

TRABALHO DE GRADUAÇÃO

**IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS FISIOLÓGICOS:
TÉCNICAS UNIVARIÁVEIS E MULTIVARIÁVEIS**

Iracema Siqueira Mendes

Brasília, julho de 2019



**ENGENHARIA
MECATRÔNICA**
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Tecnologia
Curso de Graduação em Engenharia de Controle e Automação

TRABALHO DE GRADUAÇÃO

**IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS FISIOLÓGICOS:
TÉCNICAS UNIVARIÁVEIS E MULTIVARIÁVEIS**

Iracema Siqueira Mendes

*Relatório submetido como requisito parcial de obtenção
de grau de Engenheiro de Controle e Automação*

Banca Examinadora

Prof^ª. Flavia Maria G. S. A. Oliveira, _____
ENE/UnB
Orientadora

Prof. Daniel Chaves Café, ENE/UnB _____
Examinador interno

Prof. Roberto de Souza Baptista, FGA/UnB _____
Examinador interno

Brasília, julho de 2019

FICHA CATALOGRÁFICA

MENDES, IRACEMA SIQUEIRA

Identificação de sistemas fisiológicos: técnicas univariáveis e multivariáveis,

[Distrito Federal] 2019.

xiii, 58p., 297 mm (FT/UnB, Engenheiro, Controle e Automação, 2019). Trabalho de Graduação – Universidade de Brasília. Faculdade de Tecnologia.

- | | |
|------------------------------|---|
| 1. Identificação de sistemas | 2. Sistema cardiorrespiratório |
| 3. Resposta ao impulso | 4. Variabilidade da frequência cardíaca |

I. Mecatrônica/FT/UnB

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

MENDES, I. S., (2019). Identificação de sistemas fisiológicos: técnicas univariáveis e multivariáveis. Trabalho de Graduação em Engenharia de Controle e Automação, Publicação FT.TG-*n*°012, Faculdade de Tecnologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 71p.

CESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: Iracema Siqueira Mendes

TÍTULO DO TRABALHO DE GRADUAÇÃO: Identificação de sistemas fisiológicos: técnicas univariáveis e multivariáveis.

GRAU: Engenheiro

ANO: 2019

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

Iracema Siqueira Mendes

CLN 409 Bloco C, apt 207, Asa Norte.

70857-530 Brasília – DF – Brasil.

RESUMO

Aplicando técnicas de identificação de sistemas é possível construir modelos capazes de representar o sistema cardiorrespiratório. A análise desses modelos fornece informações importantes em relação ao desempenho do sistema nervoso autônomo (SNA).

Neste trabalho, foram analisados dados da respiração, da pressão arterial e dos batimentos cardíacos de pacientes em duas bases de dados: a *Apnea-ECG Database*, focada em pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono e a *Fantasia Database*, cujos sinais são distribuídos entre grupos de jovens e idosos. Estes sinais foram, então, utilizados para a obtenção de índices para caracterização do funcionamento do SNA.

A primeira técnica implementada para avaliação do comportamento do SNA foi a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) a partir da densidade espectral de potência (DEP) do sinal de intervalos RR (RRI, do inglês *R-R Interval*) nas regiões de baixa (LF) e alta (HF) frequência. No entanto, a análise tradicional da VFC possui uma desvantagem: a influência da respiração sobre o RRI. Esta influência da respiração é independente da atividade do SNA, logo, pode prejudicar sua correta avaliação. Para contornar este problema, o sinal RRI foi decomposto em duas componentes, uma componente correlacionada a respiração e outra não correlacionada. A componente do RRI não correlacionada a respiração foi utilizada para análise da VFC.

Além disso, também foram analisados os resultados para a resposta ao impulso de sistemas com a respiração ou a pressão arterial como entrada e com o RRI como saída (foram construídos sistemas com o RRI original como saída e também com o componente do RRI não correlacionado a respiração como saída). Ao contrário da análise VFC pela DEP, que envolve a análise de uma única variável, o RRI; a resposta ao impulso aplica um modelo multivariável que permite a estimação das relações dinâmicas que conectam alterações na respiração e na pressão a flutuações no RRI. Nesta técnica, foram obtidos os índices magnitude da resposta ao impulso (IRM) e ganhos dinâmicos na faixa de alta (HF) e baixa (LF) frequência.

Os resultados da *Apnea-ECG Database* obtidos pela análise da VFC não apontaram uma diferença estatística entre os grupos de estudo. Porém, o valor médio do parâmetro HF foi consideravelmente menor nos pacientes apneicos. Para esta base de dados, a remoção da influência da respiração sobre o RRI não alterou significativamente os resultados obtidos a partir da VFC. Já para a resposta ao impulso, no modelo LBF, percebeu-se uma diferença significativa entre os grupos ao analisar o parâmetro IRM. Porém, após a remoção da influência da respiração sobre o RRI, o IRM foi capaz de distinguir os grupos em todos os modelos. Este resultado sugere que os índices obtidos após a remoção da influência da respiração são mais sensíveis à detecção de alterações no SNA. Além disso, notou-se que a média do índice IRM foi menor no grupo de apneicos. Os valores reduzidos do IRM e HF em pacientes apneicos indicam uma atenuação na modulação vagal dos mesmos.

Para os pacientes da *Fantasia Database*, os parâmetros HF e LF foram capazes de distinguir os pacientes jovens e idosos nos dois métodos utilizados, Welch e AR, para análise do VFC. Além disso, após a remoção da influência da respiração, a razão LF/HF também apresentou significância estatística com o uso do método Welch. Dos resultados obtidos, observa-se que os pacientes idosos apresentaram LF e HF menores que os pacientes jovens. Como o parâmetro HF está associado à atividade vagal, este resultado indica que os voluntários idosos apresentaram uma atividade vagal reduzida quando comparado aos voluntários jovens, isto pode ser um efeito natural do processo de envelhecimento, visto que todos os voluntários desta base são saudáveis. Além disso, como LF pode ser uma medida da atividade simpática, estes resultados sugerem que os idosos também apresentam uma atividade simpática reduzida quando comparado aos voluntários jovens.

Na análise da resposta ao impulso dos pacientes da *Fantasia Database*, foram considerados dois sistemas, um com a respiração como entrada e outro em que a pressão arterial atua como entrada. Para estes sistemas, pelo menos um dos parâmetros IRM, DG-HF e DG-LF apontou diferenças estatisticamente significativas nos modelos discutidos. Ademais, os valores médios dos parâmetros IRM e DG-HF foram maiores no grupo de jovens nos dois sistemas simulados para esta base de dados. Estes resultados podem ser interpretados como uma indicação de maior atividade vagal em pacientes jovens.

Palavras Chave: processamento de sinais, apneia, variabilidade da frequência cardíaca, sistema nervoso, eletrocardiograma, análise estatística, resposta ao impulso.

ABSTRACT

Applying techniques to identify systems, it is possible to construct models capable of representing the cardiorespiratory system. The analysis of these models provides important information regarding the performance of the autonomic nervous system (ANS).

In this work, data on respiration, blood pressure and heart rate of patients were analyzed in two databases: the Apnea-ECG Database, focused on patients with and without obstructive sleep apnea, and Fantasy Database, whose signs are distributed among groups of young and old. These signals were then used to obtain indices to characterize the functioning of the ANS.

The first technique implemented to evaluate the behavior of the SNA was the analysis of the heart rate variability (HRV) from the power spectral density (DEP) of the RR interval signal (RRI) in the regions low (LF) and high (HF) frequency. However, traditional HRV analysis has a drawback: the influence of breathing on RRI. This influence of breathing is independent of the activity of the ANS, therefore, it can impair its correct evaluation. To circumvent this problem, the RRI signal was decomposed into two components, one component correlated to respiration and the other uncorrelated. The non-respiratory correlated RRI component was used for HRV analysis.

In addition, we also analyzed the results for the impulse response of systems with respiration or blood pressure as input and with RRI as output (systems were constructed with the original RRI as output and also with the RRI component not correlated to breath as output). Unlike the VFC analysis by DEP, which involves the analysis of a single variable, the RRI; the impulse response applies a multivariate model that allows the estimation of the dynamic relationships that connect changes in respiration and pressure to fluctuations in RRI. In this technique, the magnitude of impulse response (MRI) and dynamic gains in the high (HF) and low (LF) frequency bands were obtained.

The results of the Apnea-ECG Database obtained by the HRV analysis did not indicate a statistical difference between the study groups. However, the mean value of the HF parameter was considerably lower in apneic patients. For this database, the removal of the influence of respiration on the RRI did not significantly alter the results obtained from the HRV. For the impulse response, in the LBF model, a significant difference was observed between the groups when analyzing the MRI parameter. However, after removing the influence of respiration on RRI, MRI was able to distinguish groups in all models. This result suggests that the indices obtained after the removal of the influence of respiration are more sensitive to the detection of changes in the ANS. In addition, it was noted that the mean MRI index was lower in the apneic group. Reduced values of MRI and HF in apneic patients indicate an attenuation in the vagal modulation of the same.

For patients from Fantasy Database, the HF and LF parameters were able to distinguish the young and elderly patients in the two methods used, Welch and AR, for HRV analysis. In addition, after removing the influence of respiration, the LF/HF ratio also presented statistical significance with the use of the Welch method. From the results obtained, it can be observed that patients the elderly had lower LF and HF than the younger patients. As the HF parameter is associated with vagal activity, this result indicates that the elderly volunteers have a reduced vagal activity when compared to young volunteers, this may be a natural effect of the aging process, since all of the patients are healthy. In addition, since LF may be a measure of sympathetic activity, these results suggest that the elderly also have a reduced sympathetic activity when compared to young volunteers.

In the analysis of patients' impulse response of the Fantasy Database, two systems were considered, one with breathing as input and another where the blood pressure acts as input. For these systems, at least one of the IRM, DGHF and DGLF parameters pointed out statistically significant differences in the models discussed. In addition, the mean values of the MRI and DG-HF parameters were higher in the group of youngsters in the two simulated systems for this database. These results may be interpreted as an indication of increased vagal activity in young patients.

Keywords: signal processing, apnea, heart rate variability, nervous system, electrocardiogram, statistical analysis, impulse response.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	1
1.2	DEFINIÇÃO DO PROBLEMA	2
1.3	OBJETIVOS DO PROJETO	2
1.4	ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO	3
2	FUNDAMENTOS	4
2.1	ELETROCARDIOGRAMAS	4
2.2	SISTEMA RESPIRATÓRIO	5
2.3	SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	7
2.4	ANÁLISE ESPECTRAL	8
2.5	IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS	9
2.5.1	MODELOS UTILIZADOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS	9
2.6	PARÂMETROS DA RESPOSTA AO IMPULSO	11
3	METODOLOGIA	13
3.1	BASE DE DADOS	13
3.2	CRSIDLAB	14
3.3	PROCESSAMENTO DOS SINAIS	14
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
3.4.1	P-VALOR	19
4	RESULTADOS	21
4.1	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	21
4.1.1	APNEA-ECG DATABASE	21
4.1.2	FANTASIA DATABASE	23
4.2	RESPOSTA AO IMPULSO	24
4.2.1	APNEA-ECG DATABASE	24
4.2.2	FANTASIA DATABASE	26
5	CONCLUSÕES	31
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

APÊNDICE	39
A RESPOSTA AO IMPULSO: APNEA-ECG DATABASE.....	40
B RESPOSTA AO IMPULSO: FANTASIA DATABASE.....	43
C VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA: APNEA-ECG DATABASE.....	55
D VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA: FANTASIA DATABASE	57

Lista de Figuras

2.1	Representação de um eletrocardiograma.	4
2.2	Diagrama de blocos do modelo mínimo em malha fechada do sistema cardiorrespiratório. O bloco ACR representa o acoplamento cardiorrespiratório, BRS representa o sistema do barorreflexo, DC a dinâmica da circulação e DR a dinâmica da respiração [16].	6
2.3	Atuação dos sistemas simpático e parassimpático no corpo humano [23].	7
2.4	Ilustração do procedimento realizado no método de Welch [15].	8
2.5	Diagrama de Blocos do Modelo ARX. Adaptado de [28].	10
2.6	Diagrama de blocos dos modelos LBF e MBF [28].	11
2.7	Representação gráfica dos parâmetros da resposta ao impulso.	12
2.8	Representação gráfica do ganho dinâmico ???.	12
3.1	Modelagem do sistema que descreve a relação entre respiração e os intervalos RR.	15
3.2	Diagrama de blocos representando a obtenção da componente RRI correlacionada à respiração utilizando-se a resposta ao impulso estimada ($h_{ACRestimado}$) na etapa anterior, ilustrada na figura 3.1.	16
3.3	Estimação do sistema utilizando o modelo ARX.	17
3.4	Estimação do sistema utilizando o modelo LBF.	17
3.5	Estimação do sistema utilizando o modelo MBF.	18
3.6	Resposta ao impulso do sistema do paciente c02 utilizando o modelo ARX.	19

LISTA DE TABELAS

4.1	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo Modelo AR.	22
4.2	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método Welch.	22
4.3	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após transformação logarítmica.	23
4.4	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após transformação logarítmica e remoção da influência da respiração.	24
4.5	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX.	24
4.6	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF.	25
4.7	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF.	25
4.8	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX sem a influência da respiração sobre o RRI e que passaram por transformação logarítmica. ...	25
4.9	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF sem a influência da respiração sobre o RRI.	26
4.10	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF sem a influência da respiração sobre o RRI e que passaram por transformação logarítmica. ...	26
4.11	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com respiração como entrada após transformação logarítmica.	26
4.12	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com respiração como entrada após transformação logarítmica.	27
4.13	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com respiração como entrada após transformação logarítmica.	27
4.14	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a pressão como entrada após transformação logarítmica.	27
4.15	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a pressão como entrada após transformação logarítmica.	28
4.16	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a pressão como entrada após transformação logarítmica.	28
4.17	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	28
4.18	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	29

4.19	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	29
4.20	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	29
4.21	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	30
4.22	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	30
A.1	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX.	40
A.2	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF.	40
A.3	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF.	41
A.4	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX sem a influência da respiração sobre o RRI após transformação logarítmica.	41
A.5	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF sem a influência da respiração sobre o RRI após transformação logarítmica.	42
A.6	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF sem a influência da respiração sobre o RRI.	42
B.1	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com respiração como entrada após transformação logarítmica.	43
B.2	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com respiração como entrada após transformação logarítmica.	44
B.3	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com respiração como entrada após transformação logarítmica.	45
B.4	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a pressão como entrada após transformação logarítmica.	46
B.5	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a pressão como entrada.	47
B.6	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a pressão como entrada.	48
B.7	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	49
B.8	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	50

B.9	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	51
B.10	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	52
B.11	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	53
B.12	Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.	54
C.1	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo Modelo AR.	55
C.2	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método Welch.	56
C.3	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após remoção da influência da respiração.	56
D.1	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após transformação logarítmica.	57
D.2	Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após transformação logarítmica e remoção da influência da respiração.	58

LISTA DE SÍMBOLOS

Siglas

RRI	Intervalo RR - <i>RR Interval</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
ECG	Eletrocardiograma
VPI	Volume Pulmonar Instantâneo
HF	Alta frequência - <i>High Frequency</i>
LF	Baixa frequência - <i>Low Frequency</i>
IRM	Magnitude da Resposta ao Impulso - <i>Impulse Response Magnitude</i>
ARX	Auto Regressivo com Entrada Exógena - <i>Auto Regressive with Exogenous Input</i>
MBF	Funções de base de Meixner - <i>Meixner basis functions</i>
LBF	Funções de base de Laguerre - <i>Laguerre basis functions</i>)
CRSIDLab	Laboratório de Identificação do Sistema Cardiorrespiratório - <i>Cardiorespiratory System Identification Lab</i>
ANOVA	Análise da Variância - <i>Analise of Variance</i>
AHI	Índice de Apneia-Hipopneia - <i>Apnea-hypopnea index</i>
OSAHS	Síndrome da Hipopneia Obstrutiva do Sono - <i>Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome</i>
AR	Auto Regressivo
ACR	Acoplamento Cardiorrespiratório
ASR	Arritmia Sinusal Respiratória
PAS	Pressão Arterial Sistólica
BRS	Barorreflexos

Capítulo 1

Introdução

1.1 Contextualização

A identificação de um sistema consiste em determinar, a partir de dados de entrada e saída, uma descrição para a relação entre estes sinais. Existem diversos métodos para identificação de sistemas, dependendo das características do sistema e do conhecimento prévio disponível sobre seus mecanismos.

Quando não se tem conhecimento prévio algum, o problema é dito de caixa-preta, ou não paramétrico, mas quando há algum conhecimento, o problema é dito de caixa-cinza, que pode ser resolvido pela estimação de parâmetros [1]. No sistema de interesse deste trabalho, o cardiorrespiratório, assim como em grande parte dos sistemas fisiológicos, há relações de malha fechada entre os diversos sinais adquiridos, por isso foi escolhido utilizar métodos paramétricos.

Aplicando técnicas de identificação de sistemas é possível construir modelos capazes de representar o sistema cardiorrespiratório, ou de forma simplificada, representar a relação entre a respiração e os batimentos cardíacos, como é feito neste trabalho. A partir de modelos representativos do sistema cardiorrespiratório, pode-se realizar análises capazes de caracterizar o comportamento do sistema nervoso autônomo (SNA). Por exemplo, identificando-se o sistema cardiorrespiratório, é possível obter a resposta ao impulso do mesmo. Os parâmetros obtidos a partir da resposta ao impulso fornecem importantes informações a respeito da atividade do SNA, como será visto adiante.

Para aplicação dessas técnicas de identificação de sistemas serão usados dados da respiração, da pressão arterial e do batimento cardíaco de pacientes de duas bases de dados distintas. Uma das bases de dados contém sinais de pacientes saudáveis e de pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). A outra base de dados analisada tem seus sinais divididos entre pacientes jovens e idosos.

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é um dos distúrbios do sono mais comum, sendo caracterizada por repetidas interrupções do fluxo de ar durante o sono. Estudos identificaram a SAOS como um fator de risco para hipertensão, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio,

mas os mecanismos fisiológicos por trás dessas associações não foram definidos [2][3][4].

A regulação da respiração e frequência cardíaca é realizada pelo SNA, sendo a frequência cardíaca controlada pelo nó sinoatrial, uma estrutura anatômica do coração que age como o marcapasso natural [5]. Como eventos de cessão de respiração durante o sono alteram os sinais de respiração e batimentos cardíacos, é possível analisar as alterações nos parâmetros relacionados ao SNA de forma a caracterizar o comportamento do mesmo em pacientes com SAOS.

Da mesma forma, é possível analisar as implicações que o envelhecimento tem sobre o comportamento do SNA a partir da comparação de diversos parâmetros obtidos pela análise de sinais cardiorrespiratórios para grupos de jovens e idosos.

1.2 Definição do problema

Este estudo tem como objetivo obter medidas quantitativas da função autônoma, a partir de registros fisiológicos não invasivos, como respiração, eletrocardiograma e pressão arterial contínua, utilizando diferentes métodos, complementares entre si. Costuma-se analisar os sinais de variabilidade de sinais fisiológicos, como a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial. Estes métodos estão baseados na teoria de sistemas lineares. Na análise no domínio da frequência, sob condições de estacionariedade estatística, estes sinais podem ser decompostos em diferentes componentes (como, por exemplo, componentes senoidais de diferentes frequências na análise espectral). Estes componentes constituintes podem então ser relacionados fisiologicamente a influências simpáticas e parassimpáticas no nó sinoatrial (o “marcapasso natural” do coração). Na análise no domínio do tempo, são utilizadas técnicas de identificação de sistemas para a caracterização dinâmica da inter-relação entre variáveis fisiológicas, como a pressão arterial e a taxa de batimento cardíaco, a partir da estimação das respectivas respostas ao impulso, utilizando-se um modelo multivariável baseado na teoria de sistemas de controle.

1.3 Objetivos do projeto

Espera-se, ao final deste trabalho, a obtenção de diferentes parâmetros do sistema nervoso autônomo a partir da aplicação de técnicas de engenharia, como o processamento digital de sinais e a identificação de sistemas, em sinais de registros fisiológicos não invasivos, como respiração, eletrocardiograma e pressão arterial contínua. Estes parâmetros serão então interpretados do ponto de vista fisiológico, baseado nas diferenças conhecidas das dinâmicas dos ramos vagal e simpático do sistema nervoso autônomo. Com isso, será possível realizar uma caracterização quantitativa detalhada da função autônoma de um indivíduo. Em particular, deseja-se, com estes índices, verificar a influência da apneia obstrutiva do sono e do envelhecimento no sistema nervoso autônomo.

1.4 Organização do trabalho

A estrutura deste trabalho é apresentada brevemente abaixo e reflete as etapas realizadas para alcançar o objetivo proposto.

O Capítulo 2 apresenta uma revisão bibliográfica, com breves explicações dos conceitos necessários para compreensão dos metodologias aplicadas e resultados obtidos.

O Capítulo 3 detalha a metodologia utilizada, explicando brevemente sobre as bases de dados utilizadas, sobre o software utilizado para o processamento dos dados e as etapas deste processamento.

O Capítulo 4 apresenta os resultados obtidos para as técnicas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e de resposta ao impulso, bem como suas análises.

O Capítulo 5, por fim, traz as conclusões do trabalho, comparando os resultados obtidos a partir dos diferentes modelos utilizados, analisando os resultados do ponto de vista fisiológico e ressaltando possíveis trabalhos futuros.

Ao final do trabalho encontram-se as referências bibliográficas e um apêndice com os resultados completos obtidos nas diferentes etapas do trabalho.

Capítulo 2

Fundamentos

2.1 Eletrocardiogramas

O eletrocardiograma (ECG) é o registro de todas as atividades elétricas originadas pelo coração. As informações contidas em um ECG são de extrema importância para identificar distúrbios que possam estar ocorrendo no funcionamento do coração [6].

A representação gráfica de um eletrocardiograma é dada na Figura 2.1.

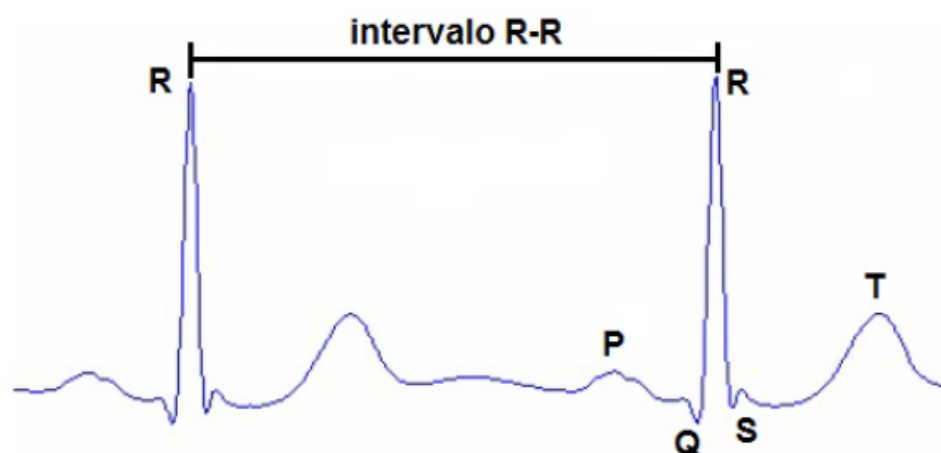


Figura 2.1: Representação de um eletrocardiograma.

O conjunto de ondas representado na Figura 2.1 é chamado de complexo QRS e representa a despolarização ventricular juntamente com a repolarização atrial. A onda T representa a repolarização ventricular, ou seja, o momento em que eles voltam à diástole.

A partir do ECG, é possível obter a variabilidade da frequência (VFC), esta medida indica a capacidade do SNA em ajustar a frequência cardíaca em diversas situações e manter o funcionamento do corpo. A VFC descreve oscilações fisiológicas dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, ela é calculada como a distância entre dois picos consecutivos da onda R, conhecido

como intervalos R-R (IRR) [7].

A análise da VFC é uma técnica não invasiva de avaliação do equilíbrio relativo entre as influências simpática e vagal no ritmo cardíaco. A partir da análise da VFC, pode-se identificar deficiências no controle do SNA sobre funções do organismo [8]. Essa análise também fornece informações importantes sobre a saúde do indivíduo. Uma VFC alta, por exemplo, é sinal de um indivíduo saudável, enquanto uma baixa VFC pode indicar problemas fisiológicos [9].

2.2 Sistema Respiratório

O batimento cardíaco está conectado a respiração através de um fenômeno fisiológico chamado arritmia sinusal respiratória (ASR), no qual os batimentos cardíacos aumentam durante inspirações e reduzem durante expirações [10][11]. Os índices espectrais convencionalmente utilizados para a análise do sinal RRI podem inclusive ser alterados pelos diferentes padrões de respiração apresentados pelo indivíduo [12].

O sistema cardiorrespiratório é um sistema em malha fechada complexo que envolve uma grande quantidade de variáveis fisiológicas. Assim, uma grande limitação da análise convencional da VFC é a suposição de que as alterações nos intervalos do sinal RR são decorrentes apenas da influência do SNA [13]. No entanto, vários mecanismos fisiológicos têm influência sobre o RRI, o que torna a interpretação direta dos diferentes componentes espectrais do RRI mais complicada [14]. Logo, para uma análise mais sofisticada do comportamento do SNA a partir da VFC, deve-se levar em conta a relação entre as diferentes variáveis fisiológicas envolvidas neste processo [15].

Do ponto de vista da engenharia, para representar este sistema, é necessário utilizar um modelo que contemple a associação entre essas diferentes variáveis fisiológicas e seja suficientemente simples para permitir seu completo entendimento. Neste trabalho, o conjunto dos mecanismos fisiológicos responsáveis pelo fenômeno da ASR é denominado acoplamento cardiorrespiratório (ACR) de forma similar ao que foi definido no modelo mínimo do sistema cardiorrespiratório proposto por Khoo [14].

O modelo em malha fechada desenvolvido por Khoo [14] busca descrever os principais mecanismos fisiológicos do sistema cardiorrespiratório. Este modelo foi desenvolvido com o propósito de estudar os efeitos dos distúrbios respiratórios do sono (como a apneia obstrutiva do sono) nas funções de controle do SNA. Porém, o modelo também serve também como uma técnica não-invasiva de detecção de anormalidades no controle cardiovascular de modo geral [16].

Segundo Khoo [14], resultados de diversos estudos sugeriram que essa abordagem multivariável gera um meio mais sensível de detecção de anormalidades no controle autônomo quando comparado a técnicas univariáveis, como é o caso da análise espectral apenas do RRI. O modelo proposto contém os principais mecanismos responsáveis pela variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial e efeitos gerais da respiração, e é apresentado na figura 2.2.

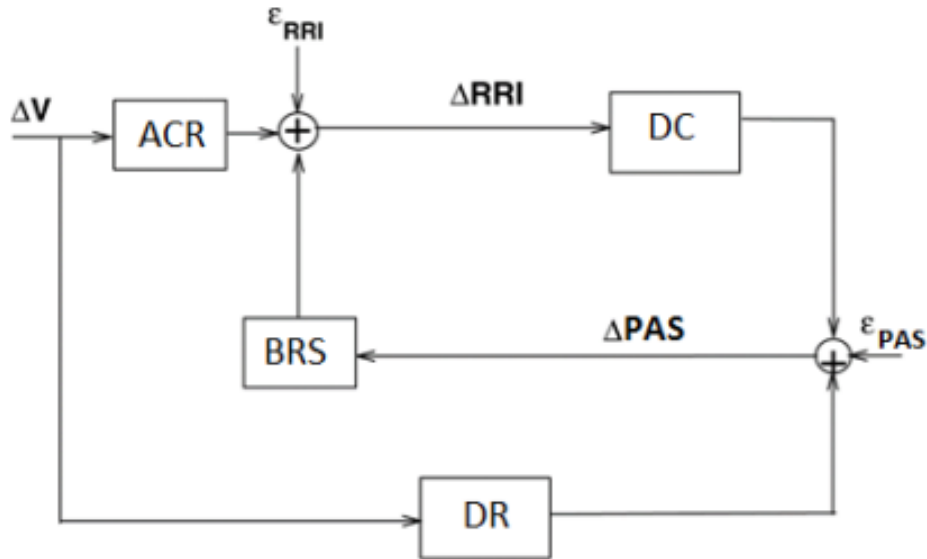


Figura 2.2: Diagrama de blocos do modelo mínimo em malha fechada do sistema cardiorrespiratório. O bloco ACR representa o acoplamento cardiorrespiratório, BRS representa o sistema do barorreflexo, DC a dinâmica da circulação e DR a dinâmica da respiração [16].

No diagrama de blocos, identifica-se as relações existentes entre os três sinais utilizados neste trabalho: intervalos R-R (RRI), pressão arterial sistólica (PAS) e volume pulmonar instantâneo (VPI). Pelo diagrama, percebe-se que as oscilações no sinal de VPI promovem flutuações no sinal de RRI por meio do mecanismo do acoplamento cardiorrespiratório [13][14][12] e que variações no sinal de PAS provocam oscilações no ritmo cardíaco, via barorreflexos (BRS). Além disso, a própria ação do SNA promove oscilações no sinal de RRI [17][5]. Esses são os mecanismos analisados neste trabalho.

Assim, neste projeto, estes dois mecanismos foram representados através de dois sistemas distintos: um em que a respiração agia como entrada do sistema e o RRI como saída e outro que teve a pressão arterial como entrada e o RRI como saída. Dessa forma, é possível ter uma avaliação mais precisa do comportamento do SNA já que trabalha-se com sistemas que levam em conta as relações dinâmicas existentes entre o RRI e outros sinais fisiológicos (no caso, pressão arterial e respiração). Ao contrário da análise do VFC pela DEP, que assume que as oscilações no RRI são derivadas apenas da influência do SNA [13].

Os demais mecanismos apresentados no diagrama de blocos não são analisados por este estudo. Estes mecanismos são: dinâmica da circulação (DC), que descreve as oscilações na PAS produzidas por oscilações no sinal de RRI, como um resultado de características da vasculatura periférica e a dinâmica da respiração (DR), que descreve os efeitos da variação do sinal de VPI na variação da PAS, como resultado de efeitos mecânicos da respiração [14].

2.3 Sistema Nervoso Autônomo

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) é a parte do Sistema Nervoso Periférico responsável por regular as funções neurovegetativas cujo controle é involuntário: sistemas respiratório, cardiovascular, renal, digestório e endócrino.

O SNA pode ser classificado em sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático (ou vagal). Essas duas divisões do sistema autônomo trabalham de forma coordenada. Em algumas situações, eles agem de forma antagônica, em outras atuam em conjunto. Em relação à frequência cardíaca, por exemplo, o sistema nervoso simpático acelera e o parassimpático retarda os batimentos cardíacos [18].

O sistema nervoso simpático estimula ações que permitem ao organismo responder a situações de estresse, como a reação de lutar, fugir ou uma discussão. Essas ações são: aceleração dos batimentos cardíacos, ativação do metabolismo geral do corpo e aumento da pressão arterial, da adrenalina e da concentração de açúcar no sangue.

Já o sistema nervoso parassimpático estimula principalmente atividades relaxantes, como as reduções do ritmo cardíaco [19]. Este sistema é capaz de reduzir e até mesmo parar a frequência cardíaca momentaneamente quando estimulado e atua também na constrição dos brônquios, estimulando uma redução na troca gasosa [18]. Algumas das atividades realizadas pelos sistemas simpático e vagal são ilustrados na figura 2.3.

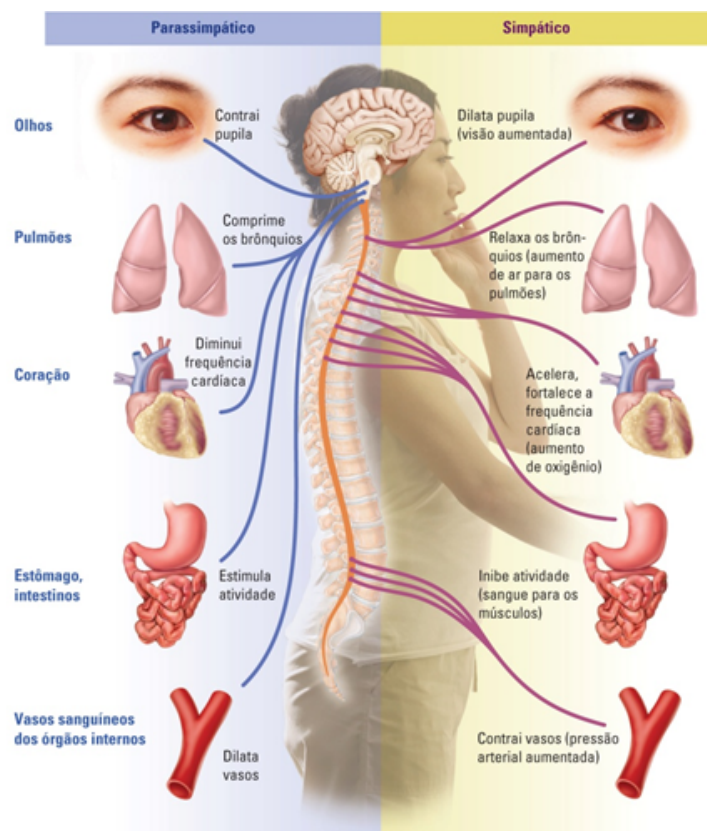


Figura 2.3: Atuação dos sistemas simpático e parassimpático no corpo humano [23].

2.4 Análise Espectral

A VFC pode ser avaliada através das medidas no domínio de frequência [20][21][22]. Estas medidas são derivadas da análise da densidade do espectro de potência (DEP) que descreve a distribuição do espectro em função da frequência [23].

Para esta análise espectral do RRI foram utilizados dois métodos neste trabalho: o método Welch e o modelo AR.

O método de Welch consiste em dividir o sinal do qual se quer calcular a DEP em pequenos trechos com sobreposição entre eles. Em seguida, calcula-se a DEP para cada trecho. Ao final, realiza-se uma média entre todos os valores de DEP obtidos ao longo da banda de frequência completa, gerando o resultado final da estimativa. Através do cálculo de médias, este método reduz a variância na estimativa da DEP, reduzindo também o efeito de ruídos brancos. Este método é representado na figura 2.4.

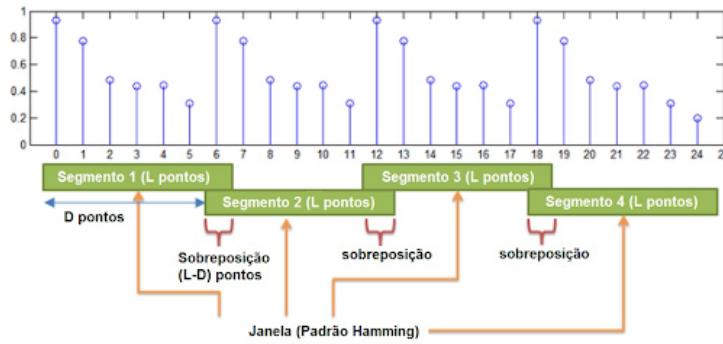


Figura 2.4: Ilustração do procedimento realizado no método de Welch [15].

Já o modelo AR utiliza uma abordagem paramétrica. Este modelo insere o ruído branco em um modelo linear e compara o sinal de saída com o sinal de entrada, ajustando os parâmetros do modelo para otimizar a estimativa da densidade espectral de potência [24]. Como observado na equação 2.1, o modelo AR utiliza ponderações das amostras passadas do sinal, dado por z , com a amostra atual do sinal de erro, dado por w , para modelagem do RRI. O espectro é, então, calculado a partir deste modelo.

$$z(t) = w(t) + a_1z(t-1) - \dots - a_nz(t-na) \quad (2.1)$$

Como resultado da estimativa da DEP do sinal de RRI, são obtidos os índices LF (baixa frequência, do inglês *Low Frequency*) e HF (alta frequência, do inglês *High Frequency*) que representam as áreas abaixo do espectro do sinal.

Alguns autores relacionam o aumento do LF ao aumento da atividade simpática [25]. Porém, ainda não há um consenso sobre a influência do LF no sistema nervoso simpático [25][26][12] já que esse parâmetro contém informações da atividade simpática e parassimpática, o que torna difícil usá-lo para caracterizar qualquer um dos sistemas nervosos, seja o simpático ou o vagal.

Já o parâmetro HF é notoriamente reconhecido como uma medida do sistema vagal [27]. É nessa faixa de frequência que ocorre também a maior influência da respiração.

Outro parâmetro usado na avaliação da VFC é a razão LF/HF, comumente interpretada como uma medida do balanço simpato-vagal [25][26][12]. Um aumento na razão LF/HF é interpretado como uma predominância do sistema simpático, e uma diminuição como uma predominância do sistema parassimpático.

2.5 Identificação de Sistemas

O estudo dos parâmetros de VFC é amplamente difundido e foi extensivamente utilizado como uma forma não invasiva de estudo do SNA. No entanto, a análise tradicional da VFC possui um ponto fraco: a influência da respiração no batimento cardíaco. Como comentado na seção 2.2, o batimento cardíaco está conectado a respiração através de um fenômeno fisiológico chamado arritmia sinusal respiratória (ASR), no qual os batimentos cardíacos aumentam durante inspirações e reduzem durante expirações [10][11]. Como esta influência da respiração sobre a VFC é independente da atividade do SNA, para caracterizar corretamente o comportamento do SNA é importante desconsiderar a influência da respiração nos batimentos cardíacos.

Para contornar este problema, além dos parâmetros obtidos a partir da VFC, foram utilizados parâmetros de resposta ao impulso extraídos por três métodos de identificação de sistemas: o ARX (autorregressivo com entradas exógenas), o LBF (funções de base de Laguerre, do inglês *Laguerre Basis Functions*) e o MBF (funções de base de Meixner). A resposta ao impulso é uma representação completa da resposta dinâmica de um sistema [28], além de descrever o relacionamento entre as entradas e saídas. Utilizando como entradas e saídas sinais controlados pelo SNA, podemos extrair da resposta ao impulso parâmetros que contém informações sobre o SNA.

Ao contrário da análise espectral de potência, que envolve a análise de uma única variável, o RRI; a resposta ao impulso aplica um modelo multivariável que permite a estimação das relações dinâmicas que conectam alterações na respiração e na pressão a flutuações no RRI [29].

2.5.1 Modelos utilizados para identificação de sistemas

O modelo ARX assume que a(s) entrada(s) e o ruído presentes no sistema são filtrados pela mesma dinâmica. É importante notar que o modelo ARX utiliza amostras passadas da saída para quantificar o modelo e os parâmetros da resposta ao impulso. Muitos estudos utilizam este modelo para caracterizar as dinâmicas do sistema cardiorrespiratório [27][30][31]. A figura 2.5 ilustra o modelo utilizado.

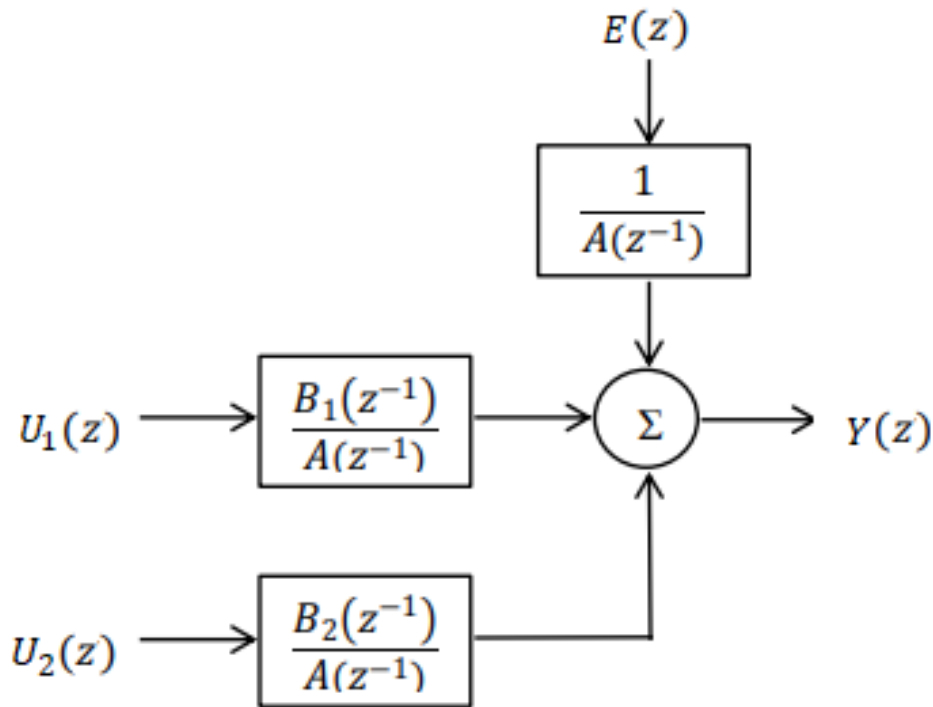


Figura 2.5: Diagrama de Blocos do Modelo ARX. Adaptado de [28].

Os modelos LBF e MBF são semelhantes ao ARX quanto a linearidade de seus parâmetros, o que significa que os coeficientes podem ser estimados através de uma abordagem de mínimos quadrados [28]. Porém, ao contrário do modelo ARX, estes modelos apresentam parametrizações independentes de dados e ruído branco. Essa propriedade diminui a influência do ruído na potência espectral, mas aumenta a necessidade de maiores ordens de grandeza para a caracterização dos sistemas [32].

No modelo LBF, o sinal oscila com uma redução gradual em amplitude até estabilizar em zero [33]. Esse modelo é descrito por um parâmetro p que varia de 0 a 1 e determina quão longa e oscilatória será a resposta ao se aproximar do limite máximo [34].

No modelo MBF, além do parâmetro p , um novo parâmetro é introduzido ao modelo LBF representando o atraso das funções até o início da oscilação, fornecendo, assim, a opção de um início mais lento [28]. Na figura 2.6 é ilustrado o diagrama de blocos para os modelos LBF e MBF.

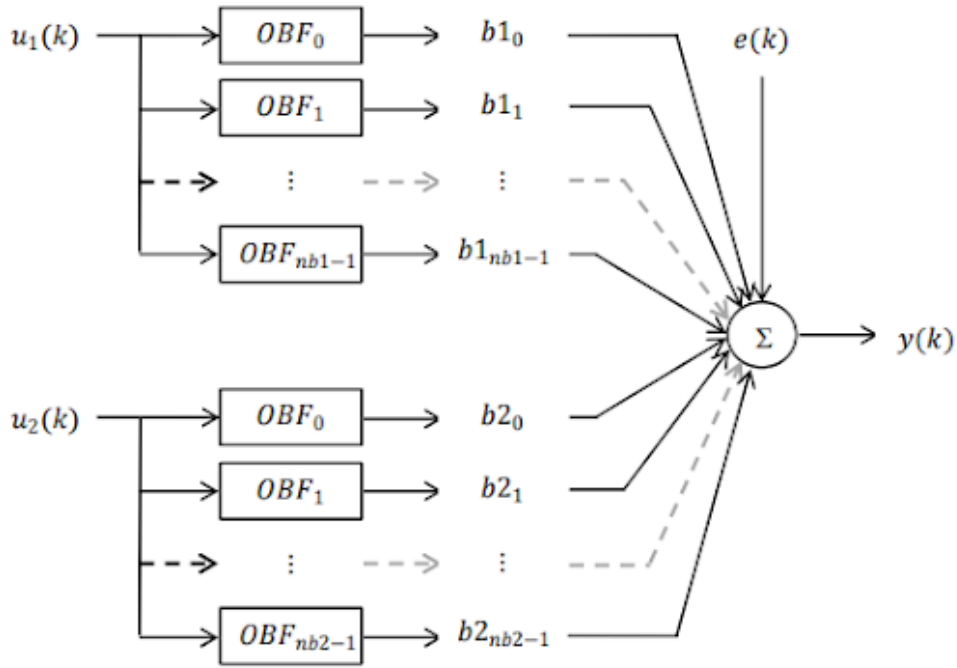


Figura 2.6: Diagrama de blocos dos modelos LBF e MBF [28].

2.6 Parâmetros da Resposta ao Impulso

A resposta ao impulso permite caracterizar ganhos e propriedades temporais dos mecanismos de acoplamento entre os sinais de entrada e saída [29]. As características da resposta ao impulso também podem ser utilizadas como ferramentas para validação do modelo construído, uma vez que ela deve simular respostas fisiológicas conhecidas [35].

Para a resposta ao impulso dos pacientes discutidos neste projeto são apresentados os seguintes parâmetros:

1. Tempo de pico, que indica o tempo entre o estímulo e o primeiro pico, seja ele positivo ou negativo, esse parâmetro é uma medida de atraso (associado ao tempo de resposta do sistema dinâmico que caracteriza a relação entre a entrada e a saída utilizadas);

2. Magnitude da resposta ao impulso (IRM, do inglês *Impulse Response Magnitude*), representa a diferença entre os valores máximo e mínimo obtidos na resposta, este parâmetro está relacionado a atividade vagal, alguns estudos, por exemplo, relacionam os baixos valores deste parâmetro em pacientes apneicos a uma redução da atividade vagal [29][36];

3. Ganho dinâmico (DG, do inglês *Dynamic Gain*) de baixa frequência (DG-LF), definido como o ganho dinâmico na faixa de frequência entre 0,04 e 0,15 Hz, ainda não há um consenso sobre a interpretação deste parâmetro [29];

4. Ganho dinâmico de alta frequência (DG-HF), definido como o ganho dinâmico na faixa de frequência entre 0,15 e 0,4 Hz, este parâmetro também está associado a atividade vagal [29].

Os parâmetros tempo de pico e magnitude da resposta ao impulso são ilustrados na Figura 2.7. O ganho dinâmico, obtido da magnitude da transformada de Fourier da resposta ao impulso, é representado na figura 2.8.

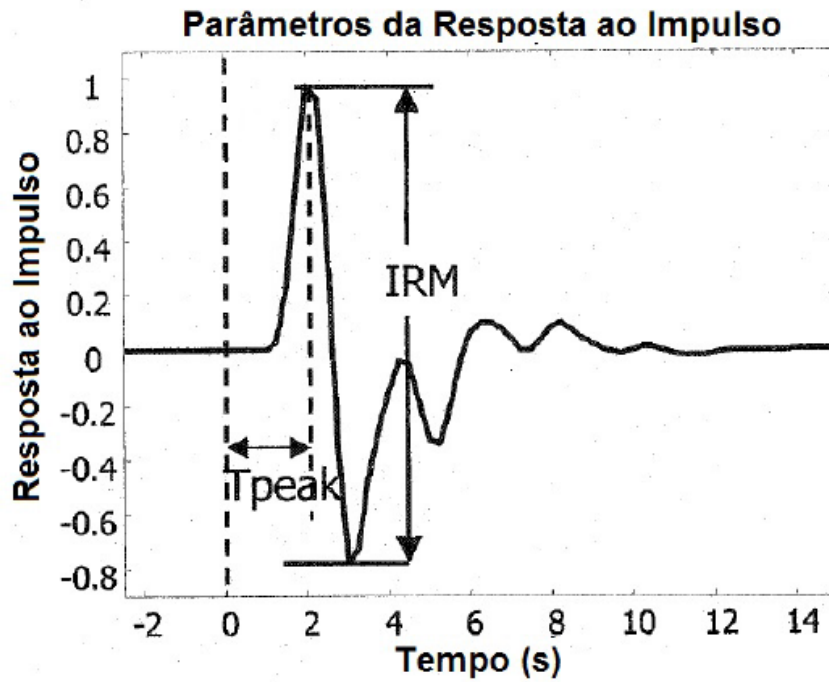


Figura 2.7: Representação gráfica dos parâmetros da resposta ao impulso.

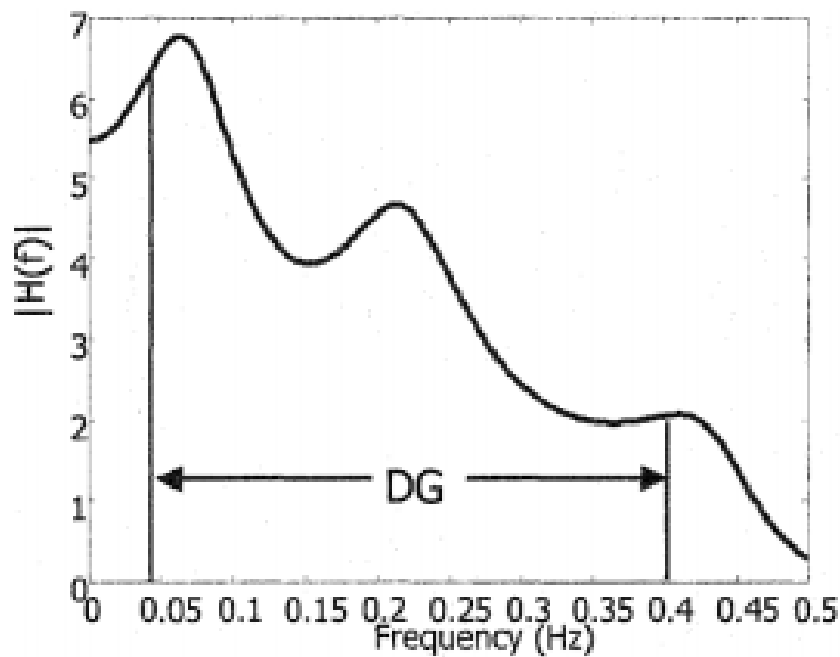


Figura 2.8: Representação gráfica do ganho dinâmico ??.

Capítulo 3

Metodologia

3.1 Base de Dados

Foram utilizadas duas bases de dados neste trabalho: a *Apnea-ECG Database* [37] e a *Fantasia Database* [38], ambas obtidas no site da Physionet [39].

A *Apnea-ECG Database* contém 70 registros de eletrocardiogramas, porém, apenas 8 desses registros também são acompanhados por dados a respeito da respiração dos pacientes. Neste trabalho, foram utilizados estes 8 registros que são acompanhados por 4 sinais adicionais (além do ECG): *RespC* e *RespA*, sinais do esforço respiratório do tórax e abdômen, respectivamente (representando uma medida da variação de volume dessas partes do corpo); *RespN*, fluxo do ar oronasal; e *SpO2*, saturação do oxigênio. Para este trabalho, escolheu-se trabalhar com o sinal *RespA*, pois sua amplitude do seu VPI é maior que a dos demais sinais.

Já a *Fantasia Database* possui 40 registros com dados da respiração e do batimento cardíaco dos pacientes. Estes registros são divididos de acordo com dois grupos de pacientes: jovens e idosos. Cada grupo possui 20 registros. Além disso, os grupos possuem número igual de pacientes masculinos e femininos. Em metade dos registros de cada um dos grupos, também foi registrada a pressão arterial. Neste projeto, foram utilizados os 20 registros (10 jovens e 10 idosos) que, além do eletrocardiograma e de dados da respiração, também possuem dados da pressão arterial.

Os sinais disponibilizados na *Apnea-ECG Database* têm várias horas de duração, uma vez que foram adquiridos durante os estágios do sono dos pacientes. Já os sinais da *Fantasia Database* possuem cerca de 120 minutos de duração. Porém, os intervalos escolhidos para a análise dos sinais nestas bases de dados foram de apenas 5 minutos, para que a condição de estacionariedade do sinal, exigida pela transformada de Fourier, não seja violada [23][40].

Para a *Apnea-ECG Database*, o critério para realizar-se a escolha dos intervalos foi começar a análise visual do sinal completo do eletrocardiograma e analisar os intervalos sem ocorrência de eventos de apneia (esta informação é fornecida no site da Physionet) desde o início até encontrar o primeiro intervalo de 5 minutos limpo, ou seja, sem ectópicos ou flutuações bruscas na linha de base. Pois estes artefatos podem gerar componentes espectrais que não estão diretamente relacionados

às informações dos ramos simpático e vagal do sistema nervoso autônomo [41][42][43].

Para a escolha dos intervalos na *Fantasia Database*, também foi realizada a análise visual do eletrocardiograma para encontrar intervalos limpos: sem ectópicos ou flutuações bruscas na linha de base. Também foram analisados os sinais de respiração e pressão para os intervalos selecionados na análise do eletrocardiograma, certificando-se que estes sinais não teriam variações bruscas em seu comportamento.

3.2 CRSIDLab

Para o processamento dos sinais, foi utilizada a *toolbox* CRSIDLab no Matlab [38] [44]. O CRSIDLab permite a obtenção de sinais de interesse a partir do ECG (intervalo R-R e frequência cardíaca), da pressão arterial (pressão sistólica obtida a partir do sinal de pressão contínua) e do fluxo de ar (volume pulmonar instantâneo). Estes sinais são então utilizados para a identificação do sistema cardiorrespiratório, com base em nos modelos disponíveis na *toolbox*: o modelo AR com entradas exógenas (ARX), o modelo de funções de base de Laguerre (LBF, do inglês *Laguerre basis functions*) e o modelo de funções de base de Meixner (MBF, do inglês *Meixner basis functions*).

A partir da resposta ao impulso obtidas com esses modelos, pode-se obter descritores quantitativos do sistema autônomo, relativos ao ganho e comportamento temporal da resposta ao impulso. Com uso destes descritores, pode-se realizar a comparação estatística entre diferentes grupos de pacientes, o que foi feito neste trabalho. Todos os dados obtidos na etapa de processamento de sinais do item Resultados foram obtidos a partir do uso do CRSIDLab.

3.3 Processamento dos sinais

As etapas seguidas para o processamento dos sinais foram as mesmas para as duas bases de dados utilizadas.

O primeiro passo no processamento do sinal de ECG consiste na identificação dos picos R (sinal RRI). No entanto, a presença de ruídos pode mascarar os picos existentes, alterando a frequência cardíaca real. Além disso, os ruídos podem prejudicar a estimação do espectro de potência. Portanto, para remover esses ruídos de alguns dos sinais trabalhados, foi aplicado um filtro passa-baixas com frequência de corte de 35 Hz para a remoção do ruído muscular. Após a filtragem do sinal de ECG, o próximo passo de pré-processamento consiste na detecção dos picos R.

Os dados do RRI são por definição amostrados de modo não uniforme, uma vez que cada ponto corresponde à ocorrência de cada pico R do ECG. Por outro lado, os dados da respiração são amostrados uniformemente. Para a análise dos sinais no domínio do tempo, em particular, em que deseja-se investigar a relação de causalidade entre entrada e saída pelo conceito de resposta ao impulso, torna-se importante que existam amostras de cada sinal (entrada e saída) nos mesmos instantes de tempo. Esta etapa é denominada "alinhamento" neste trabalho. Por sua vez, os

métodos espectrais adotados neste estudo assumem dados com amostragem uniforme [45].

Pelo critério de Nyquist, a frequência de amostragem do sinal deve ser pelo menos o dobro da maior frequência presente no sinal. A frequência cardíaca pode ser calculada através dos intervalos R-R, representados na Figura 2.1. Esses intervalos costumam ser da ordem de milisegundos. Para determinar a frequência de amostragem do sinal, observou-se que o menor intervalo R-R obtido entre todos os pacientes foi de 600 ms. Em outras palavras, a maior frequência presente no sinal do intervalo R-R foi de 1,67 Hz. Logo, a frequência de amostragem mínima a ser escolhida deveria ser de 3.34 Hz. Com isso, para garantir que não houvesse problemas com a amostragem, foi escolhida uma frequência de 4 Hz para reamostragem dos sinais. Os dados reamostrados também foram utilizados para se gerar um modelo parametrizado do sistema.

A partir do RRI, foi feita análise espectral que apresenta informações sobre a VFC dos pacientes. Para o cálculo da densidade espectral de potência (DEP), foram utilizados dois métodos: o método de Welch e o modelo AR.

No entanto, como discutido anteriormente nas seções 2.5 e 2.2, a análise tradicional da VFC possui como desvantagem a influência da respiração no batimento cardíaco. Por isso, baseada na abordagem realizada por Khoo [12], supondo que o sinal RRI é composto por apenas duas componentes, uma componente que é correlacionada a respiração e outra componente não correlacionada, foi implementado um método para remoção da influência da respiração sobre o RRI a partir da separação deste sinal em suas duas componentes.

Para isso, o primeiro passo foi a construção de um sistema que modelasse a relação entre variações na respiração (entrada), dado pelo sinal de VPI, com flutuações no sinal de RRI (saída). Como visto na seção 2.2, esse sistema descreve o mecanismo de acoplamento cardiorrespiratório (ACR). Este passo é ilustrado na figura 3.1.



Figura 3.1: Modelagem do sistema que descreve a relação entre respiração e os intervalos RR.

Utilizando-se a resposta ao impulso estimada a partir do modelo mostrado na figura 3.1, $h_{ACRestimado}$, realizou-se a seguir a convolução do sinal de respiração (ΔVPI) com $h_{ACRestimado}$ para a obtenção da componente do RRI correlacionada à respiração, como ilustrado na figura 3.2.



Figura 3.2: Diagrama de blocos representando a obtenção da componente RRI correlacionada à respiração utilizando-se a resposta ao impulso estimada ($h_{ACR\text{ estimado}}$) na etapa anterior, ilustrada na figura 3.1.

Dessa forma, para obter o sinal do RRI sem a influência da respiração, a componente do RRI correlacionada a respiração foi subtraída do RRI original, como mostra a equação 3.1. O RRI não-correlacionado a respiração foi, então, utilizado para uma nova análise espectral. O objetivo é obter descritores quantitativos do sistema nervoso autônomo que não dependam do padrão respiratório a taxa respiratória. Sabe-se que diferenças no padrão respiratório podem alterar o componente de alta frequência da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, mesmo na ausência de variações na modulação vagal [46].

$$\Delta RRI_{nao\ corr} = \Delta RRI - \Delta RRI_{corr} \quad (3.1)$$

A última etapa foi a obtenção da resposta ao impulso dos sistemas criados. É importante destacar que, para identificação do sistema, foram construídos sistemas em que a entrada foi representado pelo sinal de respiração e o RRI (o sinal original, sem remoção da influência da respiração) representou o sinal de saída. Essa mesma abordagem foi adotada nos trabalhos de Campos [47] e de Jo [27] para caracterização do sistema nervoso em grupos de jovens e idosos e para detecção e avaliação de anormalidades cardiovasculares em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono, respectivamente. Também foram criados sistemas após a remoção da influência da respiração sobre o RRI, ou seja, sistemas com a respiração como entrada e o sinal do RRI não correlacionado a respiração como saída. Para os dados da *Fantasia Database*, além dos sistemas anteriores, também foram construídos sistemas com a pressão arterial como entrada e o RRI (o sinal original e o sinal não correlacionado a respiração) como saída.

Do ponto de vista fisiológico, na resposta ao impulso obtida considerando-se o sinal de respiração como entrada (IR_RCC), um impulso no VPI representaria uma inspiração muito rápida e um pulso negativo no RRI representa um aumento na frequência cardíaca. Para as respostas ao impulso obtidas a partir da pressão arterial como entrada (IR_ABR), picos positivos representam um rápido aumento no RRI (ou seja, uma diminuição da frequência cardíaca) seguido de um aumento na pressão arterial sistólica.

As respostas ao impulso IR_RCC e IR_ABR foram estimadas utilizando-se os modelos ARX (auto regressivo com entrada exógena), LBF (funções de base de Laguerre, em sua sigla em inglês, *Laguerre Basis Function*) e MBF (funções de base de Meixner, em sua sigla em inglês, *Meixner Basis Function*). As respostas ao impulso IR_RCC e IR_ABR foram estimadas utilizando-se os três

modelos citados, como mostrado nas Figuras 3.3, 3.4, 3.5, respectivamente, utilizando o paciente c02 da *Apnea-ECG Database* como exemplo.

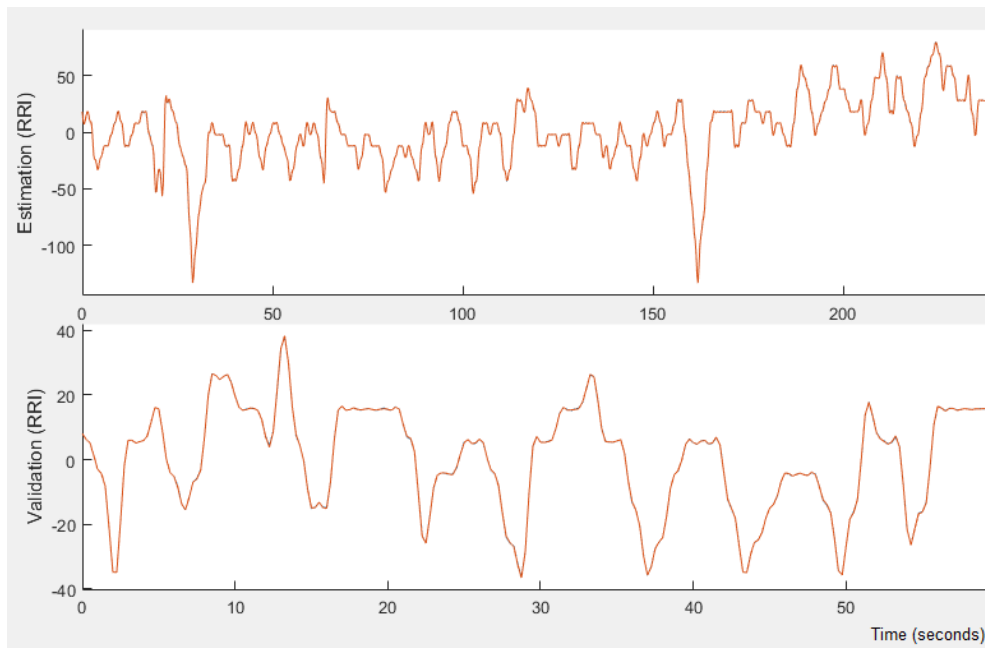


Figura 3.3: Estimação do sistema utilizando o modelo ARX.

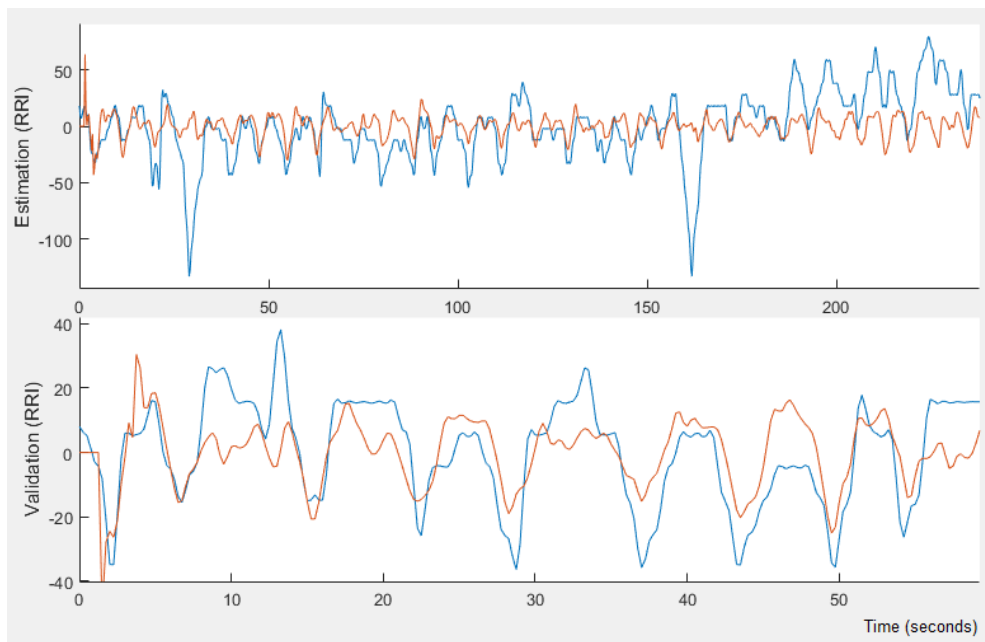


Figura 3.4: Estimação do sistema utilizando o modelo LBF.

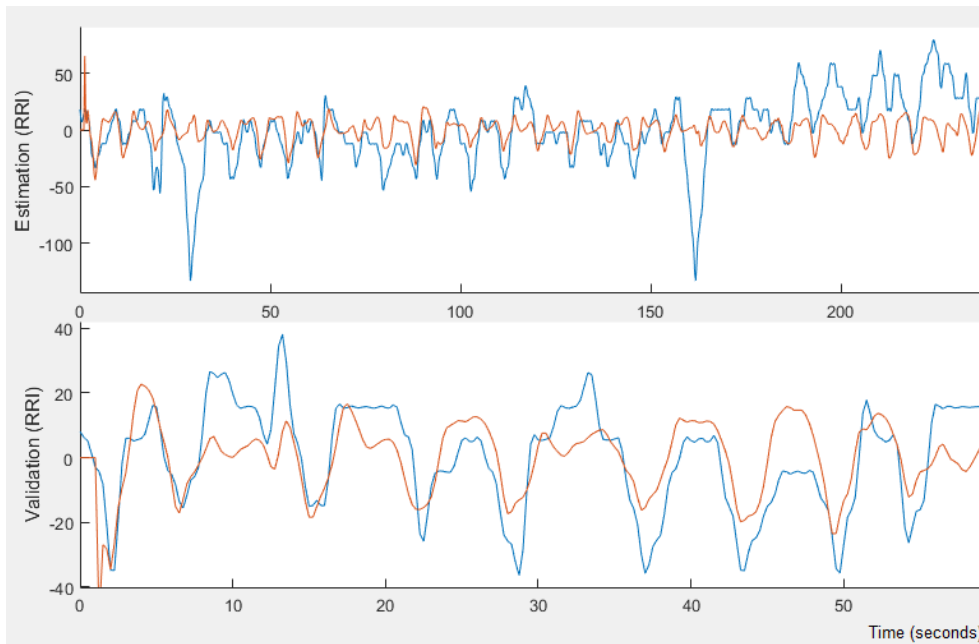


Figura 3.5: Estimação do sistema utilizando o modelo MBF.

Optou-se por utilizar 70% dos dados para a estimação dos modelos e 30% dos dados para a validação. As curvas azuis representam os dados do sistema construído com a respiração como entrada e o RRI como saída. As curvas laranjas representam a saída estimada a partir do modelo utilizado.

As curvas superiores das Figuras 3.3, 4.2 e 4.3 ("Estimation (RRI)") representam o desempenho dos respectivos modelos na estimação do sistema. Enquanto as curvas inferiores ("Validation (RRI)") de cada uma destas figuras representa a adequação do modelo aos dados de validação.

A figura 3.3 ilustra a resposta ao impulso obtida para o sujeito a02 da base de dados Apnea-ECG utilizando-se o modelo ARX.

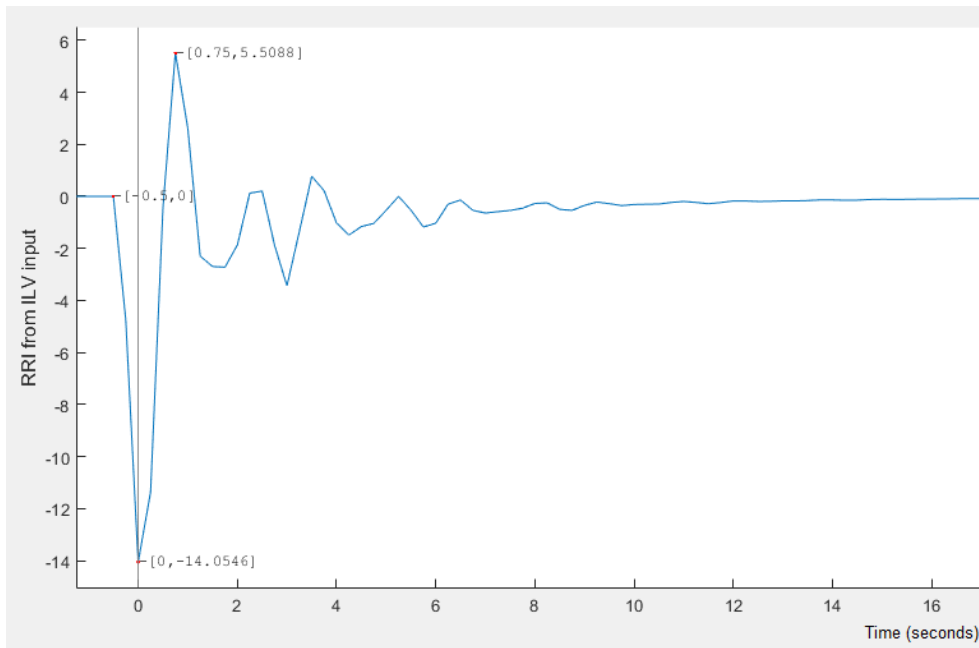


Figura 3.6: Resposta ao impulso do sistema do paciente c02 utilizando o modelo ARX.

3.4 Análise estatística

A partir dos parâmetros fornecidos pelo CRSIDLab, foram feitas análises estatísticas para interpretação dos dados obtidos. As análises estatísticas realizadas foram a análise da variância, com a avaliação do p-valor deste teste, a regressão linear e o valor do coeficiente de determinação e todas essas análises foram realizadas através do programa SigmaPlot (*Systat Software*, San Jose, CA).

Para análise dos resultados, os dados da *Apnea-ECG Database* foram separados em dois grupos: pacientes com apneia e pacientes sem apneia, de acordo com o AHI (do inglês, *apnea-hypopnea index*) de cada paciente [48]. Os valores de AHI usados para definir a presença de apneia foram baseados na referência [37]. Dessa forma, um AHI até 5 é considerado normal, AHI de 5 a 15 representa uma síndrome de apneia-hipopneia obstrutiva leve do sono (em inglês, essa nomenclatura é dada pela sigla OSAHS), um AHI de 15 a 30 representa um OSAHS moderado e acima de 30 é considerado grave. Assim, pacientes com AHI até 5 foram considerados não-apneicos e pacientes com AHI maior que 5 foram considerados apneicos.

Os dados utilizados da *Fantasia Database* também foram separados em dois grupos: pacientes jovens e pacientes idosos, de acordo com as informações fornecidas pela própria base de dados [38].

3.4.1 P-valor

Na estatística, o p-valor, ou nível descritivo, é a probabilidade de se obter uma estatística de teste igual ou mais extrema que aquela observada em uma amostra, sob a hipótese nula. De um ponto de vista mais prático, pode-se afirmar que o p-valor representa a chance ou a probabilidade

do efeito (ou da diferença) observada entre os tratamentos/categorias ser devido ao acaso, e não aos fatores que estão sendo estudados.

Como toda probabilidade, o p-valor irá variar entre 0 e 1. Na grande maioria das áreas, admite-se um valor crítico de p menor ou igual a 0,05, ou seja, assume-se como margem de segurança 5% de chances de erro.

O p-valor é uma das informações obtidas através do teste da análise de variância (ANOVA, do inglês *Analise of Variance*). Com esse teste, pretende-se verificar se há alguma diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados, pacientes apneicos e não-apneicos. Em outras palavras, a análise de variância foi utilizada para verificar se as diferenças amostrais entre os grupos estudados são reais (causadas por diferenças significativas nas populações observadas) ou casuais (decorrentes da variabilidade amostral).

Assim, o teste ANOVA permite encontrar os parâmetros capazes de distinguir os dois grupos de pacientes, de acordo com o p-valor encontrado. Se o p-valor do parâmetro comparado nos dois grupos for menor que 0.05 assume-se que há uma diferença estatisticamente significativa. Ou seja, este parâmetro seria capaz de diferenciar os grupos comparados. Caso contrário, assume-se que a diferença entre as medidas dos parâmetros sejam devidas ao acaso. Logo, este parâmetro não poderia ser utilizado para distinguir os grupos.

Em testes de significância, como os realizados neste trabalho, é importante que os dados tenham uma distribuição normal [49][50]. Para obter esta distribuição, um dos métodos utilizados é a transformação logarítmica [51][52], que foi utilizada para normalizar os dados neste trabalho quando os mesmos falharam nos testes de normalidade. Parâmetros que passaram por transformação logarítmica foram identificados em suas respectivas tabelas.

Capítulo 4

Resultados

4.1 Variabilidade da frequência cardíaca

4.1.1 Apnea-ECG Database

As informações acerca da variabilidade da frequência cardíaca foram obtidos a partir da análise da densidade espectral de potência do sinal RRI.

Os parâmetros apresentados nas Tabelas 4.1 e 4.2 são medidas da densidade espectral de potência das áreas de baixa (LF) e alta (HF) frequência dos espectrogramas dos indivíduos investigados na *Apnea-ECG Database*.

Os valores LF_{abs} e HF_{abs} representam a área total das regiões LF e HF, respectivamente. Os valores normalizados, LF_{norm} e HF_{norm} , representam a área das regiões LF e HF divididas pela soma das áreas absolutas de LF e HF, respectivamente. Já a razão LF/HF é o resultado da divisão entre as potências de LF e HF, sejam absolutas ou normalizadas.

A partir dos resultados obtidos nas Tabelas 4.1 e 4.2, é possível notar que nenhum dos parâmetros foi capaz de distinguir os dois grupos, seja pelo método de Welch ou pelo modelo AR, pois todos os valores do p-valor são maiores que 0,05.

Porém, nos resultados dos dois métodos, os valores médios do LF_{abs} e HF_{abs} são consideravelmente maiores nos grupos de pacientes não-apneicos. Assim, esses parâmetros podem ser utilizados para caracterizar os dois grupos.

Sabendo que o parâmetro HF é notoriamente reconhecido como uma medida do sistema vagal [27], os pacientes com apneia mostram uma atenuação na modulação vagal quando comparados com pacientes sem apneia já que seus valores de HF são consideravelmente menores do que os valores do grupo sem apneia.

Além disso, o fato do LF dos pacientes não-apneicos ser maior que o dos pacientes apneicos pode significar também uma atividade simpática maior [25]. Porém, ainda não há um consenso sobre a interpretação do componente de baixa frequência do espectro de potência do RRI [25][26][12] já que esse parâmetro contém informações tanto da atividade simpática quanto da parassimpática

[40] [20].

O outro parâmetro obtido foi a razão LF/HF, comumente interpretada como uma medida do balanço simpato-vagal [25][26][12]. Pelos resultados obtidos, este parâmetro indica que em pacientes apneicos há uma maior predominância da atividade simpática. Porém, este resultado não apresenta certeza estatística.

Com os resultados obtidos, percebe-se uma diminuição da VFC em pacientes com apneia. A queda dos valores da VFC é, em geral, relacionada à redução da atividade parassimpática.

Em relação aos parâmetros normalizados, há controvérsias sobre o seu uso, alguns autores defendem seu uso [53], enquanto outros o criticam [54][55]. Neste trabalho, os parâmetros normalizados não foram capazes de distinguir ou caracterizar os grupos de pacientes, pois os seus valores do p-valor foram bem maiores que 0,05 e os valores médios dos parâmetros nos grupos foram muito próximos. Logo, neste trabalho, as potências absolutas parecem conter informações mais significativas acerca do sistema nervoso autônomo.

Além disso, pela análise dos dados obtidos nas Tabelas 4.1 e 4.2, nota-se que os resultados obtidos com ambos os métodos, tanto o Welch quanto o AR, são bastante semelhantes, em alguns casos são até iguais. Dessa forma, utilizando-se qualquer um desses métodos é possível ter resultados similares.

Tabela 4.1: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo Modelo AR.

Pacientes	$LF_{abs} (ms^2)$	$HF_{abs} (ms^2)$	$LF_{norm} (n.u.)$	$HF_{norm} (n.u.)$	Razão LF/HF
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	362,625 ± 606,902	193,293 ± 325,514	68,107 ± 8,991	31,893 ± 8,991	2,414 ± 1,321
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	1630,937 ± 1799,400	1149,488 ± 1228,910	59,667 ± 14,897	38,833 ± 15,419	1,983 ± 1,412
P-valor	0,230	0,183	0,369	0,466	0,671

Tabela 4.2: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método Welch.

Pacientes	$LF_{abs} (ms^2)$	$HF_{abs} (ms^2)$	$LF_{norm} (n.u.)$	$HF_{norm} (n.u.)$	Razão LF/HF
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	438,912 ± 728,059	178,033 ± 296,852	72,036 ± 11,460	27,964 ± 11,460	3,177 ± 2,073
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	1396,868 ± 1573,233	990,159 ± 1035,459	60,256 ± 19,178	39,744 ± 19,178	2,280 ± 2,192
P-valor	0,311	0,182	0,332	0,332	0,574

Os parâmetros da densidade espectral de potência também foram obtidos após a remoção da influência da respiração sobre o RRI. Estes parâmetros estão na tabela C.3 do Apêndice C e, apesar dos parâmetros possuírem p-valores menores após a remoção da influência da respiração, ainda não foi possível a distinção entre os dois grupos.

4.1.2 Fantasia Database

As informações sobre a variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes da *Fantasia Database* também foram obtidas e estão representadas na tabela 4.3. Os identificadores I e J significam idosos e jovens, respectivamente.

Para esta base de dados, os parâmetros HF_{abs} e LF_{abs} apresentaram diferenças significativas entre os grupos em ambos os métodos utilizados, indicando que estes parâmetros podem ser usados para identificar os pacientes entre jovens e idosos. Porém, o parâmetro HF_{abs} falhou no teste de normalidade mesmo após a transformação logarítmica o que pode afetar a validade dos testes de significância realizados.

Como comentado anteriormente, o HF_{abs} é reconhecido como uma medida do sistema vagal [27] e o fato de sua média ser menor no grupo de idosos pode indicar uma atenuação na modulação vagal destes pacientes quando comparados aos voluntários jovens. Isto pode ser um efeito natural do processo de envelhecimento, visto que todos os voluntários da base de dados utilizada são saudáveis.

Além disso, conforme foi explicado anteriormente, a diferença observada no parâmetro LF_{abs} , que é maior no grupo de jovens, também pode significar uma atividade simpática maior nos pacientes jovens [25].

Analisando a razão LF/HF, percebe-se que nos pacientes jovens há uma predominância maior da atividade simpática. Mas esse parâmetro não apresentou resultados estatisticamente significativos.

Tabela 4.3: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após transformação logarítmica.

Paciente	Método AR			Método Welch		
	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF
$M_I \pm DP_I$	$2,115 \pm 0,387$	$1,893 \pm 0,492$	$0,222 \pm 0,399$	$2,116 \pm 0,348$	$1,883 \pm 0,507$	$0,234 \pm 0,416$
$M_J \pm DP_J$	$2,744 \pm 0,469$	$2,743 \pm 0,578$	$0,001 \pm 0,352$	$2,726 \pm 0,463$	$2,735 \pm 0,580$	$-0,009 \pm 0,342$
P-valor	0,004	0,002	0,206	0,004	0,003	0,172

Os dados anteriores também foram obtidos após a remoção da influência da respiração e podem ser vistos na tabela 4.4.

Desta vez, praticamente todos os dados foram capazes de distinguir os dois grupos. O único parâmetro que teve o p-valor maior que 0,05 foi a razão LF/HF no método AR. Ainda assim, seu valor foi muito próximo, ultrapassando o esperado por apenas 0,006. Novamente, é possível constatar uma diminuição da VFC em pacientes idosos.

Além disso, percebe-se que mais parâmetros foram capazes de distinguir os grupos de pacientes após a remoção da influência da respiração. Como comentado anteriormente, a influência que a respiração tem sobre o RRI é independente da atividade do SNA. Logo, ao retirá-la, é possível fazer uma análise mais correta do desempenho do SNA.

Tabela 4.4: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após transformação logarítmica e remoção da influência da respiração.

Paciente	Método AR			Método Welch		
	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF
$M_I \pm DP_I$	$2,130 \pm 0,376$	$1,910 \pm 0,569$	$0,220 \pm 0,634$	$2,117 \pm 0,345$	$1,910 \pm 0,587$	$0,207 \pm 0,623$
$M_J \pm DP_J$	$2,752 \pm 0,463$	$3,003 \pm 0,589$	$-0,251 \pm 0,358$	$2,730 \pm 0,467$	$2,995 \pm 0,585$	$-0,265 \pm 0,334$
P-valor	0,004	$\leq 0,001$	0,056	0,004	$\leq 0,001$	0,049

4.2 Resposta ao Impulso

4.2.1 Apnea-ECG Database

O CRSIDLab fornece a resposta ao impulso e alguns de seus parâmetros para todos os modelos comentados anteriormente, como mostra as Tabelas 4.5, 4.6 e 4.7. Nas tabelas, as siglas M e DP referem-se a média e ao desvio padrão, respectivamente, e são seguidas pelos índices AP e NAP que referem-se aos grupos de apneicos e não-apneicos, respectivamente.

Observando o p-valor do tempo de pico e do IRM na Tabela 4.5 chega-se à conclusão que esses parâmetros não conseguem distinguir os dois grupos de voluntários, pois o p-valor do teste ANOVA aplicado a ambos os parâmetros, ao comparar o grupo de apneicos com o grupo de não-apneicos, é maior que 0,05. Apesar do resultado não ser estatisticamente significativo, há uma tendência de que os valores de IRM dos apneicos seja menor do que dos não-apneicos, o que parece apontar para uma maior modulação vagal em repouso dos indivíduos saudáveis quando comparados aos indivíduos apneicos. Essa relação entre o IRM e a modulação vagal também foi observada em outros trabalhos [29].

Percebe-se também que as médias dos tempos de pico dos dois grupos são iguais. Logo, o tempo de pico é um parâmetro não sensível para caracterizar indivíduos entre apneicos e não-apneicos.

Tabela 4.5: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX.

Parâmetros	T_{peak} (s)	IRM (ms/L)
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	$0,875 \pm 0,433$	$8,358 \pm 7,601$
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	$0,875 \pm 0,433$	$123,769 \pm 96,165$
P-valor	1	0,054

Analisando a Tabela 4.6 pode-se observar que o IRM agora foi capaz de distinguir os dois grupos de voluntários, pois o seu p-valor é menor do que 0,05. Isso quer dizer que as diferenças nos valores das médias entre os dois grupos tratados são grandes o suficiente para descartar uma hipótese de que estas diferenças sejam uma casualidade, ou seja, há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Assim como foi observado nos resultados com o modelo ARX, também no modelo LBF, o valor médio do IRM dos não-apneicos foi consideravelmente maior que o IRM dos apneicos. Esses resultados parecem indicar uma maior modulação vagal dos indivíduos saudáveis quando comparados aos indivíduos apneicos.

Analisando também o parâmetro o T_{peak} da 4.6 percebe-se que este não é um parâmetro capaz de distinguir os dois grupos. Além disso, as médias do T_{peak} nos dois grupos são muito próximas. Logo, não seria possível distinguir os dois grupos com este parâmetro.

Tabela 4.6: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF.

Parâmetros	T_{peak} (s)	IRM (ms/L)
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	$0,438 \pm 0,375$	$30,244 \pm 23,659$
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	$0,25 \pm 0$	$679,516 \pm 304,330$
P-valor	0,356	0,005

Por fim, ao analisar a tabela 4.7, percebe-se que tanto o tempo de pico quanto o IRM não são capazes de distinguir os dois grupos de pacientes.

No entanto, comparando a média do valor do IRM dos dois grupos, nota-se uma grande diferença. O valor médio para o IRM no grupo de pacientes não-apneicos é bem maior do que a do grupo de pacientes apneicos assim como nos outros dois modelos discutidos anteriormente. Logo, o parâmetro IRM da resposta ao impulso pode ser utilizado para classificar os pacientes em apneicos e não-apneicos como já foi observado em outros estudos [29].

Os tempos de pico dos dois grupos da 4.7, por outro lado, apresentam valores muito próximos, fazendo com que esse parâmetro seja incapaz de distinguir os dois grupos de pacientes.

Tabela 4.7: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF.

Parâmetros	T_{peak} (s)	IRM (ms/L)
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	$1 \pm 0,645$	$21,912 \pm 15,324$
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	$1,063 \pm 0,944$	$414,255 \pm 434,401$
P-valor	0,917	0,121

Removendo a influência da respiração do RRI destes pacientes, são encontrados novos valores para os parâmetros da resposta ao impulso para os modelos ARX, LBF e MBF. Os novos valores para cada um destes modelos são dados nas tabelas 4.8, 4.10 e 4.9, respectivamente.

Tabela 4.8: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX sem a influência da respiração sobre o RRI e que passaram por transformação logarítmica.

Parâmetros	Tempo de pico (s)	IRM (ms/L)
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	$-0,376 \pm 0,288$	$0,978 \pm 0,339$
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	$0,0978 \pm 0,567$	$2,421 \pm 0,478$
P-valor	0,187	0,003

Tabela 4.9: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF sem a influência da respiração sobre o RRI.

Parâmetros	Tempo de pico (s)	IRM (ms/L)
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	$0,375 \pm 0,144$	$17,437 \pm 13,592$
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	$0,25 \pm 0$	$427,28 \pm 194,725$
P-valor	0,134	0,006

Tabela 4.10: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF sem a influência da respiração sobre o RRI e que passaram por transformação logarítmica.

Parâmetros	Tempo de pico (s)	IRM (ms/L)
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	$0,298 \pm 0,534$	$1,061 \pm 0,126$
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	$-0,376 \pm 0,288$	$2,451 \pm 0,603$
P-valor	0,068	0,004

Observando os resultados das tabelas 4.8, 4.10 e 4.9, é possível notar que após a remoção da influência da respiração sobre o RRI, a magnitude da resposta ao impulso foi capaz de distinguir os grupos de pacientes em todos os modelos trabalhados. E o tempo de pico, apesar de ainda ser incapaz de distinguir os grupos, teve seu p-valor reduzido em todos os modelos.

4.2.2 Fantasia Database

Também foram obtidos os parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes da *Fantasia Database* para os modelos ARX, LBF e MBF. Estes dados estão nas tabelas 4.11, 4.12 e 4.13, respectivamente, e passaram por transformação logarítmica após falharem nos testes de normalidade.

Analisando os resultados da Tabela 4.11, percebe-se que o único parâmetro que não apresentou resultados significativos foi o tempo de pico. Os demais parâmetros (IRM, DG-HF e DG-LF) foram capazes de distinguir os dois grupos. Além disso, as médias de todos os parâmetros analisados foram maiores no grupos de jovens. Como comentado na seção dos , o IRM e o DG-HF estão relacionados a atividade vagal. Logo, estes resultados indicam uma atenuação na modulação vagal de pacientes idosos.

Tabela 4.11: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com respiração como entrada após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tempo de pico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$1,7101 \pm 0,6937$	$-0,0477 \pm 0,4069$	$2,0537 \pm 0,4566$	$1,6949 \pm 0,5699$
$M_J \pm DP_J$	$2,4804 \pm 0,4888$	$0,1363 \pm 0,2943$	$2,6296 \pm 0,5069$	$2,3365 \pm 0,5340$
P-valor	0,0100	0,2620	0,0160	0,0180

Por outro lado, os resultados obtidos com o modelo LBF, na Tabela 4.12, indicam que o único parâmetro capaz de distinguir os dois grupos é o DG-HF. No entanto, assim como observado nos dados obtidos pelo modelo ARX, as médias dos parâmetros são maiores no grupo de jovens.

Tabela 4.12: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com respiração como entrada após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tempo de pico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$2,1520 \pm 0,5423$	$-0,3515 \pm 0,4610$	$2,2387 \pm 0,7303$	$1,7392 \pm 0,4888$
$M_J \pm DP_J$	$2,5660 \pm 0,5068$	$-0,1540 \pm 0,4591$	$2,5379 \pm 0,3906$	$2,2669 \pm 0,4331$
P-valor	0,0950	0,3500	0,2680	0,0200

Pelos dados da tabela 4.13, obtidos a partir do modelo MBF, observa-se que o único parâmetro capaz de distinguir os grupos é o DG-HF. Porém, assim como nos resultados dos outros modelos, observa-se que a média de todos os parâmetros analisados no grupo de jovens é maior que a observada no grupo de idosos.

Tabela 4.13: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com respiração como entrada após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tempo de pico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$1,9790 \pm 0,7876$	$-0,2510 \pm 0,3152$	$2,2501 \pm 0,6731$	$1,7155 \pm 0,4933$
$M_J \pm DP_J$	$2,4037 \pm 0,6608$	$-0,0558 \pm 0,3883$	$2,5726 \pm 0,3857$	$2,2687 \pm 0,4346$
P-valor	0,2080	0,2330	0,2050	0,0160

A seguir, são apresentados os resultados obtidos considerando sistemas em que a pressão arterial é a entrada e o RRI, a saída. Nas tabelas 4.14, 4.15 e 4.16, estão os parâmetros destes sistemas para os modelos ARX, LBF e MBF, respectivamente.

Apenas o parâmetro tempo de pico do modelo ARX passou no teste de normalidade. Portanto, os demais parâmetros que falharam neste teste passaram por transformação logarítmica.

Observando-se a Tabela 4.14, é possível concluir que o único parâmetro incapaz de distinguir os dois grupos é o tempo de pico. Os demais parâmetros, IRM, DG-HF e DG-LF, são capazes de distinguir os grupos. Além disso, como já foi observado nos casos anteriores, a média dos parâmetros nos pacientes jovens é maior do que nos idosos.

Tabela 4.14: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a pressão como entrada após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tempo de pico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$2,6712 \pm 0,4374$	$1,6750 \pm 1,0277$	$2,4650 \pm 0,4884$	$2,6855 \pm 0,5101$
$M_J \pm DP_J$	$3,1324 \pm 0,4044$	$2,1750 \pm 1,2859$	$2,9060 \pm 0,4397$	$3,1711 \pm 0,4413$
P-valor	0,0250	0,3500	0,0480	0,0350

Para os dados da Tabela 4.15, obtidos com o modelo LBF, todos os parâmetros foram capazes de distinguir os grupos. Além disso, a média dos parâmetros no grupo dos jovens também foi maior.

Tabela 4.15: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a pressão como entrada após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tempo de pico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$2,6315 \pm 0,5274$	$-0,4377 \pm 0,3326$	$2,4780 \pm 0,4679$	$2,6510 \pm 0,4914$
$M_J \pm DP_J$	$3,1582 \pm 0,3639$	$0,0510 \pm 0,4326$	$2,9158 \pm 0,4544$	$3,2031 \pm 0,4330$
P-valor	0,0180	0,0110	0,0480	0,0160

O resultado obtido a partir do modelo MBF é apresentado na Tabela 4.16. Os dados desta tabela indicam que os parâmetros IRM, DG-LF e DG-HF são capazes de distinguir os dois grupos de pacientes. Porém, o tempo de pico possui p-valor maior que 0,05, sendo assim, não é possível distinguir os grupos com este parâmetro.

Tabela 4.16: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a pressão como entrada após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tempo de pico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$2,3893 \pm 0,7062$	$-0,2423 \pm 0,3632$	$2,4660 \pm 0,4650$	$2,6156 \pm 0,5501$
$M_J \pm DP_J$	$3,1736 \pm 0,4343$	$-0,0160 \pm 0,3341$	$2,9165 \pm 0,4473$	$3,1957 \pm 0,4387$
P-valor	0,0080	0,1640	0,0400	0,0180

Além disso, é possível notar que a média de todos os parâmetros para os três modelos trabalhados é maior no grupo de jovens.

Novamente, a influência da respiração sobre o RRI foi removida e foram calculados os novos parâmetros para os dois sistemas: com a respiração como entrada e com a pressão como entrada. Os parâmetros dos sistemas em que a respiração funciona como entrada para os modelos ARX, LBF e MBF estão nas tabelas 4.17, 4.18 e 4.19, respectivamente.

Nos modelos ARX e LBF, os parâmetros IRM, DG-LF e DG-HF foram capazes de distinguir os grupos de jovens e idosos. No modelo MBF, os parâmetros IRM e DG-HF também tiveram resultados que demonstram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de jovens e idosos. Porém, o tempo de pico ainda não foi capaz de distinguir os grupos em nenhum dos modelos.

Além disso, a média dos parâmetros foi novamente maior no grupo de jovens. Comparando esses resultados com os obtidos anteriormente nos sistemas com a respiração como entrada, antes da remoção da influência da respiração, percebe-se que mais parâmetros foram capazes de distinguir os dois grupos.

Tabela 4.17: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$1,7663 \pm 0,4267$	$-0,0919 \pm 0,4172$	$2,0713 \pm 0,4957$	$1,5355 \pm 0,6720$
$M_J \pm DP_J$	$2,4954 \pm 0,4558$	$-0,0227 \pm 0,3289$	$2,9169 \pm 0,4098$	$2,5201 \pm 0,4889$
P-valor	0,0020	0,6850	$\leq 0,001$	0,0010

Tabela 4.18: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$1,9970 \pm 0,6963$	$-0,2765 \pm 0,4645$	$2,0414 \pm 0,6644$	$1,6143 \pm 0,5872$
$M_J \pm DP_J$	$2,5492 \pm 0,4517$	$0,0375 \pm 0,4030$	$2,6687 \pm 0,5832$	$2,4762 \pm 0,4994$
P-valor	0,0500	0,1240	0,0380	0,0020

Tabela 4.19: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$1,7754 \pm 0,7083$	$-0,0795 \pm 0,3024$	$2,2308 \pm 0,5575$	$1,6954 \pm 0,5545$
$M_J \pm DP_J$	$2,4856 \pm 0,2727$	$0,0016 \pm 0,3543$	$2,6785 \pm 0,5829$	$2,4751 \pm 0,4861$
P-valor	0,0080	0,5880	0,0960	0,0040

Os parâmetros dos sistemas em que a pressão funciona como entrada para os modelos ARX, LBF e MBF estão nas tabelas 4.20, 4.21 e 4.22, respectivamente.

No modelo ARX, os parâmetros IRM, DG-LF e DG-HF foram capazes de distinguir os grupos de jovens e idosos. No modelo MBF, o único parâmetro que pode ser usado para distinguir os grupos é o DG-HF. No modelo MBF, os parâmetros IRM e DG-HF também demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Porém, o tempo de pico novamente não foi capaz de distinguir os grupos em nenhum dos modelos.

Além disso, a média dos parâmetros foi novamente maior no grupo de jovens, exceto o tempo de pico que foi maior no grupo de idosos. Comparando esses resultados com os obtidos anteriormente nos sistemas com a pressão como entrada, antes da remoção da influência da respiração, percebe-se que para os modelos ARX e MBF, os resultados foram semelhantes. Porém, enquanto antes da remoção da influência da respiração todos os parâmetros no modelo LBF eram capazes de distinguir os grupos, após a remoção apenas o DG-HF pode ser usado para distinguir os grupos.

Tabela 4.20: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$2,6100 \pm 0,4329$	$0,0567 \pm 0,3164$	$2,4728 \pm 0,3546$	$2,6770 \pm 0,3834$
$M_J \pm DP_J$	$3,1496 \pm 0,4174$	$0,2427 \pm 0,2475$	$2,8870 \pm 0,4329$	$3,3072 \pm 0,4551$
P-valor	0,0110	0,1600	0,0310	0,0040

Tabela 4.21: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$2,9649 \pm 0,5739$	$-0,1163 \pm 0,4445$	$2,6078 \pm 0,3890$	$2,7053 \pm 0,2997$
$M_J \pm DP_J$	$3,3425 \pm 0,3875$	$-0,2096 \pm 0,4194$	$2,9352 \pm 0,4376$	$3,3686 \pm 0,4418$
P-valor	0,1020	0,6350	0,0940	$\leq 0,001$

Tabela 4.22: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Parâmetros	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
$M_I \pm DP_I$	$2,6806 \pm 0,5530$	$-0,2242 \pm 0,3853$	$2,5675 \pm 0,3928$	$2,7226 \pm 0,3331$
$M_J \pm DP_J$	$3,1953 \pm 0,3907$	$-0,2339 \pm 0,3884$	$2,9202 \pm 0,4506$	$3,3357 \pm 0,4533$
P-valor	0,0270	0,9560	0,0780	0,0030

Capítulo 5

Conclusões

Este trabalho possibilitou a caracterização do SNA através da análise dos parâmetros da resposta ao impulso e do espectrograma do RRI em duas bases de dados: a *Apnea-ECG Database* e a *Fantasia Database*. A primeira base de dados reúne pacientes apneicos e não-apneicos. A segunda base de dados classifica seus voluntários de acordo com a idade em idosos e jovens. Desta forma, com os resultados obtidos, foi possível avaliar o efeito da apneia obstrutiva do sono e do envelhecimento sobre o comportamento do SNA. Além disso, foi avaliada a influência da respiração sobre os parâmetros obtidos com as técnicas implementadas neste trabalho. Em particular, percebeu-se que, após a remoção da influência da respiração sobre o sinal RRI, os parâmetros estudados tornaram-se em geral mais sensíveis na detecção de alterações no SNA, tanto na análise espectral quanto na resposta ao impulso (com sistemas em que a respiração agia como entrada).

Analisando os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca para a *Apnea-ECG Database*, notou-se que nenhum dos parâmetros foi capaz de distinguir os dois grupos independente do método usado. Porém, houve uma diferença considerável entre os valores médios dos parâmetros LF_{abs} e HF_{abs} entre os grupos nos dois métodos utilizados, Welch e AR.

O HF_{abs} é considerado uma medida da atividade vagal [56]. Logo, os resultados obtidos indicam que pacientes com apneia apresentam uma atividade vagal reduzida quando comparados aos pacientes não-apneicos. Além disso, como os pacientes apneicos também tiveram valores menores de LF_{abs} , isso pode indicar uma atividade simpática reduzida desses pacientes [25].

Para os pacientes da *Fantasia Database*, os parâmetros HF_{abs} e LF_{abs} foram capazes de distinguir os pacientes jovens e idosos nos dois métodos utilizados, Welch e AR. Além disso, após a remoção da influência da respiração, a razão LF/HF também apresentou significância estatística com o uso do método Welch.

Dos resultados obtidos da análise espectral da *Fantasia Database*, observa-se que os pacientes idosos apresentaram os parâmetros LF_{abs} e HF_{abs} menores que os pacientes jovens. Como o parâmetro HF_{abs} está associado à atividade vagal [56], este resultado indica que os voluntários idosos apresentaram uma atividade vagal reduzida quando comparado aos voluntários jovens. Além disso, como LF_{abs} pode ser uma medida da atividade simpática [25], estes resultados sugerem que os idosos também apresentam uma atividade simpática reduzida quando comparado aos voluntários

rios jovens. Esses resultados estão coerentes com os resultados obtidos em [57], que mostram que a VFC diminui com o aumento da idade, que geralmente é atribuída à redução da atividade parasimpática ao longo dos anos e também à redução da atividade simpática com a idade, mas em um ritmo mais lento. Outros trabalhos anteriores mostraram resultados semelhantes na caracterização do SNA de pacientes jovens e idosos [58] e de pacientes apneicos e não-apneicos [59].

Além da técnica univariável de análise da VFC através do RRI, também foram implementados modelos multivariáveis para análise da resposta ao impulso. Para a *Apnea-ECG Database*, percebeu-se que o IRM é consideravelmente menor em pacientes apneicos. Isto, por sua vez, indica uma menor atividade do ramo vagal que, conforme esperado, é maior nos pacientes saudáveis, ou seja, não-apneicos [56].

Outro ponto importante desta análise é a influência da respiração sobre o RRI e o impacto desta influência na caracterização do SNA. Antes da remoção da influência da respiração, o IRM só indicou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes da *Apnea-ECG Database* através do modelo LBF. No entanto, após a remoção desta influência, foram obtidas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para todos os modelos trabalhados. Este resultado sugere que os índices obtidos após a remoção da influência da respiração são mais sensíveis à detecção de alterações no SNA em pacientes com apneia obstrutiva do sono. O tempo de pico, por outro lado, foi incapaz de caracterizar ou distinguir os dois grupos de pacientes.

Para os pacientes da *Fantasia Database*, foram analisados dois sistemas, aquele em que a respiração funciona como entrada e outro em que a pressão arterial atua como entrada.

Para o sistema com a pressão como entrada, os resultados dos parâmetros IRM, DG-HF e DG-LF foram capazes de distinguir os grupos de jovens e idosos para todos os modelos utilizados. Além disso, o parâmetro tempo de pico também apresentou significância estatística no modelo LBF.

Porém, após a remoção da influência da respiração, apenas no modelo ARX os três parâmetros - IRM, DG-LF e DG-HF - continuaram com resultados estatisticamente significantes. No modelo MBF, somente os parâmetros DG-HF e IRM foram significativos. E no modelo LBF, apenas o parâmetro DG-HF.

Nos sistemas em que a respiração representou a entrada, o parâmetro DG-HF foi capaz de distinguir os dois grupos em todos os modelos. Ademais, os parâmetros IRM e DG-LF também tiveram resultados estatisticamente significativos no modelo ARX. Após a remoção da influência da respiração sobre o RRI, a distinção entre os grupos de jovens e idosos tornou-se mais significativa. Nos modelos ARX e LBF, os parâmetros IRM, DG-LF e DG-HF foram capazes de fazer esta distinção. E no modelo MBF, os parâmetros IRM e DG-HF também apresentaram resultados estatisticamente significativos.

Desta vez, os valores médios dos parâmetros IRM, DG-LF e DG-HF foram maiores no grupo de jovens nos dois sistemas simulados para esta base de dados. Estes resultados, com exceção do DG-LF, podem ser interpretados como uma indicação de maior atividade vagal em pacientes jovens.

A obtenção dos marcadores quantitativos da função autônoma obtidos neste trabalho podem ser utilizados, por exemplo, na avaliação da efetividade de métodos de tratamento de doenças que afetam o SNA por permitirem comparar os índices obtidos antes e após o tratamento para verificação de melhorias no controle autônomo [60]. No caso da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), diversos trabalhos indicaram a efetividade do tratamento por CPAP (do inglês, *Continuous Positive Airway Pressure*) a partir da análise dos efeitos deste tratamento na atividade simpática dos pacientes [61][62]. Outra utilidade importante desses marcadores é o acompanhamento da evolução de doenças [63][64][65] e a estratificação de risco de desenvolvimento de alguns tipos de complicações fisiológicas, como, por exemplo, infarto do miocárdio [66][67][68].

Para trabalhos futuros, sugere-se a análise de sistemas construídos com as três variáveis em estudo: RRI, respiração e pressão. Ao invés de sistemas com apenas uma saída e uma entrada, poderiam ser construídos sistemas com duas entradas (pressão e respiração) e com o RRI como saída.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Khoo, M. C. Physiological control systems: analysis, simulation, and estimation, Wiley-IEEE Press, 1999.
- [2] Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C., van de Borne P.J.H., Dyken M.E., Somers V.K. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 98: 1071-1077, 1998.
- [3] Brooks D., Horner R.L., Floras J.S., Kozar L.F., Render-Teixeira C.L., Phillipson E.A. Baroreflex control of heart rate in canine model of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Care Med.* 159: 1293-1297, 1999.
- [4] Shepard J.W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin. In Chest Med.* 3: 437-458, 1992.
- [5] Marieb, E. N.; Hoehn, K. *Human Anatomy & Physiology*. 9^a. ed. [S.l.]: Pearson, 2012.
- [6] Fuganti, C.; Oliveira, D.; Rodrigues, R. *Curso de Eletrocardiografia Básica*. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Londrina, 2013.
- [7] Clifford, G. *ECG Statistics, Noise, Artifacts, and Missing Data*. Em: *Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis*, Norwood, Artech House, Inc., 2006, pp. 55-99.
- [8] Gouveia, S. *Contributions to the Analysis of Short-term Cardiovascular Coupling*. Porto, 2009.
- [9] Vanderlei, L.; PASTRE, C.; HOSHI, R.; CARVALHO, T. Noções Básicas de Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua Aplicabilidade Clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, vol.24, no.2. São José do Rio Preto, 2009.
- [10] Brown, Troy E., Larry A. Beightol, Junkenkoh, and Dwain L. Eckberg. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J. Appl. Physiol.* 75(5): 2310-2317, 1993.
- [11] Novak, V., Novak, P., de Champlain, J., Le Blanc, A.R., Martin, R., and Nadeau, R. (1993). Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985) 74, 617-626.
- [12] KHOO, M.; KIM, T-S.; BERRY, R. Spectral Indices of Cardiac Autonomic Function in Obstructive Sleep Apnea. *SLEEP*, Vol. 22, No. 4, 1999.

- [13] Brown, T. E. et al. Important influence of respiration on human RR interval power spectra is largely ignored. *Journal of Applied Physiology*, 1993. 2310-2317
- [14] KHOO, M. C. K. Modeling of Autonomic Control in Sleep-Disordered Breathing. *Cardiovasc Eng.*, 2008. 1-4.
- [15] Oliveira, F. M. G. S. A. Autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea in childhood obesity. University of Southern California. 2011.
- [16] Costa Dias, V.H. (2017). Cálculo e Avaliação de Índices da Sensibilidade do Barorreflexo e Variabilidade da Frequência Cardíaca. Dissertação de Mestrado em Engenharia Elétrica, Publicação PPGEA.DM 654/2017, Departamento de Engenharia Elétrica, Faculdade de Tecnologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 128p.
- [17] Guyton, A. C.; Hall, J. E. *Fundamentos de Fisiologia*. 12^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2012.
- [18] Guyton, A.; Hall, J. O Sistema Nervoso Autônomo e a Medula Adrenal. Em: *Tratado de Fisiologia Médica*, Rio de Janeiro, Elsevier Editora Ltda., 2006, pp. 748-760.
- [19] Brodal, P. *The Central Nervous System: Structure and Function*. Oxford University Press, Inc. New York, 2004.
- [20] Akselrod S., Gordon D., Ubel F. A., Shannon D. C., Barger A. C., Cohen R. J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
- [21] Saul J. P. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *NIPS* 1990; 5: 32-7.
- [22] Moraes R. S. F., Ferlin E. L. Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Utilidad del análisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60: 77-80.
- [23] 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. *European Heart Journal*, vol. 14, pp. 354-381, 1996.
- [24] Semmlow, J. L.; Griffel, B. *Modern Spectral Analysis: The Search for Narrowband Signals*. Biosignal and Medical Image Processing, Boca Raton, 2014.
- [25] PASO, G.; LANGEWITZ, W.; MULDER, L.; ROON, A.; DUSCHEK, S. The Utility of Low Frequency Heart Rate Variability as an Index of Sympathetic Cardiac Tone: A Review with Emphasis on a Reanalysis of Previous Studies. *Psychophysiology*, Vol 50. pp 477-487, 2013.
- [26] SEYDNEJAD, S.; KITNEY, R. Cardiovascular Variability Modelling: Some Fundamental Concepts. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Vol. 20, No 1, 1998.

- [27] Jo, J. Linear and Nonlinear Model-Based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) During Wakefulness and Sleep. Los Angeles, 2002.
- [28] Silva, L. S. C. B. Quantitative Analysis of the Autonomic Nervous System: Toolbox Development and Application. Dissertação de Mestrado em Engenharia de Sistemas Eletrônicos e de Automação. Publicação PPGEA.DM - 680/2017. Departamento de Engenharia Elétrica. Universidade de Brasília.
- [29] JO, J.; BLASI, A.; VALLADARES, E.; JUAREZ, R.; BAYDUR, A.; KHOO, M. Model-based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome during Sleep. *Respir Crit Care Med*, Vol 167. pp 128-136, 2003
- [30] K. H. Chon, R. Mukkamala, K. Toska, T. J. Mullen, A. A. Armoundas and R. J. Cohen. Linear and Nonlinear System Identification of Autonomic Heart-Rate Modulation: A Noninvasive Method for the Evaluation of Cardiovascular Regulatory Mechanisms. *IEEE engineering in medicine and biology magazine*, vol. 16, no. 5, pp. 96-105, 1997.
- [31] M. L. Appel, P. Saul, R. D. Berger and R. J. Cohen. Closed-loop identification of cardiovascular regulation mechanisms. *Computers in Cardiology*, Jerusalem, 1989.
- [32] P. Van den Hof and N. Brett, "System identification with generalized orthonormal basis functions," in *Modelling and identification with rational orthogonal basis functions*, Berlin, Springer-Verlag, 2005, pp. 61-102
- [33] M. H. Asyali and M. Juusola, "Use of Meixner Functions in Estimation of Volterra Kernels of Nonlinear Systems With Delay," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 2, pp. 229-237, Fevereiro 2005.
- [34] A. C. Den Brinker, "Meixner-like Functions Having a Rational z-transform," *International Journal of Circuit Theory and Applications*, vol. 23, no. 3, pp. 237- 131 246, 1995.
- [35] SILVA, L. Interface Gráfica para Análise de Sinais do Sistema Cardiorrespiratório. Trabalho de Graduação. Universidade de Brasília, Brasília, 2015.
- [36] J. Chaicharn et al., "Model-based assessment of cardiovascular autonomic control in children with obstructive sleep apnea," *Sleep*, vol. 32, no. 7, pp. 927-938, Jul. 2009.
- [37] T. Penzel, G.B. Moody, R.G. Mark, A.L. Goldberger, J.H. Peter. The Apnea-ECG Database. *Computers in Cardiology* 2000; 27:255-258.
- [38] Iyengar N, Peng C-K, Morin R, Goldberger AL, Lipsitz LA. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol* 1996;271:1078-1084.
- [39] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 101(23):e215-e220 [Circulation Electronic Pages; <http://circ.ahajournals.org/content/101/23/e215.full>]; 2000 (June 13).

- [40] CAMM, A.; MALIK, M. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *European Heart Journal*, v. 17, p. 354-381, 1996.
- [41] Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. *Am Heart J*. 2004;147(5):e21.
- [42] Thuraisingham RA. Preprocessing RR interval time series for heart rate variability analysis and estimates of standard deviation of RR intervals. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006;83(1):78-82.
- [43] Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde*. 2005;12(4):167-71.
- [44] L. S. C. B. Silva and F. M. G. d. S. A. Oliveira. CRSIDLab: a Toolbox for Multivariate Autonomic Nervous System Analysis Using Cardiorespiratory Identification. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2019.
- [45] CLIFFORD, G. *Signal Processing Methods for Heart Rate Variability*. Oxford, 2002.
- [46] Allen, J. J., Chambers, A. S., Towers, D. N. (2007). The many metrics of cardiac chronotropy: A pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biological psychology*, 74(2), 243-262.
- [47] CAMPOS, M. R. Quantificação do Sistema Nervoso Autônomo utilizando Técnicas de Identificação de Sistemas no Domínio do Tempo: Comparação com Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca. Trabalho de Graduação. Universidade de Brasília, Brasília, 2015.
- [48] Penzel, T. Additional information about the recordings used in the PhysioNet/CinC Challenge 2000. Disponível em: <https://www.physionet.org/physiobank/database/apnea-ecg/additional-information.txt>>. Acesso em 8 de julho de 2018.
- [49] HOTELLING, H.; PABST, M. R. Rank correlation and tests of significance involving no assumption of normality. *The Annals of Mathematical Statistics*, Durham, Vol. 7, pp. 29-43, 1936.
- [50] CARLSON, J. L. A study of the distribution of means estimated from small samples by the method of maximum likelihood for Pearson's type II curve. *The Annals of Mathematical Statistics*, Durham, Vol. 3, pp. 86-107, 1932.
- [51] BARTLETT, M. S.; KENDALL, D. G. The statistical analysis of variance: heterogeneity and the logarithmic transformation. *Journal of the Royal Statistical Society*, Edinburgh, Vol. 7, Issue 1, pp. 128-138, 1946.
- [52] KEENE, O. N. The log transformation is special. *Statistics in Medicine*, Vol. 14, pp. 811-819, 1995.
- [53] MALLIANI, A; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain. *Circulation*, 84: 482-492, 1991.

- [54] BURR, R. Interpretation of Normalized Spectral Heart Rate Variability Indices In Sleep Research: A Critical Review. *Sleep*, 30(7):913-919, 2007.
- [55] HEATHERS, J. Everything Hertz: Methodological Issues in Short-term Frequency-domain HRV. *Frontiers in Physiology*, 2014.
- [56] JO, J. Linear and Nonlinear Model-Based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) During Wakefulness and Sleep. Los Angeles, 2002.
- [57] SINGER, D.; ORI, Z. Changes in Heart Rate Variability Associated with Sudden Cardiac Death. *Heart rate Variability* (Armonk, NY: Futura), p. 429-448, 1995.
- [58] Campos, M. R. Quantificação do Sistema Nervoso Autônomo utilizando técnicas de identificação de sistemas no domínio do tempo: comparação com índices da variabilidade da frequência cardíaca. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade de Brasília, 2015.
- [59] Rondina, J. Apneia Obstrutiva do Sono e sua Influência no Sistema Nervoso. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade de Brasília, 2018.
- [60] COSTA DIAS, V.H. (2017). Cálculo e Avaliação de Índices da Sensibilidade do Barorreflexo e Variabilidade da Frequência Cardíaca. Dissertação de Mestrado em Engenharia Elétrica, Publicação PPGEA.DM 654/2017, Departamento de Engenharia Elétrica, Faculdade de Tecnologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 128p.
- [61] Naughton, M. T.; Benard, D. C.; Liu, P. P.; Rutherford, R.; Rankin, F.; Bradley, T. D. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 152, pp. 473-479, 1995.
- [62] Hedner, J.; Darpo, B.; Ejnell, H.; Carlson, J.; Caidahl, K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *European Respiratory Journal*, vol. 8, pp. 222-229, 1995.
- [63] BARRON, H. V. et al. Autonomic nervous system tone measured by baroreflex sensitivity is depressed in patients with end-stage liver disease. *The American journal of gastroenterology*, 1999. 986-989
- [64] NISHIMURA, M. et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004. 2532-2538.
- [65] LINDGREN, K. et al. Baroreceptor sensitivity is impaired in elderly subjects with metabolic syndrome and insulin resistance. *Journal of hypertension*, 2006. 143-150.
- [66] FARRELL, T. G. et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*, 1991. 945-952.
- [67] TAPANAINEN, J. M. et al. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2001. 645-652.

- [68] LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*, 351, n. 9101, 1998. 478-484.
- vol. 294, n. 21, pp. 1165-70, 1976.

Apêndice A

Resposta ao Impulso: Apnea-ECG Database

Tabela A.1: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX.

Pacientes	Grupo	T_{peak} (s)	IRM (ms/L)
a01	Apneico	1,5	6,4555
a02	Apneico	0,5	19,5635
a03	Apneico	0,75	3,0573
a04	Apneico	0,75	4,3542
b01	Não-apneico	1,25	58,1134
c01	Não-apneico	0,5	147,0589
c02	Não-apneico	1,25	40,0877
c03	Não-apneico	0,5	249,8153
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	-	$0,875 \pm 0,433$	$8,358 \pm 7,601$
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	-	$0,875 \pm 0,433$	$123,769 \pm 96,165$
P-valor	-	1	0,054

Tabela A.2: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF.

Pacientes	Grupo	T_{peak} (s)	IRM (ms/L)
a01	Apneico	1	16,6082
a02	Apneico	0,25	27,8496
a03	Apneico	0,25	12,1923
a04	Apneico	0,25	64,327
b01	Não-apneico	0,25	329,3518
c01	Não-apneico	0,25	535,5658
c02	Não-apneico	0,25	1005,4385
c03	Não-apneico	0,25	847,7091
M_{AP}	-	0,438	30,244
M_{NAP}	-	0,25	679,516
DP_{AP}	-	0,375	23,659
DP_{NAP}	-	0	304,330
P-valor	-	0,356	0,005

Tabela A.3: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF.

Pacientes	Grupo	T_{peak} (s)	IRM (ms/L)
a01	Apneico	1,75	15,0854
a02	Apneico	1,25	24,7434
a03	Apneico	0,75	5,9947
a04	Apneico	0,25	41,8236
b01	Não-apneico	0,25	329,3978
c01	Não-apneico	0,5	147,0589
c02	Não-apneico	0,25	1048,2058
c03	Não-apneico	2	83,7336
M_{AP}	-	1	21,912
M_{NAP}	-	1,063	414,255
DP_{AP}	-	0,645	15,324
DP_{NAP}	-	0,944	434,401
P-valor	-	0,917	0,121

Tabela A.4: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX sem a influência da respiração sobre o RRI após transformação logarítmica.

Pacientes	Tempo de pico (s)	MRI (ms/L)
a01	-0,602059991	1,3445691
a02	-0,602059991	1,169944682
a03	0	0,791129001
a04	-0,301029996	0,606682257
b01	0,574031268	2,073713219
c01	-0,602059991	2,666847882
c02	-0,124938737	1,972330145
c03	0,544068044	2,971284386
M_{AP}	-0,376	0,978
M_{NAP}	0,0978	2,421
DP_{AP}	0,288	0,339
DP_{NAP}	0,567	0,478
P-valor	0,187	0,003

Tabela A.5: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF sem a influência da respiração sobre o RRI após transformação logarítmica.

Pacientes	Tempo de pico (s)	MRI (ms/L)
a01	-0,301029996	1,121917506
a02	0	1,174170331
a03	0,698970004	1,06331459
a04	0,795880017	0,884670777
b01	0	1,717451637
c01	-0,602059991	3,016588753
c02	-0,301029996	2,202670007
c03	-0,602059991	2,865454291
M_{AP}	0,298	1,061
M_{NAP}	-0,376	2,451
DP_{AP}	0,534	0,126
DP_{NAP}	0,288	0,603
P-valor	0,068	0,004

Tabela A.6: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF sem a influência da respiração sobre o RRI.

Pacientes	Tempo de pico (s)	MRI (ms/L)
a01	0,5	8,4303
a02	0,25	18,9109
a03	0,25	37,3446
a04	0,25	9,0392
b01	0,25	70,2488
c01	0,25	174,5008
c02	0,25	388,5982
c03	0,25	733,5915
M_{AP}	0,375	17,437
M_{NAP}	0,25	427,28
DP_{AP}	0,144	13,592
DP_{NAP}	0	194,725
P-valor	0,134	0,006

Apêndice B

Resposta ao Impulso: Fantasia Database

Tabela B.1: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com respiração como entrada após transformação logarítmica.

Paciente	Grupo	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	Idoso	2,3924	-0,6021	2,6768	2,3484
f2o02	Idoso	1,8572	0,6532	1,9703	1,8440
f2o03	Idoso	1,8563	-0,3010	2,2275	1,9171
f2o04	Idoso	2,1647	0,0969	2,4490	2,1992
f2o05	Idoso	0,3835	-0,1249	1,0682	0,7267
f2o06	Idoso	2,1721	-0,1249	2,2900	1,8624
f2o07	Idoso	2,4524	0,3522	2,1035	2,2336
f2o08	Idoso	0,7565	0,3010	1,5566	0,8735
f2o09	Idoso	1,2881	-0,6021	2,0137	1,2073
f2o10	Idoso	1,7782	-0,1249	2,1815	1,7366
f2y01	Jovem	2,7181	-0,3010	3,4300	3,0836
f2y02	Jovem	2,7727	-0,1249	2,6458	2,5448
f2y03	Jovem	2,0138	0,2430	2,1451	1,8742
f2y04	Jovem	2,0322	0,1761	2,0641	1,8000
f2y05	Jovem	1,8893	0,5740	2,2705	1,8418
f2y06	Jovem	1,9023	0,3010	2,6389	1,9329
f2y07	Jovem	2,5153	-0,3010	2,3335	2,1481
f2y08	Jovem	3,2876	0,3010	3,5508	3,3401
f2y09	Jovem	2,8506	0,0969	2,4490	2,3505
f2y10	Jovem	2,8218	0,3979	2,7679	2,4487
Média Idosos	-	1,7101	-0,0477	2,0537	1,6949
Média Jovens	-	2,4804	0,1363	2,6296	2,3365
Desvio Padrão Idosos	-	0,6937	0,4069	0,4566	0,5699
Desvio Padrão Jovens	-	0,4888	0,2943	0,5069	0,5340
P-valor	-	0,0100	0,2620	0,0160	0,0180

Tabela B.2: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com respiração como entrada após transformação logarítmica.

Paciente	Grupo	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	Idoso	2,7357	0,6021	2,9314	2,3708
f2o02	Idoso	2,3451	-0,3010	2,7434	1,9004
f2o03	Idoso	1,7095	-0,6021	1,9529	1,9031
f2o04	Idoso	2,5077	-0,6021	2,2988	2,1334
f2o05	Idoso	1,1601	-0,6021	0,7870	0,9569
f2o06	Idoso	2,7880	-0,6021	2,8152	1,9091
f2o07	Idoso	2,3213	0,3979	2,8872	2,1514
f2o08	Idoso	1,4513	-0,6021	1,2027	0,9668
f2o09	Idoso	2,1544	-0,6021	2,4337	1,3714
f2o10	Idoso	2,3472	-0,6021	2,3344	1,7287
f2y01	Jovem	2,1835	-0,1249	2,6184	2,5515
f2y02	Jovem	3,1583	0,0000	2,8037	2,5562
f2y03	Jovem	2,3826	-0,6021	1,9029	1,8600
f2y04	Jovem	1,8793	0,5441	2,1249	1,7945
f2y05	Jovem	2,4673	-0,6021	2,2146	1,8455
f2y06	Jovem	2,1014	-0,6021	2,3945	2,0236
f2y07	Jovem	2,2128	-0,6021	2,4831	2,0728
f2y08	Jovem	3,3655	-0,3010	2,9932	3,1744
f2y09	Jovem	3,0486	0,3522	3,1364	2,3514
f2y10	Jovem	2,8603	0,3979	2,7076	2,4394
Média Idosos	-	2,1520	-0,3515	2,2387	1,7392
Média Jovens	-	2,5660	-0,1540	2,5379	2,2669
Desvio Padrão Idosos	-	0,5423	0,4610	0,7303	0,4888
Desvio Padrão Jovens	-	0,5068	0,4591	0,3906	0,4331
P-valor	-	0,0950	0,3500	0,2680	0,0200

Tabela B.3: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com respiração como entrada após transformação logarítmica.

Paciente	Grupo	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	Idoso	2,7433	-0,3010	2,6815	2,2483
f2o02	Idoso	2,0869	-0,1249	2,6926	1,8782
f2o03	Idoso	1,7233	-0,6021	1,9024	1,8674
f2o04	Idoso	2,4240	-0,1249	2,2954	2,1436
f2o05	Idoso	0,3047	0,0969	1,0912	0,8631
f2o06	Idoso	2,8374	-0,3010	3,0231	1,9508
f2o07	Idoso	2,1791	0,3522	2,8875	2,1506
f2o08	Idoso	0,9957	-0,6021	1,1617	0,9507
f2o09	Idoso	2,1220	-0,6021	2,4382	1,3736
f2o10	Idoso	2,3736	-0,3010	2,3272	1,7290
f2y01	Jovem	2,0367	0,0000	2,5584	2,5582
f2y02	Jovem	3,1583	0,0000	2,8037	2,5562
f2y03	Jovem	2,3826	-0,6021	1,9029	1,8600
f2y04	Jovem	1,8793	0,5441	2,1249	1,7945
f2y05	Jovem	1,4537	0,1761	2,2871	1,8365
f2y06	Jovem	1,7378	0,1761	2,5586	2,0449
f2y07	Jovem	2,1336	-0,6021	2,5460	2,0592
f2y08	Jovem	3,3655	-0,3010	2,9932	3,1744
f2y09	Jovem	3,0486	0,3522	3,1364	2,3514
f2y10	Jovem	2,8406	-0,3010	2,8152	2,4512
Média Idosos	-	1,9790	-0,2510	2,2501	1,7155
Média Jovens	-	2,4037	-0,0558	2,5726	2,2687
Desvio Padrão Idosos	-	0,7876	0,3152	0,6731	0,4933
Desvio Padrão Jovens	-	0,6608	0,3883	0,3857	0,4346
P-valor	-	0,2080	0,2330	0,2050	0,0160

Tabela B.4: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a pressão como entrada após transformação logarítmica.

Paciente	Grupo	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	Idoso	3,4039	3,0000	3,3320	3,4952
f2o02	Idoso	2,9624	0,2500	2,7472	2,9804
f2o03	Idoso	2,7493	1,2500	1,6669	2,7369
f2o04	Idoso	2,7749	0,5000	2,5168	2,8779
f2o05	Idoso	2,4549	3,5000	2,7268	2,4026
f2o06	Idoso	2,9506	2,2500	2,8182	2,9561
f2o07	Idoso	2,8882	1,2500	2,5446	3,0432
f2o08	Idoso	2,4920	1,2500	2,2532	2,5195
f2o09	Idoso	1,9031	1,5000	2,1620	1,7167
f2o10	Idoso	2,1332	2,0000	1,8825	2,1267
f2y01	Jovem	3,1976	0,2500	3,0168	3,2656
f2y02	Jovem	3,5330	2,7500	3,4612	3,5894
f2y03	Jovem	2,6743	3,0000	1,9746	2,7298
f2y04	Jovem	2,4964	1,2500	2,6986	2,7413
f2y05	Jovem	2,8032	3,2500	2,6634	2,8016
f2y06	Jovem	3,1068	3,2500	2,9232	2,9750
f2y07	Jovem	3,2177	0,5000	3,0900	3,3052
f2y08	Jovem	3,8788	3,7500	3,4839	4,0782
f2y09	Jovem	3,1454	1,0000	2,6743	2,8234
f2y10	Jovem	3,2711	2,7500	3,0743	3,4013
Média Idosos	-	2,6712	1,6750	2,4650	2,6855
Média Jovens	-	3,1324	2,1750	2,9060	3,1711
Desvio Padrão Idosos	-	0,4374	1,0277	0,4884	0,5101
Desvio Padrão Jovens	-	0,4044	1,2859	0,4397	0,4413
P-valor	-	0,0250	0,3500	0,0480	0,0350

Tabela B.5: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a pressão como entrada.

Paciente	Grupo	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	Idoso	3,3809	0,4393	3,4312	3,4988
f2o02	Idoso	3,0734	-0,6021	2,7992	2,8367
f2o03	Idoso	2,8727	-0,3010	2,3206	2,8661
f2o04	Idoso	2,8367	-0,3010	2,5160	2,8858
f2o05	Idoso	2,5683	-0,6021	2,7474	2,7124
f2o06	Idoso	3,0356	-0,6021	2,5682	2,9298
f2o07	Idoso	2,2522	-0,6021	2,4312	2,3962
f2o08	Idoso	2,4370	-0,6021	2,2430	2,5310
f2o09	Idoso	1,5351	-0,6021	1,7319	1,6935
f2o10	Idoso	2,3229	-0,6021	1,9909	2,1597
f2y01	Jovem	3,1333	0,0000	3,0177	3,3117
f2y02	Jovem	3,7758	0,2430	3,4664	3,6298
f2y03	Jovem	2,7481	0,3522	1,9073	2,8258
f2y04	Jovem	3,1029	-0,3010	2,7795	2,8182
f2y05	Jovem	2,9272	-0,6021	2,7096	2,7623
f2y06	Jovem	2,7392	0,6284	2,9072	2,9209
f2y07	Jovem	3,2307	-0,6021	3,1927	3,2930
f2y08	Jovem	3,7796	0,4393	3,4926	4,0883
f2y09	Jovem	3,1150	0,0000	2,6903	2,9287
f2y10	Jovem	3,0304	0,3522	2,9950	3,4525
Média Idosos	-	2,6315	-0,4377	2,4780	2,6510
Média Jovens	-	3,1582	0,0510	2,9158	3,2031
Desvio Padrão Idosos	-	0,5274	0,3326	0,4679	0,4914
Desvio Padrão Jovens	-	0,3639	0,4326	0,4544	0,4330
P-valor	-	0,0180	0,0110	0,0480	0,0160

Tabela B.6: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a pressão como entrada.

Paciente	Grupo	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	Idoso	3,3809	0,4393	3,4312	3,4988
f2o02	Idoso	2,7721	-0,6021	2,6682	2,9393
f2o03	Idoso	2,8884	-0,1249	2,2849	2,8919
f2o04	Idoso	2,6971	-0,3010	2,5191	2,8845
f2o05	Idoso	1,9795	0,0000	2,7494	2,5394
f2o06	Idoso	2,9339	-0,6021	2,6364	2,9921
f2o07	Idoso	1,6226	0,0969	2,4091	2,1810
f2o08	Idoso	2,3026	-0,6021	2,2486	2,5192
f2o09	Idoso	0,9929	-0,1249	1,7228	1,5497
f2o10	Idoso	2,3229	-0,6021	1,9909	2,1597
f2y01	Jovem	3,1687	0,0000	3,0177	3,3109
f2y02	Jovem	3,7758	0,2430	3,4664	3,6298
f2y03	Jovem	2,5221	-0,3010	1,9361	2,8235
f2y04	Jovem	3,1029	-0,3010	2,7795	2,8182
f2y05	Jovem	2,8680	-0,6021	2,6911	2,7055
f2y06	Jovem	2,6924	0,3010	2,9202	2,9627
f2y07	Jovem	3,2523	-0,1249	3,1716	3,2645
f2y08	Jovem	3,8578	0,3979	3,4955	4,0883
f2y09	Jovem	3,4655	-0,1249	2,6916	2,9006
f2y10	Jovem	3,0304	0,3522	2,9950	3,4525
Média Idosos	-	2,3893	-0,2423	2,4660	2,6156
Média Jovens	-	3,1736	-0,0160	2,9165	3,1957
Desvio Padrão Idosos	-	0,7062	0,3632	0,4650	0,5501
Desvio Padrão Jovens	-	0,4343	0,3341	0,4473	0,4387
P-valor	-	0,0080	0,1640	0,0400	0,0180

Tabela B.7: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Paciente	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	1,8824	-0,6021	1,4775	1,0231
f2o02	1,9384	-0,1249	2,3186	2,0319
f2o03	1,6900	-0,6021	2,2942	1,7174
f2o04	2,4158	-0,3010	2,2505	2,4002
f2o05	1,0411	-0,3010	1,4225	1,2306
f2o06	1,6662	-0,1249	1,3283	0,8185
f2o07	2,4044	0,5119	2,7997	2,4675
f2o08	1,3965	0,6532	2,2097	1,1033
f2o09	1,4693	0,0969	2,1027	0,5801
f2o10	1,7592	-0,1249	2,5093	1,9824
f2y01	2,7512	-0,3010	3,3677	3,0062
f2y02	2,7326	-0,1249	3,1719	2,7494
f2y03	2,0548	0,1761	2,5668	2,0791
f2y04	2,1187	-0,1249	2,7901	2,5061
f2y05	1,9045	-0,6021	2,5495	1,9303
f2y06	2,0399	-0,3010	2,6567	2,1472
f2y07	2,4452	0,3010	2,5942	2,2646
f2y08	3,3042	0,3522	3,6142	3,5725
f2y09	2,8762	0,0000	2,5343	2,4302
f2y10	2,7267	0,3979	3,3236	2,5154
$M_I \pm DP_I$	$1,7663 \pm 0,4267$	$-0,0919 \pm 0,4172$	$2,0713 \pm 0,4957$	$1,5355 \pm 0,6720$
$M_J \pm DP_J$	$2,4954 \pm 0,4558$	$-0,0227 \pm 0,3289$	$2,9169 \pm 0,4098$	$2,5201 \pm 0,4889$
P-valor	0,0020	0,6850	$\leq 0,001$	0,0010

Tabela B.8: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Paciente	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	0,7530	-0,6021	0,9581	0,9130
f2o02	2,5342	-0,6021	2,3724	2,0255
f2o03	1,2680	-0,6021	1,4471	1,4121
f2o04	2,6993	-0,6021	2,4948	2,4389
f2o05	1,9596	-0,6021	1,6639	1,4424
f2o06	2,8081	0,3979	2,7042	1,4641
f2o07	2,7062	0,3979	3,1510	2,4697
f2o08	1,9699	0,3522	2,2682	1,1015
f2o09	1,4369	-0,6021	1,6604	0,8846
f2o10	1,8347	-0,3010	1,6934	1,9911
f2y01	2,8501	-0,6021	2,9184	2,8944
f2y02	2,7347	-0,3010	2,6191	2,7794
f2y03	2,2421	0,1761	1,7210	2,0130
f2y04	1,7710	0,4393	2,2731	2,0190
f2y05	2,3114	0,0000	2,5325	1,9456
f2y06	2,2769	0,2430	2,9512	2,2556
f2y07	2,2476	-0,6021	1,9859	2,3025
f2y08	3,3045	0,2430	3,7005	3,5678
f2y09	2,9223	0,3010	3,2188	2,4607
f2y10	2,8317	0,4771	2,7668	2,5241
$M_I \pm DP_I$	$1,9970 \pm 0,6963$	$-0,2765 \pm 0,4645$	$2,0414 \pm 0,6644$	$1,6143 \pm 0,5872$
$M_J \pm DP_J$	$2,5492 \pm 0,4517$	$0,0375 \pm 0,4030$	$2,6687 \pm 0,5832$	$2,4762 \pm 0,4994$
P-valor	0,0500	0,1240	0,0380	0,0020

Tabela B.9: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a respiração como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Paciente	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	1,4835	-0,1249	2,2377	1,8147
f2o02	1,9942	-0,3010	2,5235	2,0076
f2o03	0,9389	0,0969	1,7254	1,4973
f2o04	2,4690	0,3979	2,5490	2,4186
f2o05	1,0955	-0,3010	1,7454	1,4363
f2o06	2,7259	0,0000	2,8360	1,4780
f2o07	2,6986	0,2430	3,1871	2,4775
f2o08	1,9363	0,0969	2,3199	1,1117
f2o09	0,8131	-0,6021	1,5070	0,7251
f2o10	1,5995	-0,3010	1,6774	1,9867
f2y01	2,5270	-0,6021	3,0092	2,9333
f2y02	2,4350	0,1761	2,6706	2,7763
f2y03	2,2421	0,1761	1,7210	2,0130
f2y04	2,2253	-0,6021	2,2969	2,0098
f2y05	2,3114	0,0000	2,5325	1,9456
f2y06	2,2769	0,2430	2,9512	2,2556
f2y07	2,3511	-0,1249	1,9993	2,3021
f2y08	3,0424	0,0969	3,7540	3,4923
f2y09	2,6130	0,1761	3,0837	2,4984
f2y10	2,8317	0,4771	2,7668	2,5241
$M_I \pm DP_I$	$1,7754 \pm 0,7083$	$-0,0795 \pm 0,3024$	$2,2308 \pm 0,5575$	$1,6954 \pm 0,5545$
$M_J \pm DP_J$	$2,4856 \pm 0,2727$	$0,0016 \pm 0,3543$	$2,6785 \pm 0,5829$	$2,4751 \pm 0,4861$
P-valor	0,0080	0,5880	0,0960	0,0040

Tabela B.10: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo ARX com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Paciente	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	3,2718	0,6021	3,2057	2,6226
f2o02	2,9286	0,0000	2,7107	2,9899
f2o03	2,6107	0,3522	2,4293	2,8569
f2o04	2,7884	-0,3010	2,5341	3,0807
f2o05	2,3057	0,2430	2,5759	2,5152
f2o06	2,7855	-0,1249	2,4040	2,4710
f2o07	2,9228	0,0969	2,5916	3,2330
f2o08	2,4925	0,3010	2,2980	2,6813
f2o09	1,7434	-0,3010	2,0385	1,9208
f2o10	2,2507	-0,3010	1,9405	2,3989
f2y01	3,2708	0,3522	3,0224	3,6001
f2y02	3,5862	0,0000	3,4208	3,7338
f2y03	2,7047	0,5119	1,9758	2,8505
f2y04	2,5148	0,0000	2,7225	2,9546
f2y05	2,7966	0,3010	2,6378	2,8238
f2y06	3,1378	0,5119	2,8999	3,1335
f2y07	3,2126	-0,1249	2,8629	3,3864
f2y08	3,9448	0,3979	3,5120	4,2610
f2y09	3,1486	0,0000	2,7194	3,0178
f2y10	3,1791	0,4771	3,0969	3,3111
$M_I \pm DP_I$	$2,6100 \pm 0,4329$	$0,0567 \pm 0,3164$	$2,4728 \pm 0,3546$	$2,6770 \pm 0,3834$
$M_J \pm DP_J$	$3,1496 \pm 0,4174$	$0,2427 \pm 0,2475$	$2,8870 \pm 0,4329$	$3,3072 \pm 0,4551$
P-valor	0,0110	0,1600	0,0310	0,0040

Tabela B.11: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo LBF com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Paciente	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	3,6809	0,0969	3,2607	3,0819
f2o02	3,5852	0,3010	2,7982	3,0309
f2o03	2,7381	0,1761	2,5988	2,7111
f2o04	2,7503	0,3979	2,6791	3,0557
f2o05	3,9854	-0,1249	3,1269	2,9114
f2o06	2,9029	-0,6021	2,6433	2,4393
f2o07	2,2898	-0,6021	2,4688	2,4338
f2o08	2,5470	-0,6021	2,2851	2,6747
f2o09	2,6366	0,3979	2,1336	2,2964
f2o10	2,5333	-0,6021	2,0832	2,4182
f2y01	3,3926	-0,6021	2,9734	3,6540
f2y02	3,8567	0,2430	3,5208	3,7600
f2y03	2,7640	-0,3010	2,0175	3,0111
f2y04	3,2971	-0,3010	2,7449	3,0721
f2y05	3,0955	-0,6021	2,7469	2,8889
f2y06	2,9859	0,3979	2,9013	3,1466
f2y07	3,4071	0,3979	3,1673	3,4125
f2y08	3,9561	-0,1249	3,5232	4,2929
f2y09	3,0359	-0,6021	2,7079	2,9700
f2y10	3,6339	-0,6021	3,0489	3,4784
$M_I \pm DP_I$	$2,9649 \pm 0,5739$	$-0,1163 \pm 0,4445$	$2,6078 \pm 0,3890$	$2,7053 \pm 0,2997$
$M_J \pm DP_J$	$3,3425 \pm 0,3875$	$-0,2096 \pm 0,4194$	$2,9352 \pm 0,4376$	$3,3686 \pm 0,4418$
P-valor	0,1020	0,6350	0,0940	$\leq 0,001$

Tabela B.12: Parâmetros da Resposta ao Impulso dos pacientes para o modelo MBF com a pressão como entrada após remoção da influência da respiração sobre o RRI e após transformação logarítmica.

Paciente	IRM	Tpico	DG - LF	DG - HF
f2o01	3,6809	0,0969	3,2607	3,0819
f2o02	2,7989	-0,6021	2,7425	2,9967
f2o03	2,7381	0,1761	2,5988	2,7111
f2o04	3,1252	-0,6021	2,4358	3,2182
f2o05	2,8353	-0,3010	3,1308	2,8650
f2o06	2,7509	-0,6021	2,5983	2,7341
f2o07	1,6348	0,0969	2,4213	2,1933
f2o08	2,5470	-0,6021	2,2851	2,6747
f2o09	2,6424	0,3979	2,1465	2,3288
f2o10	2,0521	-0,3010	2,0553	2,4218
f2y01	3,3155	-0,6021	2,9453	3,5737
f2y02	3,4196	0,0969	3,5397	3,7486
f2y03	2,6977	-0,6021	2,0358	3,0109
f2y04	2,7333	-0,3010	2,7634	3,0368
f2y05	3,0683	-0,3010	2,7272	2,8411
f2y06	2,9674	0,3010	2,9152	3,1466
f2y07	3,4071	0,3979	3,1673	3,4125
f2y08	4,0014	-0,1249	3,5230	4,2931
f2y09	2,9665	-0,6021	2,5267	2,8702
f2y10	3,3763	-0,6021	3,0589	3,4234
$M_I \pm DP_I$	$2,6806 \pm 0,5530$	$-0,2242 \pm 0,3853$	$2,5675 \pm 0,3928$	$2,7226 \pm 0,3331$
$M_J \pm DP_J$	$3,1953 \pm 0,3907$	$-0,2339 \pm 0,3884$	$2,9202 \pm 0,4506$	$3,3357 \pm 0,4533$
P-valor	0,0270	0,9560	0,0780	0,0030

Apêndice C

Variabilidade da Frequência Cardíaca: Apnea-ECG Database

Tabela C.1: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo Modelo AR.

Pacientes	$LF_{abs} (ms^2)$	$HF_{abs} (ms^2)$	$LF_{norm} (n.u.)$	$HF_{norm} (n.u.)$	Razão LF/HF
a01	1271,8859	680,6062	65,1417	34,8583	1,8688
a02	46,2690	28,4085	61,9584	38,0416	1,6287
a03	100,7106	56,9538	63,876	36,1234	1,7683
a04	31,6342	7,2048	81,4495	18,5505	4,3907
b01	126,2558	116,9178	51,92	48,08	1,0799
c01	3996,9319	1935,4872	61,3744	32,6256	2,0651
c02	339,8747	86,1255	79,7828	20,2172	3,9463
c03	2060,6862	2459,4216	45,5893	54,4107	0,8397
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	362,625 ± 606,902	193,293 ± 325,514	68,107 ± 8,991	31,893 ± 8,991	2,414 ± 1,321
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	1630,937 ± 1799,400	1149,488 ± 1228,910	59,667 ± 14,897	38,833 ± 15,419	1,983 ± 1,412
P-valor	0,230	0,183	0,369	0,466	0,671

Tabela C.2: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método Welch.

Pacientes	LF_{abs} (ms^2)	HF_{abs} (ms^2)	LF_{norm} (n.u.)	HF_{norm} (n.u.)	Razão LF/HF
a01	1528,6788	622,4243	71,0649	28,9351	2,456
a02	4,4387	29,96	58,0385	41,9615	1,3831
a03	142,7446	52,8090	72,9951	27,0049	2,7030
a04	42,7846	6,9398	86,0436	13,9564	6,1651
b01	99,6084	111,4750	47,1891	52,8109	0,8935
c01	3588,6112	11808,4279	66,4922	33,5078	1,9844
c02	430,7260	78,8117	84,5327	15,4673	5,4653
c03	1468,5272	1961,9203	42,8086	57,1914	0,7785
$M_{AP} \pm DP_{AP}$	438,912 \pm 728,059	178,033 \pm 296,852	72,036 \pm 11,460	27,964 \pm 11,460	3,177 \pm 2,073
$M_{NAP} \pm DP_{NAP}$	1396,868 \pm 1573,233	990,159 \pm 1035,459	60,256 \pm 19,178	39,744 \pm 19,178	2,280 \pm 2,192
P-valor	0,311	0,182	0,332	0,332	0,574

Tabela C.3: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após remoção da influência da respiração.

Pacientes	Welch			AR		
	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF
a01	3,164	2,653	0,512	3,163	2,684	0,479
a02	1,621	1,211	0,410	1,669	1,227	0,442
a03	2,158	1,697	0,461	2,033	1,737	0,296
a04	1,588	0,795	0,793	1,525	0,793	0,732
b01	1,990	1,700	0,290	2,137	1,727	0,410
c01	3,538	3,233	0,305	3,588	3,263	0,325
c02	2,568	1,755	0,813	2,458	1,738	0,720
c03	3,162	4,021	-0,859	3,306	4,035	-0,729
M_{AP}	2,133	1,589	0,544	2,098	1,61	0,487
M_{NAP}	2,814	2,677	0,137	2,872	2,691	0,182
DP_{AP}	0,736	0,799	0,171	0,742	0,813	0,181
DP_{NAP}	0,679	1,143	0,707	0,686	1,15	0,63
P-valor	0,222	0,17	0,306	0,176	0,176	0,387

Apêndice D

Variabilidade da Frequência Cardíaca: Fantasia Database

Tabela D.1: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após transformação logarítmica.

Paciente	Método AR			Método Welch		
	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF
f2o01	2,472	2,406	0,067	2,455	2,413	0,042
f2o02	2,202	2,264	-0,062	2,211	2,308	-0,097
f2o03	1,982	2,024	-0,042	1,865	1,992	-0,126
f2o04	1,897	2,405	-0,508	1,900	2,382	-0,482
f2o05	1,823	1,364	0,459	1,897	1,319	0,578
f2o06	2,712	2,281	0,430	2,649	2,261	0,388
f2o07	2,496	2,171	0,325	2,480	2,210	0,270
f2o08	1,622	1,500	0,122	1,701	1,447	0,253
f2o09	2,344	1,381	0,962	2,316	1,361	0,955
f2o10	1,602	1,137	0,465	1,690	1,134	0,556
f2y01	2,898	3,000	-0,102	2,882	3,026	-0,144
f2y02	3,373	3,250	0,123	3,375	3,202	0,173
f2y03	1,756	2,086	-0,330	1,776	2,089	-0,314
f2y04	2,403	2,373	0,029	2,428	2,368	0,060
f2y05	2,447	2,034	0,413	2,371	2,009	0,362
f2y06	2,712	1,990	0,722	2,658	1,989	0,670
f2y07	2,800	3,093	-0,293	2,785	3,052	-0,268
f2y08	3,322	3,485	-0,163	3,284	3,469	-0,185
f2y09	2,933	3,353	-0,420	2,944	3,408	-0,464
f2y10	2,797	2,766	0,032	2,762	2,737	0,025
M_I	2,115	1,893	0,222	2,116	1,883	0,234
M_J	2,744	2,743	0,001	2,726	2,735	-0,009
DP_I	0,387	0,492	0,399	0,348	0,507	0,416
DP_J	0,469	0,578	0,352	0,463	0,580	0,342
P-valor	0,004	0,002	0,206	0,004	0,003	0,172

Tabela D.2: Parâmetros da Densidade Espectral de Potência Obtidos pelo método AR e Welch após transformação logarítmica e remoção da influência da respiração.

Paciente	Método AR			Método Welch		
	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF	LF_{abs}	HF_{abs}	LF/HF
f2o01	2,489	1,800	0,688	2,442	1,904	0,538
f2o02	2,223	2,577	-0,353	2,229	2,601	-0,372
f2o03	1,944	1,853	0,091	1,865	1,815	0,049
f2o04	1,915	2,899	-0,984	1,896	2,892	-0,996
f2o05	1,833	1,341	0,491	1,896	1,293	0,604
f2o06	2,703	1,686	1,018	2,631	1,693	0,938
f2o07	2,500	2,562	-0,062	2,490	2,599	-0,109
f2o08	1,690	1,648	0,041	1,705	1,593	0,112
f2o09	2,370	1,269	1,100	2,321	1,233	1,088
f2o10	1,634	1,469	0,165	1,696	1,481	0,215
f2y01	2,918	3,514	-0,596	2,887	3,502	-0,615
f2y02	3,365	3,570	-0,205	3,364	3,538	-0,174
f2y03	1,772	2,381	-0,610	1,764	2,393	-0,629
f2y04	2,414	2,649	-0,234	2,437	2,647	-0,210
f2y05	2,458	2,243	0,215	2,375	2,225	0,150
f2y06	2,739	2,296	0,443	2,656	2,291	0,365
f2y07	2,765	3,278	-0,512	2,776	3,262	-0,486
f2y08	3,312	3,908	-0,596	3,310	3,883	-0,573
f2y09	2,960	3,245	-0,285	2,952	3,294	-0,342
f2y10	2,822	2,952	-0,129	2,781	2,918	-0,137
M_I	2,130	1,910	0,220	2,117	1,910	0,207
M_J	2,752	3,003	-0,251	2,730	2,995	-0,265
DP_I	0,376	0,569	0,634	0,345	0,587	0,623
DP_J	0,463	0,589	0,358	0,467	0,585	0,334
P-valor	0,004	$\leq 0,001$	0,056	0,004	$\leq 0,001$	0,049