respectiva pausa compensatória.



(a) Sinal de ECG com picos R marcados (.), batimento ectópico e pausa compensatória em destaque.



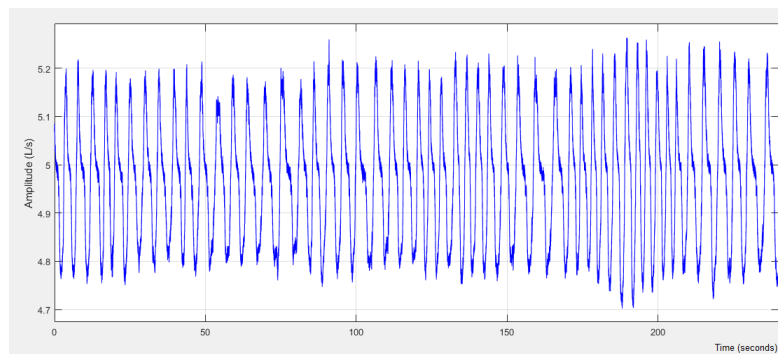
(b) Sinal de pressão arterial com pontos de PAS (.) e PAD (*) marcados. Pontos correspondentes ao batimento ectópico e a pausa compensatória estão em destaque.

Figura 19 – Exemplo de extração das variáveis do ECG/PA - paciente S0044DC.

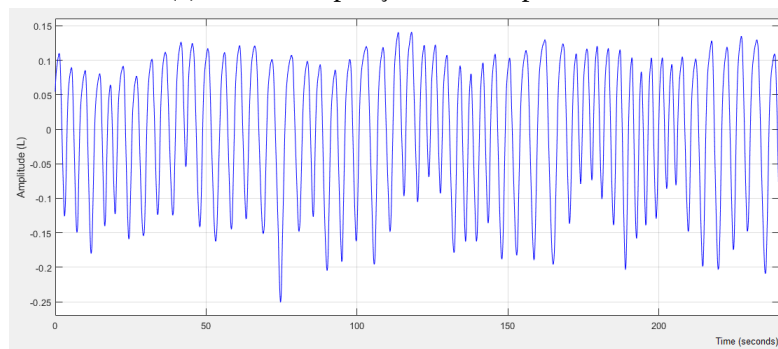
3.3.3 Processamento do sinal de respiração

Silva (2017) afirmam que, caso o sinal da respiração tenha sido provido na forma de fluxo de ar (L/s ou mL/s), como acontece na base de dados utilizada, o primeiro passo deve ser converter esse sinal para volume pulmonar instantâneo (VPI), em litros. Dessa maneira, é feita uma integração do sinal para obter o VPI. Todavia, a integração adiciona uma tendência estacionária lenta ao resultado que foi retirada por meio do uso de um *detrend* polinomial de 5º ordem, como feito em Belozeroff, Berry e Khoo (2003).

A figura 20a apresenta o sinal de respiração antes do processamento, enquanto a figura 20b após o procedimento, já na forma de VPI.



(a) Sinal de respiração antes do processamento.



(b) Sinal de respiração após o processamento, formato VPI.

Figura 20 – Exemplo de processamento do sinal de respiração - paciente S0044DC.

3.3.4 Alinhamento e reamostragem

Antes de realizar o alinhamento e reamostragem dos sinais, é necessário tratar os batimentos ectópicos marcados na etapa anterior. Dessa forma escolheu-se por removê-los e interpolá-los para que não houvesse diminuição no número de amostras, como indica Peltola (2012).

As séries temporais de IRR, PAS e PAD são pontos extraídos do ECG e PA, registros estes que são amostrados de forma desigual, pois ocorrem em uma base variável de batimento a batimento. Como o IRR só é indicado no instante do pico R que encerra o intervalo, as primeiras PAS e PAD disponíveis sempre ocorrem antes da primeira amostra de IRR. O sinal VPI, por outro lado, é amostrado uniformemente em uma alta frequência, portanto, sua

primeira amostra está disponível antes e sua última amostra após qualquer um dos outros dados (SILVA, 2017).

A análise espectral requer que os dados estejam uniformemente amostrados. Por outro lado, a análise temporal exige ainda que as amostras estejam alinhadas, ou seja, que existam amostras de cada série (entrada(s) e saída) nos mesmos instantes de tempo (SILVA, 2017; CLIFFORD, 2002). Portanto, para que as análises sejam realizadas corretamente é necessário amostrar esses sinais em uma taxa constante e garantir seu alinhamento.

De acordo com Dilbag Singh e Kumar (2013), a reamostragem por meio do método de interpolação de Berger (BERGER et al., 1986) produz a melhor resposta em relação à reprodução dos picos, resolução espectral e suavidade do espectro, quando comparado aos métodos da interpolação linear e cúbica. A frequência de reamostragem escolhida foi de 4 Hz, essa decisão dá-se a partir do conhecimento de que a maior frequência cardíaca encontrada no sinal IRR dos pacientes encontrava-se próximo a faixa de 1,5Hz. Portanto, essa escolha respeita o critério de Nyquist, que determina que a frequência de amostragem do sinal deve ser pelo menos o dobro da maior frequência presente no sinal (TASK FORCE, 1996), assim como o conhecimento de que esta costuma ser a taxa comumente usada para calcular os parâmetros do domínio espectral (CHEN; HU; LIN, 2018). Já para tratar das lacunas presentes nas bordas do sinal, escolheu-se replicar os valores da primeira e última amostra do sinal, opção "*Constant padding (border values)*" no CRSIDLab, presumindo-se que os dados que encontravam-se no exterior da borda possuem valores próximos aos valores limítrofes.

Dessa maneira, obtêm-se os sinais de IRR, PAS, PAD e VPI, quando disponíveis, temporalmente alinhados e amostrados a uma taxa uniforme.

3.4 Análise dos sinais

3.4.1 Domínio da frequência

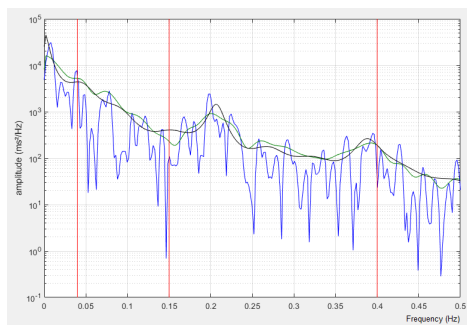
Nesta etapa, os sinais IRR, PAS e PAD interpolados, reamostrados e disponibilizados nos mesmos instantes de tempo foram utilizados para análise no domínio da frequência com base na DEP. A DEP do sinal IRR fornece informações acerca da VFC, como já mencionado anteriormente, enquanto as dos sinais de PAS e PAD fornecem sobre a VPA. Utilizou-se os três métodos (*Fast Fourier Transform* (FFT), Welch e Autoregressivo (AR)) disponíveis na ferramenta CRSIDLab para estimar a DEP de cada um dos sinais.

Inicialmente deve-se selecionar o número de pontos utilizados pela transformada discreta de Fourier. Como indicado por John L. Semmlow (2014), um número de pontos que seja potência de 2 confere maior eficiência computacional aos métodos. Partindo dessa informação verificou-se empiricamente que um total de 2048 pontos resultava em uma resolução espectral apropriada para os propósitos deste estudo. Em seguida, escolheu-se o

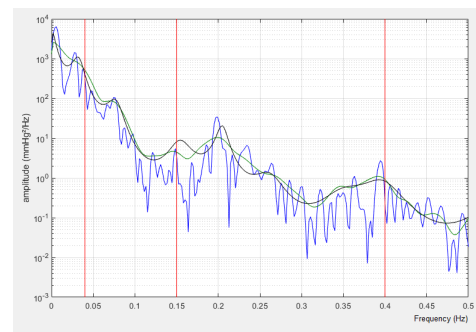
janelamento Hanning, baseado em sua capacidade de proporcionar uma estimativa espectral mais suavizada com picos claramente delineados em bandas de baixa e alta frequência (SINGH, D.; VINOD et al., 2004).

Para o método Welch ainda faz-se necessário determinar o tamanho dos segmentos e a porcentagem de sobreposição. Neste caso, optou-se por segmentos de 256 amostras com uma sobreposição de 50%, como feito por Dilbag Singh, Vinod et al. (2004). Já para o método AR é preciso determinar a ordem do modelo utilizado, Mcgrogan et al. (2002) indica que deve ser escolhida uma ordem maior que 16 para análise espectral de pequenos segmentos, dessa maneira, a partir de inspeção visual, buscando algo graficamente entre os métodos FFT e Welch, foi escolhida a ordem 70 para este método.

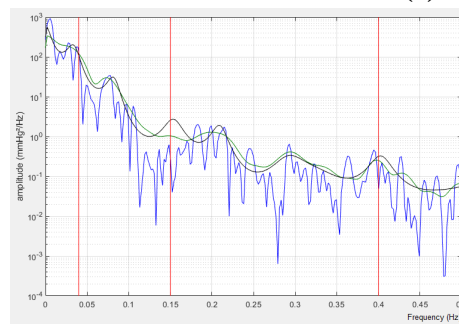
A figura 21 mostra um exemplo do gráfico obtido para estimação dos espectros dos sinais de IRR, PAS e PAD utilizando os 3 métodos disponíveis. Em todas as subfiguras, o gráfico em azul corresponde ao espectro de potência obtido a partir da transformada discreta de Fourier, o gráfico em verde corresponde ao espectro de potência estimado a partir do método de Welch e o gráfico em preto ao espectro de potência estimado pelo modelo AR. Os valores das áreas absolutas sob a curva para os 3 espectros no intervalo de BF, entre 0,04 e 0,15 Hz, e AF, entre 0,15 e 0,4 Hz, foram calculados, assim como a razão entre BF/AF. Estes índices serão de posterior interesse na seção 4.1.



(a) Gráfico da DEP para o sinal IRR.



(b) Gráfico da DEP para o sinal PAS.



(c) Gráfico da DEP para o sinal PAD.

Figura 21 – Exemplo de estimação da DEP - paciente s0073DC. Método FFT (azul), Welch (verde) e AR (preto).

3.4.2 Domínio do tempo

Nesta etapa deseja-se inicialmente estimar e validar um sistema com uma ou duas entradas e uma saída, previamente estabelecidas, a partir de 3 diferentes métodos de identificação disponíveis: Autoregressivo Exógeno (ARX), Funções de Base de Laguerre (LBF, do inglês *Laguerre Basis Functions*) e Funções de Base de Meixner (MBF, do inglês *Meixner Basis Functions*). Identificado o sistema, sua resposta ao impulso deve ser calculada para obter indicadores temporais necessários para análise.

Definiu-se para a estimação do modelo a utilização de 80% dos dados (192 segundos) e os outros 20% (48 segundos) foram utilizados para validação do mesmo.

Para o grupo com três sinais foram considerados como entrada os sinais de PAS e VPI e saída o sinal de IRR. Como indicado por [Javier Antonio Jo \(2002\)](#), essa escolha de entradas e saída permite que a análise de resposta ao impulso isole os efeitos diretos dos efeitos indiretos da respiração, permitindo também que a influência do barorreflexo seja caracterizada pela resposta ao impulso relacionada ao componente do sinal PAS, assim como o comportamento do acoplamento cardiorrespiratório seja caracterizado pela resposta relacionada a componente do sinal VPI.

Para todos os sujeitos que possuíam sinais de ECG e PA válidos foi possível determinar a resposta ao impulso do sistema que caracteriza a influência do barorreflexo, considerando-se como entrada o sinal de PAS e como saída o sinal de IRR. Para todos os sujeitos que possuíam sinais de ECG e respiração válidos, foi possível estimar a resposta ao impulso relacionada ao acoplamento cardiorrespiratório, considerando como entrada o sinal de VPI e como saída o sinal de IRR.

Entretanto, antes de qualquer estimação, duas etapas devem ser seguidas para todos os sujeitos, assim como feito em [Silva \(2017\)](#). Primeiramente, para garantir a estacionaridade dos sinais utilizou-se um polinômio de 5º grau para eliminar tendências não estacionárias lentas. Em seguida, foi utilizado um filtro Kaiser passa-baixas com frequência de corte em 0,5 Hz para evitar aliasing, devido aos sinais de interesse encontrarem-se em uma faixa de frequência abaixo de 0,4 Hz.

É necessário ainda escolher as ordens do polinômio n_{b1} e n_{b2} relacionadas às entradas PAS e VPI (quando existirem), respectivamente. Ainda, deve-se selecionar os atrasos n_{k1} e n_{k2} vinculados aos polinômios de ordem n_{b1} e n_{b2} , respectivamente. Definiu-se n_{b1} e n_{b2} entre 1 e 12 e, n_{k1} entre 2 e 12 e n_{k2} entre -8 e 8.

A escolha do atraso n_{k1} entre 2 e 12 para o PAS como entrada dá-se devido a necessidade de impor limites de causalidade entre entrada e saída, como citado anteriormente. Como o sinal foi reamostrado a uma taxa de 4 Hz, cada amostra corresponde a 0,25 segundos, dessa maneira impor um valor de n_{k1} de no mínimo 2 trata-se de uma tentativa de fornecer um atraso de ao menos 0,5 segundos entre os sinais de PAS e IRR, como indicado por [Javier Antonio Jo \(2002\)](#). Já para a entrada VPI a escolha de n_{k2} entre -8 e 8 permite um avanço do sinal de IRR em relação ao sinal de VPI, já que espera-se um acoplamento de

nível de controle entre essas variáveis, onde o IRR responde a intenção da respiração em vez da própria respiração (SILVA, 2017).

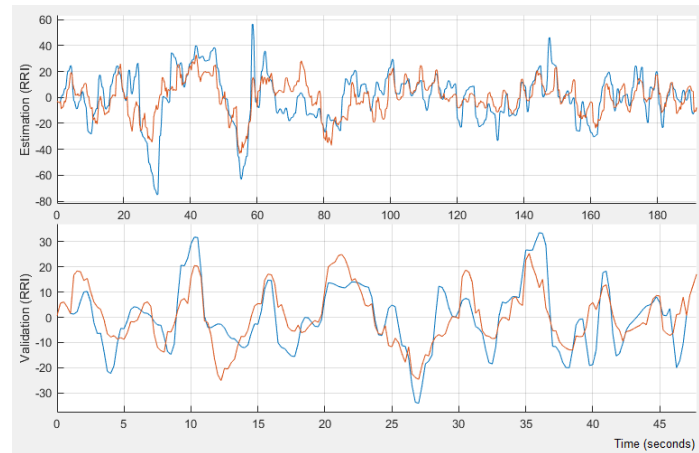
O modelo ARX ainda exige que seja escolhido a ordem n_a relacionada ao polinômio A, como apresentado na seção 2.3.1. Escolheu-se por manter $n_a = 0$ para todos os sujeitos, de tal forma que o modelo ARX tenha características semelhantes aos modelos de filtro FIR, como os modelos LBF e MBF.

O critério escolhido para seleção da ordem ótima do modelo para os três métodos disponíveis foi o MDL (do inglês, *Minimum Description Length*), como utilizado em outros estudos nesta área por fornecer a descrição mais curta dos dados, minimizando o número de parâmetros e variância residual (JO, J. A., 2002; SILVA, 2017).

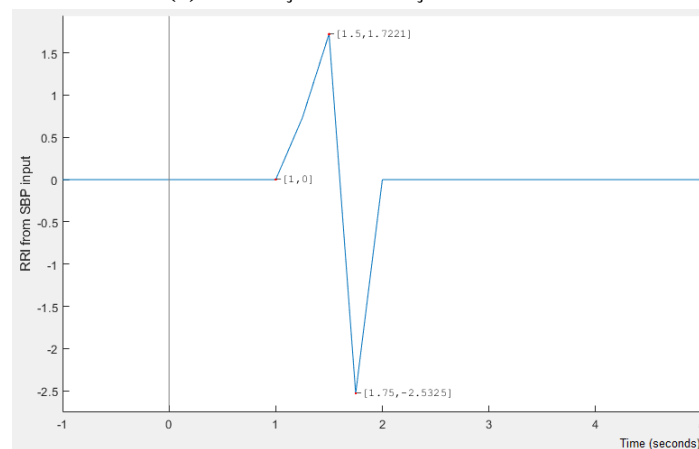
Para os modelos LBF e MBF, o comprimento e o polo da memória do sistema podem ser selecionados e uma faixa de número de funções de base pode ser definida. O polo deve ser selecionado de modo que a função de base de maior ordem se aproxime de zero próximo ao comprimento da memória (MARMARELIS, 1993). Assim como feito em Silva (2017), optou-se por um comprimento de memória de 140, uma faixa de 12 funções de base para cada um dos modelos e polo em 0,76. O modelo MBF ainda exige que seja determinado uma ordem de generalização máxima, definida como 5 neste caso, assim como feito por Silva (2017).

É importante salientar também que devido à necessidade de impor um atraso de ao menos 0,5 segundos entre o sinal PAS e IRR escolheu-se não utilizar o método ARX para pacientes com 3 sinais, já que o sistema não convergia para n_{k1} entre 2 e 12.

A figura 22a apresenta a estimação (gráfico da parte superior) e da validação (gráfico da parte inferior) do sistema utilizando modelo ARX com PAS de entrada e IRR de saída para o paciente s0131DC. Já a figura 22b apresenta a resposta ao impulso para este mesmo sistema e paciente.



(a) Estimação e validação do modelo.



(b) Resposta ao impulso.

Figura 22 – Exemplo de identificação e resposta ao impulso do sistema por modelo ARX com entrada PAS e saída IRR - paciente s0131DC.

Identificado o sistema e estimado sua resposta ao impulso, os indicadores temporais destacados na seção 2.3 são calculados e registrados.

3.5 Análise estatística

Para verificar os efeitos da presença do diabetes nos indicadores obtidos na análise no domínio da frequência e no domínio do tempo, realizou-se uma análise de variância dos resultados observados.

Inicialmente foi necessário verificar a normalidade da distribuição da amostra investigada. Dessa maneira, a normalidade da distribuição de cada um dos indicadores obtidos foi analisada por meio do teste de *Shapiro Wilk*, indicado por mostrar-se como o mais robusto para pequenas amostras (MENDES; PALA, 2003). Caso a amostra apresentasse distribuição normal, a análise de variância, conhecida como *one-way analysis of variance*, ou simplesmente, *one way ANOVA*, era aplicada. No entanto, caso os dados não apresentassem uma distribuição normal, utilizou-se uma transformada logarítmica de base 10 para normalizá-los

(KEENE, 1995) e, caso obtido sucesso, o teste *one way* ANOVA era nesse momento aplicado. Finalmente, em última instância, caso a amostra apresentasse distribuição não normal e não fosse possível normalizá-la por meio da transformação, aplicava-se o teste ANOVA *on ranks*, não paramétrico, que se fundamenta na mesma premissa do teste *one way* ANOVA e, por ser um teste não paramétrico, é recomendado para amostras que não apresentam normalidade. A análise de variância, tanto pelo teste *one way* ANOVA quanto pelo ANOVA *on ranks*, retorna um nível descritivo ou probabilidade de significância conhecido como valor-p.

O valor-p pode ser definido como a probabilidade de se observar um valor da estatística de teste maior ou igual ao encontrado em uma amostra, sob a hipótese nula (em nosso caso, hipótese de que não há diferença estatística entre os grupos). Normalmente, o valor de corte para dispensar a hipótese nula é de 0,05, ou seja, quando inexistente diferença, um valor tão crítico para a estatística de teste é provável em menos de 5% das vezes (FERREIRA; PATINO, 2015).

Portanto, um valor-p $< 0,05$ indica que a diferença entre as médias do grupo controle e do grupo diabético para os indicadores obtidos não é proveniente apenas de variações aleatórias entre as amostras, mas que essas médias realmente se diferem, indicando que há possível influência da doença no SNA.

4 Resultados e discussão

Nesse capítulo são apresentados os resultados estatísticos obtidos para os índices espectrais calculados a partir da DEP e para os índices temporais determinados por meio de técnicas de identificação de sistemas. A partir destes resultados são apresentadas discussões sobre a possível alteração no SNA devido à presença do diabetes.

4.1 Índices espectrais

A obtenção dos índices espectrais foi realizada conforme descrito na seção 3.4.1, primeiramente no grupo com sinal de ECG válido e, em seguida, no grupo com sinal de PA válido.

4.1.1 Grupo com sinal de ECG válido

A partir do sinal ECG do grupo formado por 29 sujeitos, sendo 14 do grupo controle e 15 do grupo DM2, realizou-se a análise espectral do sinal IRR, relacionado à VFC.

Os resultados obtidos apresentados na Tabela 3, no formato média \pm desvio padrão, permitem observar que existe uma tendência de redução dos índices para todos os sinais em todos os métodos propostos. Entretanto, somente o indicador BF utilizando o método FFT apresentou redução significativa (valor-p < 0,05).

Variável	Método	Índice Espectral	Grupo		Valor-p
			Controle	DM2	
IRR	FFT	BF	2,342 ± 0,512	1,922 ± 0,561	0,044*
		AF	1,989 ± 0,563	1,794 ± 0,67	0,401
		BF/AF	0,353 ± 0,481	0,128 ± 0,471	0,215
	Welch	BF	2,352 ± 0,494	1,99 ± 0,587	0,083
		AF	1,966 ± 0,573	1,807 ± 0,668	0,495
		BF/AF	0,385 ± 0,428	0,183 ± 0,429	0,216
	AR	BF	2,339 ± 0,475	1,979 ± 0,589	0,08
		AF	1,956 ± 0,567	1,794 ± 0,669	0,485
		BF/AF	0,383 ± 0,433	0,185 ± 0,429	0,229

* Resultado estatisticamente significativo (valor-p < 0,05). Indica que a diferença entre as médias dos grupos não é proveniente apenas de variações aleatórias entre as amostras, apontando influência da doença no SNA.

Tabela 3 – Resultados e relação dos índices espectrais entre grupo controle (15 sujeitos) e DM2 (14 sujeitos) para sinal IRR. Resultado relacionado ao índice BF possui interpretação controversa, sendo associado tanto à atividade simpática somente quanto a uma combinação das atividades parassimpática e simpática (JO, J. et al., 2003).

Apesar do resultado significativo na região de BF do sinal IRR para o método FFT, permitindo a diferenciação entre os grupos, esse indicador apresenta interpretações controversas, sendo relacionado tanto à atividade simpática somente quanto a uma combinação das atividades parassimpática e simpática (JO, J. et al., 2003).

4.1.2 Grupo com sinal de PA válido

Assim como feito para o grupo com ECG válido, os indicadores espectrais foram estimados para o grupo com sinal de PA válido, composto por 26 sujeitos, sendo 13 do grupo controle e 13 do grupo DM2.

Os resultados obtidos no formato média ± desvio padrão estão apresentados na Tabela 4. De forma análoga ao observado anteriormente para o sinal IRR, é possível observar que existe uma tendência de redução dos índices para todos os sinais em todos os métodos propostos. Ambos os sinais de PAS e PAD apresentaram relevante redução para o indicador AF em ao menos um dos métodos propostos, o segundo sinal apresenta ainda diminuição considerável em sua área de baixa frequência para todos os métodos.

Variável	Método	Índice Espectral	Grupo		Valor-p
			Controle	DM2	
PAS	FFT	BF	1,07 ± 0,449	0,742 ± 0,423	0,067
		AF	0,837 ± 0,305	0,365 ± 0,486	0,007*
		BF/AF	0,233 ± 0,594	0,377 ± 0,707	0,579
	Welch	BF	1,104 ± 0,367	0,858 ± 0,372	0,102
		AF	0,821 ± 0,312	0,419 ± 0,458	0,015*
		BF/AF	0,284 ± 0,513	0,439 ± 0,629	0,498
	AR	BF	1,097 ± 0,374	0,88 ± 0,438	0,186
		AF	0,81 ± 0,317	0,492 ± 0,56	0,087
		BF/AF	0,287 ± 0,525	0,388 ± 0,612	0,655

PAD	FFT	BF	0,469 ± 0,473	0,0471 ± 0,398	0,021*
		AF	-0,207 ± 0,612	-0,724 ± 0,419	0,019*
		BF/AF	0,676 ± 0,814	0,772 ± 0,464	0,718
	Welch	BF	0,511 ± 0,378	0,138 ± 0,408	0,024*
		AF	-0,227 ± 0,58	-0,593 ± 0,393	0,072
		BF/AF	0,959 ± 1,382	0,672 ± 1,143	0,98
	AR	BF	0,513 ± 0,363	0,174 ± 0,424	0,039*
		AF	-0,223 ± 0,592	-0,493 ± 0,48	0,213
		BF/AF	0,872 ± 1,389	0,604 ± 1,109	0,817

* Resultado estatisticamente significativo (valor-p < 0,05). Indica que a diferença entre as médias dos grupos não é proveniente apenas de variações aleatórias entre as amostras, apontando influência da doença no SNA.

Tabela 4 – Resultados e relação dos índices espectrais entre grupo controle (13 sujeitos) e DM2 (13 sujeitos) para os sinais PAS e PAD. A redução observada no índice AF dos sinais de PAS e PAD indica diminuição da ação do sistema vagal na regulação da PA devido à presença da doença (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019). Já a redução do índice BF do sinal PAD indica diminuição do tônus vasomotor simpático devido à doença (PARATI et al., 1995).

Os resultados na região de AF dos sinais PAS e PAD têm sido associados aos efeitos mecânicos da respiração na função cardíaca e nos vasos torácicos, e seriam um marcador de alterações da modulação vagal sobre a PA (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019). Logo, a redução observada pode indicar diminuição da ação do sistema vagal na regulação da PA devido à presença da doença. Por outro lado, os resultados relacionados à diminuição da área de BF do sinal de PAD indicam comprometimento da modulação simpática da vascularização periférica, ou seja, a diminuição do tônus vasomotor simpático devido à doença (PARATI et al., 1995).

4.2 Índices temporais

A identificação do sistema foi realizada conforme descrito na seção 3.4.2, primeiramente nos grupos com 2 sinais válidos e, posteriormente, no grupo com 3 sinais válidos.

4.2.1 Grupo com sinais de ECG e PA válidos

Os resultados obtidos apresentados na Tabela 5, no formato média \pm desvio padrão, permitem observar que, para o grupo com sinais de ECG e PA válidos, os indicadores obtidos a partir da resposta ao impulso do sistema estimado utilizando o sinal de PAS como entrada e IRR como saída, apesar de apresentarem redução para a maioria dos métodos propostos, não possibilitaram a diferenciação entre os grupos diabético e controle.

Entrada	Modelo	Índice Temporal	Grupo		Valor-p
			Controle	DM2	
PAS	ARX	MRI	1,677 \pm 1,510	0,638 \pm 1,387	0,086
		GD	0,189 \pm 0,468	-0,077 \pm 0,625	0,243
		GD BF	0,038 \pm 0,470	-0,281 \pm 0,516	0,121
		GD AF	0,231 \pm 0,479	-0,023 \pm 0,662	0,285
	LBF	MRI	0,032 \pm 0,450	0,054 \pm 0,255	0,586
		GD	0,191 \pm 0,569	0,153 \pm 0,339	0,415
		GD BF	0,186 \pm 0,514	0,119 \pm 0,230	0,231
		GD AF	0,174 \pm 0,603	0,175 \pm 0,383	0,624
	MBF	MRI	-0,234 \pm 0,617	-0,494 \pm 0,711	0,341
		GD	0,174 \pm 0,464	-0,083 \pm 0,599	0,245
		GD BF	0,285 \pm 0,512	0,172 \pm 0,268	0,174
		GD AF	0,103 \pm 0,593	-0,177 \pm 0,733	0,307

Tabela 5 – Resultados e relação dos índices temporais entre grupo controle (12 sujeitos) e DM2 (13 sujeitos) - pacientes com sinais de ECG e PA válidos.

4.2.2 Grupo com sinais de ECG e respiração válidos

Os resultados obtidos apresentados na Tabela 6, no formato média \pm desvio padrão, permitem observar que, para o grupo com sinais de ECG e respiração válidos, os indicadores obtidos a partir da resposta ao impulso do sistema estimado utilizando o sinal de VPI como entrada e IRR como saída, de forma análoga ao encontrado na seção anterior, apesar de apresentarem redução para a maioria dos métodos propostos, não possibilitaram a diferenciação entre os grupos diabético e controle.

Entrada	Modelo	Índice Temporal	Grupo		Valor - p
			Controle	DM2	
VPI	ARX	MRI	1,85 \pm 0,784	1,615 \pm 0,635	0,53
		GD	1,335 \pm 0,39	1,24 \pm 0,199	0,567
		GD BF	1,358 \pm 0,48	1,2 \pm 0,333	0,471
		GD AF	1,32 \pm 0,364	1,243 \pm 0,175	0,616
	LBF	MRI	17,913 \pm 11,378	8,984 \pm 6,942	0,09
		GD	38,282 \pm 31,334	22,581 \pm 11,284	0,23
		GD BF	61,09 \pm 50,75	31,353 \pm 21,466	0,171
		GD AF	1,335 \pm 0,349	1,219 \pm 0,274	0,482
	MBF	MRI	11,342 \pm 6,297	9,394 \pm 6,742	0,561
		GD	37,911 \pm 29,22	26,757 \pm 13,43	0,368
		GD BF	65,291 \pm 57,023	39,681 \pm 25,919	0,291
		GD AF	26,649 \pm 19,543	21,538 \pm 10,702	0,545

Tabela 6 – Resultados e relação dos índices temporais entre grupo controle (9 sujeitos) e DM2 (7 sujeitos) - pacientes com sinais de ECG e respiração válidos.

4.2.3 Grupo com sinais de ECG, PA e respiração válidos

Finalmente, os resultados obtidos apresentados na Tabela 7, no formato média \pm desvio padrão, permitem observar que, para o grupo com sinais de ECG, PA e respiração válidos, os indicadores obtidos a partir da resposta ao impulso do sistema estimado utilizando os sinais de PAS e VPI como entradas e IRR como saída, apresentam redução para todos os métodos propostos. É notável ainda a diminuição estatisticamente significativa do indicador GD BF relacionado à entrada PAS entre os sujeitos diabéticos.

Entrada	Modelo	índice temporal	Grupo		Valor-p
			Controle	DM2	
PAS	LBF	MRI	-0,0909 ± 0,369	-0,899 ± 0,277	0,165
		GD	1,775 ± 1,384	0,737 ± 0,879	0,120
		GD BF	0,213 ± 0,400	-0,704 ± 0,881	0,027*
		GD AF	1,555 ± 1,093	0,818 ± 1,071	0,226
	MBF	MRI	-0,766 ± 0,533	-1,324 ± 0,860	0,170
		GD	-0,222 ± 0,483	-0,820 ± 0,653	0,075
		GD BF	0,0181 ± 0,486	-0,577 ± 0,539	0,051
		GD AF	-0,425 ± 0,525	-1,097 ± 0,765	0,079

VPI	LBF	MRI	22,199 ± 15,190	10,563 ± 7,208	0,092
		GD	47,752 ± 36,073	23,460 ± 10,945	0,114
		GD BF	73,281 ± 60,476	32,787 ± 20,036	0,118
		GD AF	37,528 ± 27,511	19,682 ± 9,217	0,13
	MBF	MRI	11,402 ± 9,880	9,725 ± 6,864	0,719
		GD	47,687 ± 39,843	27,885 ± 15,518	0,244
		GD BF	28,850 ± 21,801	21,502 ± 10,944	0,441
		GD AF	92,588 ± 83,295	43,381 ± 32,998	0,172

* Resultado estatisticamente significativo (valor-p < 0,05). Indica que a diferença entre as médias dos grupos não é proveniente apenas de variações aleatórias entre as amostras, apontando influência da doença no SNA.

Tabela 7 – Resultados e relação dos índices temporais entre grupo controle (7 sujeitos) e DM2 (7 sujeitos) - pacientes com sinais de ECG, PA e respiração válidos. A diminuição observada no índice GD BF relacionado à entrada PAS indica disfunção na sensibilidade do barorreflexo devido à presença da doença (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019).

O resultado do indicador GD BF relacionado à entrada PAS pode indicar disfunção na sensibilidade do barorreflexo devido à presença da doença (GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019), alterações nesse mecanismo contribuem para o desequilíbrio simpátovagal que acompanha o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares como o diabetes (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008).

4.2.4 Comparação entre as análises

Os resultados obtidos por meio das análises espectral e temporal apresentam concordância entre si, indicando alteração devido à presença da doença, principalmente em mecanismos relacionados à regulação da PA. É possível observar também que, para ambas as análises, os indicadores relacionados tanto ao sistema simpático quanto ao parassimpático apresentam generalizada redução.

Alguns dos resultados mais expressivos, com significância estatística, mostram diminuição de indicadores possivelmente relacionados à atuação dos dois sistemas simultaneamente, como os índices BF do sinal IRR e GD BF com o sinal PAS como entrada para o grupo

com 3 sinais disponíveis. Essa combinação corrobora a interpretação de que a presença da doença pode gerar disfunções no barorreflexo, mecanismo que possui atuação vinculada à ambos os sistemas, principalmente pelo fato da análise temporal permitir observar isoladamente a dinâmica desse mecanismo.

Observa-se que o indicador BF para o sinal PAS, que relaciona-se ao sistema simpático, apresentou significativa redução para o grupo diabético, o que não foi observado a partir dos indicadores temporais. Entretanto, esse resultado também relaciona-se ao demais obtidos, já que sua redução indica diminuição da modulação simpática da vascularização periférica, que está ligada ao mecanismo de sensibilidade do barorreflexo.

Ainda é possível verificar, a partir dos resultados obtidos para o indicador AF do sinais PAS e PAD, relacionado à modulação vagal da pressão arterial, que há uma redução na atuação do sistema parassimpático entre os sujeitos diabéticos devido à presença da doença.

Finalmente, nota-se que os resultados obtidos da análise temporal utilizando apenas uma entrada (sinal de PAS ou VPI), apesar de ser aplicada em grupos com uma maior quantidade de sujeitos, não apresentaram diferença significativa como verificado no sistema com duas entrada (sinais PAS e VPI). Esse comportamento pode ser justificado pela capacidade do sistema com duas entradas de desacoplar os efeitos de interações entre a respiração e a pressão arterial e, assim, melhorar a acurácia da estimativa do modelo (JO, J. A., 2002; GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019). O procedimento de desacoplamento das entradas busca assegurar que somente os efeitos diretos da respiração na variável de saída, e não os efeitos indiretos, em razão da sua atuação na regulação da pressão arterial, sejam considerados na estimação das respostas ao impulso, isolando os mecanismos investigados (CHAICHARN et al., 2009; GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019). Além disso, apesar de ambos os métodos serem capazes de diferenciar os grupos, os indicadores temporais apresentam uma maior clareza de interpretação do que os espectrais, sendo possível avaliar com mais transparência o efeito da doença no SNA, principalmente nos mecanismos que o afetam, como foi identificado em relação à sensibilidade do barorreflexo.

5 Conclusão

Neste trabalho, foi proposto um estudo da quantificação do sistema nervoso autônomo no diabetes mellitus tipo 2. Essa avaliação pode ser obtida por meio da análise de sinais fisiológicos como o ECG, respiração e pressão arterial. Os indicadores quantitativos utilizados neste estudo podem ser encontrados por meio do estudo da VFC e são amplamente difundidos em estudos não invasivos do SNA. Também podem ser encontrados por métodos baseados na estimação da resposta ao impulso, que foram utilizados com a finalidade de atender às limitações da VFC, como mostra [Khoo \(2010\)](#). A análise dos indicadores obtidos em ambos os casos pode trazer informações relevantes sobre o SNA.

Ao analisar os índices espectrais, a significativa redução do componente BF para o sinal de PAD para o grupo DM2 indica comprometimento da modulação simpática, enquanto a diminuição do componente AF para os sinais de PAS e PAD aponta atenuação da modulação vagal entre os sujeitos diabéticos. O indicador BF para o sinal IRR, por outro lado, apesar de apresentar redução relevante, não possui uma interpretação clara de relação com o SNA. Apesar dos demais indicadores não apresentarem certeza estatística ($p > 0,05$) quanto à sua correlação com a presença da doença, é nítida a redução observada nas regiões de AF e BF entre os diabéticos.

Para atender às limitações da análise da VFC no domínio da frequência, a etapa posterior foi a identificação do sistema cardiovascular a partir da estimação da resposta ao impulso. Para o grupo com 3 sinais válidos foram utilizados como entradas os sinais de PAS e VPI, e como saída o sinal de IRR. Já para os grupos com ao menos 2 sinais disponíveis, utilizou-se o sinal de PAS ou VPI, de acordo com a viabilidade, como entrada.

Observando os resultados obtidos, somente o indicador GD BF para o grupo com 3 sinais válidos, correspondente a entrada PAS, demonstrou redução significativa entre os sujeitos diabéticos em relação ao grupo controle. A redução desse indicador para o grupo DM2 indica alteração na sensibilidade do barorreflexo ([GUERRA S. A. OLIVEIRA et al., 2019](#)). Alterações nesse mecanismo contribuem para o desequilíbrio simpátovagal que está relacionado ao desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares ([LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008](#)). Os demais indicadores não apresentaram certeza estatística, porém, assim como para os indicadores espectrais, é notório a redução no grupo DM2.

Tanto os indicadores obtidos a partir da função densidade espectral de potência quanto os resultantes da resposta ao impulso do sistema mostraram resultados relativamente similares, indicando disfunção da regulação da pressão arterial devido à presença da doença. Entretanto, como a análise no domínio da frequência baseia-se em um sinal isolado, essa técnica presume que as variações no espectro de potência são geradas somente por variações na atuação do SNA. Porém, conforme apresentado durante o estudo, outros mecanismos

levam a variações na frequência cardíaca, como alterações na pressão arterial e na respiração. Dessa forma, o método que envolve a modelagem matemática do sistema cardiorrespiratório e sua resposta ao impulso foi utilizado para contrapor a deficiência da análise espectral. Por meio da imposição de condições de causalidade e procedimentos de desacoplamento das entradas, esse método procura garantir que essas outras variações sejam levadas em consideração na estimação das respostas ao impulso, isolando os mecanismos específicos investigados, como foi possível detectar em relação à sensibilidade do barorreflexo.

Conclui-se, portanto, que há uma clara diferenciação entre os grupos devido à presença da doença. Em especial, observa-se uma diminuição significativa da atividade simpática relacionada ao controle do tônus vasomotor, da modulação vagal da pressão arterial e da sensibilidade do barorreflexo, resultados observados anteriormente em outros estudos relacionados à doença (BENICHOU et al., 2018; CSEH et al., 2020; SAKAMOTO; MATSUTANI; KAYAMA, 2019).

É importante salientar que o diabetes acompanhado de um bom controle glicêmico permite que o paciente não apresente complicações severas ao SNA, como apontam Nisar et al. (2015) e Erbas (2001). Portanto, resultados inconclusivos podem decorrer devido ao perfil de controle dos sujeitos diabéticos que formam a base de dados, aproximando os indicadores temporais e espectrais dos obtidos para o grupo controle. Em vista disso, próximos estudos podem abordar o efeito da doença sobre o SNA segmentando-a em três diferentes grupos: grupo diabético com bom controle ($HbA1c < 7\%$), grupo diabético com mau controle ($HbA1c \geq 7\%$) e grupo controle.

Referências

- ASYALI, M.; JUUSOLA, M. Use of Meixner functions in estimation of Volterra kernels of nonlinear systems with delay. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 52, n. 2, p. 229–237, 2005. Citado nas pp. 35, 36.
- BAGLIANI, G.; DELLA ROCCA, D.; PONTI, R.; CAPUCCI, A.; PADELETTI, M.; NATALE, A. Ectopic Beats: Insights from Timing and Morphology. **Cardiac electrophysiology clinics**, v. 10, jun. 2018. Citado na p. 24.
- BELOZEROFF, V.; BERRY, R. B.; KHOO, M. C. Model-based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. **Sleep**, v. 26, n. 1, p. 65–73, jan. 2003. Citado na p. 45.
- BENICHO, T.; PEREIRA, B.; MERMILLOD, M.; DANIELA, P.; TAUVERON, I.; MAQDASY, S.; DUTHEIL, F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Annales d'Endocrinologie**, v. 79, n. 4, p. 465–466, 2018. Citado nas pp. 13, 32, 60.
- BERGER, R. D.; AKSELROD, S.; GORDON, D.; COHEN, R. J. An Efficient Algorithm for Spectral Analysis of Heart Rate Variability. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, BME-33, n. 9, p. 900–904, 1986. Citado na p. 46.
- BILLMAN, G. Heart Rate Variability – A Historical Perspective. **Frontiers in physiology**, v. 2, p. 86, nov. 2011. DOI: [10.3389/fphys.2011.00086](https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086). Citado na p. 27.
- BOURKE, P. **Discrete Fourier Transform (DFT)**. Jun. 1993. Disponível em: <http://paulbourke.net/miscellaneous/dft/>. Citado na p. 30.
- BRINKER, A. C. den. Meixner-like functions having a rational z-transform. **Int. J. Circuit Theory Appl.**, v. 23, p. 237–246, 1995. Citado na p. 36.
- CARVALHO, J. L. A. D. ECGLab - Manual, 2001. Citado na p. 42.
- CARVALHO, J. L. A. de. **Processamento de sinais eletrocardiográficos**. Acessado em: 26/08/2022. Disponível em: http://www2.ene.unb.br/joaoluiz/pdf/aula_lato_13marco2010.pdf. Citado na p. 26.
- CATAI, A. M.; PASTRE, C. M.; GODOY, M. F.; SILVA, E. d.; TAKAHASHI, A. C.; VANDERLEI, L. C. Heart rate variability: Are you using it properly? standardisation checklist of procedures. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 24, n. 2, p. 91–102, 2020. Citado na p. 40.
- CHAICHARN, J.; LIN, Z.; CHEN, M.; WARD, S.; KEENS, T.; KHOO, M. Model-Based Assessment of Cardiovascular Autonomic Control in Children with Obstructive Sleep Apnea. **Sleep**, v. 32, p. 927–38, ago. 2009. Citado na p. 58.

- CHEN, H.-K.; HU, Y.-F.; LIN, S.-F. Methodological considerations in calculating heart rate variability based on wearable device heart rate samples. **Computers in Biology and Medicine**, v. 102, ago. 2018. Citado na p. 46.
- CHON, K.; MUKKAMALA, R.; TOSKA, K.; MULLEN, T.; ARMOUNDAS, A.; COHEN, R. Linear and nonlinear system identification of autonomic heart-rate modulation. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, v. 16, n. 5, p. 96–105, 1997. Citado na p. 18.
- CLIFFORD, G. D. Signal processing methods for heart rate variability analysis. In. Citado nas pp. 13, 23, 25, 26, 28, 46.
- CSEH, D.; CLIMIE, R. E.; OFFREDO, L.; GUIBOUT, C.; THOMAS, F.; ZANOLI, L.; DANCHIN, N.; SHARMAN, J. E.; LAURENT, S.; JOUVEN, X.; BOUTOUYRIE, P.; EMPANA, J.-P. Type 2 Diabetes Mellitus Is Independently Associated With Decreased Neural Baroreflex Sensitivity. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 40, n. 5, p. 1420–1428, 2020. Citado na p. 60.
- DE BOER, R. **Beat-to-beat blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in man: physiological relationships, analysis techniques and a simple model**. Dez. 1985. Tese (Doutorado). Citado na p. 27.
- DUONG, H. T. H.; TADESSE, G. A.; NHAT, P. T. H.; HAO, N. V.; PRINCE, J.; DUONG, T. D.; KIEN, T. T.; NHAT, L. T. H.; TAN, L. V.; PUGH, C.; LOAN, H. T.; CHAU, N. V. V.; YEN, L. M.; ZHU, T.; CLIFTON, D.; THWAITES, L. Heart Rate Variability as an Indicator of Autonomic Nervous System Disturbance in Tetanus. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, The American Society of Tropical Medicine e Hygiene, v. 102, n. 2, p. 403–407, 2020. Citado na p. 13.
- ECKBERG, D. Respiratory sinus arrhythmia and other human cardiovascular neural periodicities. **Lung biology in health and disease**, v. 79, p. 669–740, 1995. Citado na p. 33.
- ERBAS, T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. **Cleve Clin J Med**, v. 68, n. 1, p. 1, 2001. Citado na p. 60.
- FERREIRA, J. C.; PATINO, C. M. What does the P value really mean? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 5, p. 485–485, 2015. Citado na p. 51.
- GOBBI, A.; BALBINOTTI, A. V. **Sistema Cardiovascular: Regulação da Pressão Arterial**. Disponível em: <<http://fisioterapiafisioex.blogspot.com/2013/06/sistema-cardiovascular-regulacao-da.html>>. Citado na p. 24.

- GOLDBERGER, A. L.; AMARAL, L. A. N.; GLASS, L.; HAUSDORFF, J. M.; IVANOV, P. C.; MARK, R. G.; MIETUS, J. E.; MOODY, G. B.; PENG, C.-K.; STANLEY, H. E. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. **Circulation**, v. 101, n. 23, e215–e220, 2000. Circulation Electronic Pages: <http://circ.ahajournals.org/content/101/23/e215.full> PMID:1085218; doi: 10.1161/01.CIR.101.23.e215. Citado na p. 39.
- GUERRA S. A. OLIVEIRA, F. M.; C. B. SILVA, L. S.; LEITE, C. R. M.; REIS, C. A. d.; BINSFELD, P. C.; ROSA (ORG.), S. d. S. R. F. Capítulo 7 - SINAIS E SISTEMAS FISIOLÓGICOS: UMA ABORDAGEM INTERDISCIPLINAR. In: NOVAS tecnologias aplicadas à saúde : desenvolvimento de sistemas dinâmicos : conceitos, aplicações e utilização de técnicas inteligentes e regulação. EDUERN, 2019. P. 117–144. Disponível em: <https://ppgcc.ufersa.edu.br/wp-content/uploads/sites/42/2019/07/novas-tecnologias-vol2-final3.pdf>. Citado nas pp. 14, 25, 27, 28, 37, 54, 57–59.
- HALL, J. E.; GUYTON, A. C. Regulação Nervosa da Circulação e o Controle Rápido da Pressão Arterial. In: GUYTON & Hall: Tratado de FISIOLÓGIA MÉDICA. 12. ed.: Elsevier, 2011. P. 213–222. Citado nas pp. 24, 25.
- JAACKS, L. M.; SIEGEL, K. R.; GUJRAL, U. P.; NARAYAN, K. V. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 30, n. 3, p. 331–343, 2016. Citado na p. 13.
- JO, J. A.; BLASI, A.; VALLADARES, E.; JUAREZ, R.; BAYDUR, A.; KHOO, M. C. K. Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 288, n. 3, h1103–h1112, 2005. Citado na p. 32.
- JO, J.; BLASI, A.; VALLADARES, E.; JUÁREZ, R.; BAYDUR, A.; KHOO, M. Model-based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome during Sleep. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 167, p. 128–36, jan. 2003. Citado nas pp. 33, 34, 53.
- JO, J. A. (Ed.). **Linear and Nonlinear Model-Based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) During Wakefulness and Sleep**. USC, 2002. Citado nas pp. 14, 18, 32–34, 36, 37, 48, 49, 58.
- JOHN L. SEMMLOW, B. G. (Ed.). **BIOSIGNAL and MEDICAL IMAGE PROCESSING**. CRC Press, 2014. ISBN 9780429099656. Citado nas pp. 27–31, 46.
- JWO, D.-J.; CHANG, W.-Y.; WU, I.-H. Windowing techniques, the welch method for improvement of power spectrum estimation. **CMC-COMPUTERS MATERIALS & CONTINUA**, TECH SCIENCE PRESS, 2021. Citado na p. 28.
- KEENE, O. N. The log transformation is special. **Statistics in Medicine**, v. 14, n. 8, p. 811–819, 1995. Citado na p. 51.

- KHOO, M. C. Model-based studies of autonomic and metabolic dysfunction in sleep apnea. In: *NEW Frontiers in Respiratory Control*. Springer, 2010. P. 275–279. Citado nas pp. [37](#), [59](#).
- KHOO, M. C. **Physiological control systems: analysis, simulation, and estimation**. John Wiley & Sons, 2018. Citado na p. [14](#).
- KITNEY, R.; FULTON, T.; MCDONALD, A.; LINKENST, D. Transient interactions between blood pressure, respiration and heart rate in man. **Journal of biomedical engineering**, Elsevier, v. 7, n. 3, p. 217–224, 1985. Citado na p. [31](#).
- LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 13, n. 2, p. 191–207, 2008. Citado nas pp. [37](#), [57](#), [59](#).
- LI, K.; RÜDIGER, H.; ZIEMSEN, T. Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 2019. Citado na p. [40](#).
- LOPES, S.; ROSS, S. **Bio**. 1. ed.: Saraiva, 2002. v. 2. Citado na p. [17](#).
- MACDONALD, E. A.; ROSE, R. A.; QUINN, T. A. Neurohumoral Control of Sinoatrial Node Activity and Heart Rate: Insight From Experimental Models and Findings From Humans. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 2020. Citado na p. [21](#).
- MANGONI, M. E.; NARGEOT, J. Genesis and Regulation of the Heart Automaticity. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 3, p. 919–982, 2008. Citado na p. [20](#).
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. The Autonomic Nervous System. In: *HUMAN Anatomy & Physiology*. 19. ed.: Pearson Education, Inc., 2019a. P. 531–553. Citado na p. [16](#).
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. The Cardiovascular System: Blood Vessels. In: *HUMAN Anatomy & Physiology*. 19. ed.: Pearson Education, Inc., 2019b. P. 706–765. Citado nas pp. [17](#), [18](#).
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. The Cardiovascular System: The Heart. In: *HUMAN Anatomy & Physiology*. 19. ed.: Pearson Education, Inc., 2019c. P. 670–705. Citado nas pp. [19–23](#).
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. The Respiratory System. In: *HUMAN Anatomy & Physiology*. 19. ed.: Pearson Education, Inc., 2019d. P. 818–867. Citado na p. [18](#).
- MARMARELIS, V. Z. Identification of nonlinear biological systems using Laguerre expansions of kernels. **Annals of Biomedical Engineering**, p. 573–589, 1993. Citado na p. [49](#).
- MATLAB. **9.7.0.1190202 (R2019b)**. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2018. Citado na p. [38](#).

- MCGROGAN, A.; SCHLINDWEIN, F.; ROCHA, A. P.; LEITE, A. A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. **Physiological measurement**, v. 23, p. 325–336, jun. 2002. Citado na p. 47.
- MENDES, M.; PALA, A. Type I Error Rate and Power of Three Normality Tests. **Information Technology Journal**, v. 2, fev. 2003. Citado na p. 50.
- MODELS of Nonlinear Systems. In: IDENTIFICATION of Nonlinear Physiological Systems. John Wiley & Sons, Ltd, 2003. cap. 4, p. 57–101. ISBN 9780471722960. Citado na p. 35.
- MOKRANE, A.; NADEAU, R. Dynamics of heart rate response to sympathetic nerve stimulation. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 275, n. 3, h995–h1001, 1998. Citado na p. 26.
- NAYAK, S.; SONI, M.; BANSAL, D. Filtering techniques for ECG signal processing. **IJREAS**, v. 2, jan. 2012. Citado na p. 42.
- NGANOU-GNINDJIO, C.; MBA, C.; AZABJI-KENFACK, M.; DEHAYEM, M.; MFEUKEU-KUATE, L.; MBANYA, J. C.; SOBNGWI, E. Poor glycemc control impacts heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross sectional study. **BMC Research Notes**, v. 11, dez. 2018. Citado na p. 13.
- NINNESS, B.; HJALMARSSON, H. Numerical Conditioning. In: **Modelling and Identification with Rational Orthogonal Basis Functions**. Edição: Peter S.C. Heuberger, Paul M.J. Van den Hof e Bo Wahlberg. London: Springer London, 2005. P. 161–188. ISBN 978-1-84628-178-5. Citado na p. 35.
- NISAR, M.; ASAD, A.; WAQAS, A.; ALI, N.; NISAR, A.; QAYYUM, M.; MARYAM, H.; JAVAID, M.; JAMIL, M. Association of Diabetic Neuropathy with Duration of Type 2 Diabetes and Glycemic Control. **Cureus**, v. 7, e302, ago. 2015. Citado nas pp. 13, 60.
- NOVAK, V.; LAST, D.; ALSOP, D. C.; ABDULJALIL, A. M.; HU, K.; LEPICOVSKY, L.; CAVALLERANO, J.; LIPSITZ, L. A. Cerebral Blood Flow Velocity and Periventricular White Matter Hyperintensities in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, n. 7, p. 1529–1534, jul. 2006. ISSN 0149-5992. DOI: [10.2337/dc06-0261](https://doi.org/10.2337/dc06-0261). Citado na p. 39.
- PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZZETTI, S.; RIMOLDI, O.; FURLAN, R.; PIZZINELLI, P.; SANDRONE, G.; MALFATTO, G.; DELL'ORTO, S.; PICCALUGA, E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v. 59, n. 2, p. 178–193, 1986. Citado na p. 26.

- PAGANI, M.; MALFATTO, G.; PIERINI, S.; CASATI, R.; MASU, A. M.; POLI, M.; GUZZETTI, S.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S.; MALLIANI, A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 23, n. 2, p. 143–153, 1988. ISSN 0165-1838. Citado nas pp. [13](#), [27](#), [32](#).
- PAN, J.; TOMPKINS, W. J. A Real-Time QRS Detection Algorithm. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, BME-32, n. 3, p. 230–236, 1985. Citado na p. [44](#).
- PARATI, G.; SAUL, J. P.; DI RIENZO, M.; MANCIA, G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal. **Hypertension**, Am Heart Assoc, v. 25, n. 6, p. 1276–1286, 1995. Citado nas pp. [28](#), [54](#).
- PATWARDHAN, A. Respiratory Sinus Arrhythmia. In: abr. 2006. P. 3053–3060. ISBN 9780471740360. Citado na p. [37](#).
- PELTOLA, M. Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability. **Frontiers in Physiology**, v. 3, 2012. Citado nas pp. [23](#), [45](#).
- PIERPONT, G. L.; VOTH, E. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. **The American journal of cardiology**, v. 94 1, p. 64–8, 2004. Citado na p. [26](#).
- RHOADES, R. A.; BELL, D. R. Overview of the Cardiovascular System and Hemodynamics. In: MEDICAL physiology principles for clinical medicine. 5. ed.: Wolters Kluwer, 2018. P. 766–814. Citado na p. [19](#).
- SAKAMOTO, M.; MATSUTANI, D.; KAYAMA, Y. Clinical Implications of Baroreflex Sensitivity in Type 2 Diabetes. **International Heart Journal**, v. 60, n. 2, p. 241–246, 2019. Citado na p. [60](#).
- SD, A.; GORDON, D.; UBEL, F.; SHANNON, D.; BERGER, A.; COHEN, R. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-To-Beat Cardiovascular Control. **Science (New York, N.Y.)**, v. 213, p. 220–2, ago. 1981. Citado nas pp. [26](#), [27](#).
- SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, v. 5, 2017. Citado na p. [40](#).
- SHAFFER, F.; MCCRATY, R.; ZERR, C. L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability. **Frontiers in Psychology**, v. 5, 2014. Citado nas pp. [20](#), [26](#).
- SILVA, L. S. C. B. da; OLIVEIRA, F. M. G. S. CRSIDLab: A Toolbox for Multivariate Autonomic Nervous System Analysis Using Cardiorespiratory Identification. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 24, p. 728–734, 2020. Citado na p. [38](#).

- SILVA, L. S. C. B. da. **Quantitative analysis of the autonomic nervous system: toolbox development and application**. 2017. Tese (Doutorado). Citado nas pp. [18](#), [23](#), [25](#), [27](#), [32](#), [34–37](#), [44–46](#), [48](#), [49](#).
- SILVERTHORN, D. U.; JOHNSON, B. R.; OBER, W. C.; GARRISON, C. W.; SILVERTHORN, A. C. Fisiologia Cardiovascular. In: **HUMAN physiology: An integrated approach**. Pearson, 2016. P. 465–507. Citado nas pp. [17](#), [19](#), [22](#).
- SILVERTHORN, D. U.; JOHNSON, B. R.; OBER, W. C.; OBER, C. E.; SILVERTHORN, A. C. Divisão eferente do sistema nervoso: controle motor autonômico e somático. In: **HUMAN physiology: An integrated approach**. Pearson, 2016. P. 358–376. Citado na p. [16](#).
- SINGH, D.; KUMAR, V. Comparison of Re-sampling Methods in the Spectral Analysis of RR-interval Series Data. In. Citado na p. [46](#).
- SINGH, D.; VINOD, K.; SAXENA, S. C.; DEEPAK, K. K. Effects of RR segment duration on HRV spectrum estimation. **Physiological Measurement**, IOP Publishing, v. 25, n. 3, p. 721–735, jun. 2004. Citado na p. [47](#).
- SINGH, J.; LARSON, M.; O'DONNELL, C.; WILSON, P.; TSUJI, H.; LLOYD-JONES, D.; LEVY, D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). **The American journal of cardiology**, v. 86, p. 309–12, ago. 2000. Citado na p. [13](#).
- STRICHARTZ, R. S. **A guide to distribution theory and Fourier transforms (studies in advanced mathematics)**. World Scientific, 2003. Citado na p. [27](#).
- SUCHARITA, S.; BANTWAL, G.; IDICULLA, J.; AYYAR, V.; VAZ, M. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Medknow, v. 15, n. 3, p. 198, 2011. Citado na p. [13](#).
- TANCREDI, M.; ROSENGREN, A.; SVENSSON, A.-M.; KOSIBOROD, M.; PIVODIC, A.; GUDBJÖRNSDOTTIR, S.; WEDEL, H.; CLEMENTS, M.; DAHLQVIST, S.; LIND, M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 18, p. 1720–1732, 2015. Citado na p. [13](#).
- TASK FORCE. 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**, v. 93, p. 1043–1065, 1996. Citado nas pp. [13](#), [26](#), [27](#), [31](#), [40](#), [46](#).
- VAN DEN HOF, P.; HEUBERGER, P.; BOKOR, J. Identification with Generalized Orthogonal Basis Functions - Statistical Analysis and Error Bounds. **IFAC Proceedings Volumes**, v. 27, n. 8, p. 1169–1174, 1994. IFAC Symposium on System Identification (SYSID'94), Copenhagen, Denmark, 4-6 July. Citado na p. [35](#).

- WANGER, J.; CLAUSEN, J. L.; COATES, A.; PEDERSEN, O. F.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; CRAPO, R.; ENRIGHT, P.; GRINTEN, C. P. M. van der; GUSTAFSSON, P.; HANKINSON, J.; JENSEN, R.; JOHNSON, D.; MACINTYRE, N.; MCKAY, R.; MILLER, M. R.; NAVAJAS, D.; PELLEGRINO, R.; VIEGI, G. Standardisation of the measurement of lung volumes. **European Respiratory Journal**, European Respiratory Society, v. 26, n. 3, p. 511–522, 2005. Citado na p. [25](#).
- YASUMA, F.; HAYANO, J.-I. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? **Chest**, v. 125, n. 2, p. 683–690, fev. 2004. Citado na p. [37](#).