

**Universidade de Brasília - UnB  
Faculdade de Tecnologia  
Engenharia Elétrica**

**APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E SUA  
INFLUÊNCIA NO SISTEMA NERVOSO**

**Autor: João Antonio de Santa Ritta e Rondina  
Orientador: Flavia Maria Guerra de Sousa Aranha Oliveira**

**Brasília, DF  
2018**



**JOÃO ANTONIO DE SANTA RITTA E RONDINA**

**APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E SUA INFLUÊNCIA NO SISTEMA NERVOSO**

Monografia submetida ao curso de graduação em Engenharia Elétrica da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Elétrica

Orientador: Flavia Maria Guerra de Sousa  
Aranha Oliveira

**Brasília, DF  
2018**

# APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E SUA INFLUÊNCIA NO SISTEMA NERVOSO

**JOÃO ANTONIO DE SANTA RITTA E RONDINA**

Monografia submetida ao curso de graduação em Engenharia Elétrica da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Elétrica, da Universidade de Brasília, em 11/07/2018 apresentada e aprovada pela banca examinadora abaixo assinada:

---

**Prof. Dra. Flavia Maria Guerra de Sousa  
Aranha Oliveira, ENE - UnB**  
Orientadora

---

**Prof. Dr. João Luiz Azevedo de Carvalho, ENE - UnB**  
Membro Convidado

---

**Prof. Lélío Ribeiro Soares Júnior, MSc.**  
Membro Convidado

Brasília, DF  
2018

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço primeiramente à minha professora orientadora, Flavia Oliveira, por todo o apoio dado durante a realização deste trabalho. Ela foi, desde a época em que a conheci como professora da disciplina de Controle Dinâmico, uma professora exemplar, sempre solícita e disposta a ajudar em tudo que ela pudesse.*

*Agradeço às minhas famílias (1 e 2) por todo o apoio incondicional dado durante o curso. Agradeço especialmente aos meus pais, que sempre me deram um suporte essencial e à minha avó, que consegue alegrar o mais desanimador dos dias. Não posso deixar de agradecer aos meus padrinhos, Roberto e Bibiana, por todo o apoio dado durante toda a minha caminhada.*

*Agradeço aos meus colegas de curso e amigos do coração, cuja convivência foi essencial para a conclusão do curso. Dizer que eu não teria terminado esse curso sem vocês é uma verdade incontestável. Os estudos de última hora, as noites viradas e as conversas de corredor compartilhadas com vocês serão lembradas com um enorme carinho pelo resto da minha vida. É inimaginável pensar no curso de elétrica sem minha família da UnB: Bayomi, Castellano, Cid, Fano, Hipster, Let, Léo, Luiz, Orefice, Pedrinho, Renatinha e Tutu.*

*Agradeço aos meus colegas do ensino médio, a eterna e saudosa UE: Cris, Belle, Grama, José, Luli, Ottoni, Raíssa e Vini, por todos os momentos vividos e conversas essenciais para a manutenção da sanidade nesses últimos anos.*

*Agradeço aos meus colegas de trabalho, especialmente à Isabella e Marina, por todo o apoio dado nesse último semestre e todas as oportunidades que vocês dão diariamente de me desenvolver. Cada dia que trabalho ao lado de vocês e da nossa equipe é um dia de crescimento pessoal e profissional.*

*Finalmente, agradeço à minha namorada, Rafaela, cujo retorno à minha vida foi uma das mais agradáveis surpresas que já tive. Seu carinho, apoio e torcida foi mais que fundamental nessa reta final.*

*João Antonio de Santa Ritta e Rondina*

*“Se você quiser, se você se esforçar, se você treinar, se você entrar de cabeça, se você se concentrar, nada garante que você vai conseguir”*  
*Craque Daniel*

## RESUMO

A apneia do sono atinge uma parcela considerável da população e está ligada a riscos cardíacos como hipertensão e insuficiência cardíaca, além de uma má qualidade de vida dos pacientes que sofrem com a quebra constante da arquitetura do sono. O objetivo do trabalho é identificar os efeitos da apneia do sono no SNA, que possui um papel importante na regulação das funções involuntárias como frequência cardíaca e respiração. Tal estudo se dá por meio de duas abordagens que caracterizam o SNA: a VFC e a estimação de respostas ao impulso, utilizando dois modelos, o modelo ARX e o modelo LBF, com a finalidade de atender limitações da abordagem clássica da VFC. Utilizando uma base de dados de 8 pacientes segregados em dois grupos de acordo com seu grau de apneia do sono, foram realizados procedimentos de processamento de sinais nos registros de ECG e respiração utilizados. Os resultados indicam atividade simpática mais acentuada nos pacientes com SAOS e atividade vagal mais acentuada nos pacientes saudáveis.

**Palavras-chave:** apneia do sono, SNA, VFC, modelo ARX, modelo LBF

## ABSTRACT

Sleep apnea affects a considerable part of the population and is related to several cardiac problems, such as high blood pressure and heart failure, in addition to a bad quality of life for the patients that suffer from constant interruptions in sleep architecture. The main objective of this study is to identify the effects of sleep apnea in the autonomic nervous system, a system that provides an important role in the regulation of involuntary actions such as heartbeat and respiration. This study is divided into two approaches used to measure the autonomic nervous system, the HRV and the estimation of impulse responses, itself estimated by two methods, the ARX model and the LBF model, to circumvent the limitations of the classic HRV method. With a database of 8 patients, clustered by the degree of sleep apnea into two groups, signal processing methods were applied to the biological signals analyzed, the ECG and the respiratory data. The results indicate an accentuated sympathetic activity in OSAS patients, and an accentuated parasympathetic activity in healthy patients.

**Keywords:** Sleep apnea, autonomic nervous system, HRV, ARX model, LBF model

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Sensores utilizados no exame de polissonografia. Fonte: Sleep Apnea Guide, retirado de < <a href="https://www.sleep-apnea-guide.com/polysomnogram.html">https://www.sleep-apnea-guide.com/polysomnogram.html</a> >, em 20/06/2018 ...	13
Figura 2. Diferentes reações no organismo por ramo do Sistema Nervoso Autônomo. Fonte: Adaptado de LOPES, SÔNIA. <i>Bio 2. São Paulo, Ed. Saraiva, 2002</i> .....	15
Figura 3. Sinal elétrico extraído do ECG com os respectivos movimentos do coração. Fonte: (SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014) .....	17
Figura 4. Variação do intervalo entre os picos R (RRI) em um paciente ao longo do tempo..	18
Figura 5. Representação visual do Método de Welch. Fonte: Adaptado de: (KREJCAR e FRISCHER, 2011).....	20
Figura 6. Diagrama do modelo AR. Fonte: Adaptado de (SEMMLOW, 2014) .....	21
Figura 7. Diagrama de Blocos do Modelo ARX. Fonte: Adaptado de (SILVA, 2015) .....	22
Figura 8. Diagrama de Blocos do Modelo LBF. Fonte: Adaptado de (SILVA, 2015) .....	22
Figura 9. Comparação entre os diferentes sinais disponíveis para análise.....	28
Figura 10. Comparação de sinais de ECG não filtrados (a, acima) e filtrados (b, abaixo) .....	30
Figura 11. Boxplots dos parâmetros extraídos da VFC, utilizando-se a densidade espectral de potência.....	36
Figura 12. Boxplot dos parâmetros obtidos pela identificação de sistemas utilizando o modelo ARX.....	39
Figura 13. Boxplot do parâmetro de Ganho Dinâmico em baixa frequência para o modelo LBF.....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pacientes considerados para análise e seus respectivos índices de apneia (AHI). Fonte: (GOLDBERGER AL, 2000) .....	27
Tabela 2. Segregação de pacientes por grupo de grau de apneia .....	34
Tabela 3. Resultados da relação de dos parâmetros extraídos da VFC com o grau de Apneia do Sono .....	35
Tabela 4. Resultados da relação dos parâmetros extraídos pela identificação de sistemas, utilizando o modelo ARX, com o grau de Apneia do Sono .....	37
Tabela 5. Resultados da relação dos parâmetros extraídos pela identificação de sistemas, utilizando o modelo LBF, com o grau de Apneia do Sono .....	38

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>SAOS</b>	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
<b>AHI</b>	<i>Apnoea–Hypopnoea Index</i> (Índice de Apneia e Hipoapneia)
<b>RRI</b>	Intervalo R-R
<b>VFC</b>	Variabilidade da Frequência Cardíaca
<b>ILV</b>	<i>Instantaneous Lung Volume</i> (Volume Instantâneo de Pulmão)
<b>DFT</b>	<i>Discreet Fourier Transform</i> (Transformada Discreta de Fourier)
<b>VLF</b>	Muito Baixa Frequência
<b>LF</b>	Baixa Frequência
<b>HF</b>	Alta Frequência
<b>AR</b>	Auto Regressivo
<b>ARX</b>	Auto Regressivo Exógeno
<b>LBF</b>	<i>Laguerre Basis Functions</i> (Funções de Base de Laguerre)
<b>CRSIDLab</b>	<i>Cardiorespiratory System Identification Lab</i>

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>9</b>
<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>11</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>15</b>
2.1 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	15
2.1.1 O Eletrocardiograma.....	16
2.1.2 A Respiração e Oxigenação Sanguínea .....	16
2.1.2 A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) .....	17
2.2 ANÁLISE DE DADOS .....	18
2.2.1 Densidade espectral de potência.....	18
2.2.2 Identificação de Sistemas .....	21
2.2.3 Parâmetros extraídos .....	23
2.2.4 Análise Estatística .....	24
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>25</b>
3.1 CARDIORESPIRATORY SYSTEM IDENTIFICATION LAB (CRSIDLab) .....	25
3.2 BASE DE DADOS.....	26
3.2.1 Sinais Biológicos Considerados .....	27
3.3 PRÉ PROCESSAMENTO DOS SINAIS .....	28
3.3.1 Seleção do Período de Análise .....	28
3.3.2 Filtragem dos Sinais .....	29
3.3.2.2 Filtragem dos sinais de respiração.....	30
3.3.3 Extração de Variáveis do ECG.....	30
3.3.4. Alinhamento e Reamostragem.....	31
3.4 ANÁLISE DOS SINAIS.....	32
3.4.1 Densidade espectral de potência.....	32
3.4.2. Identificação de Sistemas .....	32
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
4.1 ANALISE ESTATÍSTICA .....	34
4.2 PARÂMETROS DA DENSIDADE ESPECTRAL DE POTÊNCIA.....	35
4.3 PARÂMETROS DA IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS.....	36
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>43</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) tem recentemente se mostrado presente em uma parcela considerável da população, principalmente no recorte de população masculina, onde 24% da população é caracterizada com um grau moderado de apneia do sono, contra 9% da população feminina.

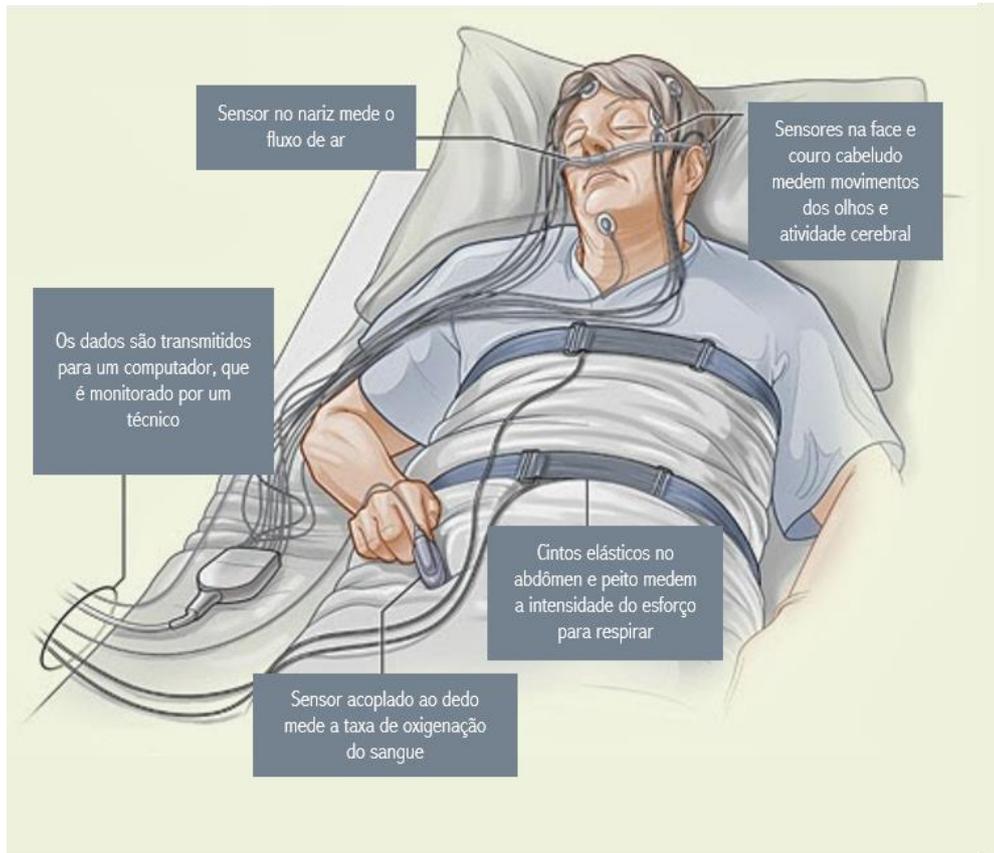
A apneia obstrutiva do sono é caracterizada por eventos de cessão parcial ou completa da respiração durante o sono, que podem causar a diminuição da oxigenação sanguínea e a fragmentação do sono (YOUNG, PALTA, et al., 1993). Um evento de apneia do sono se caracteriza pela contração do diafragma no momento errado, o que por si causa uma pressão negativa no tórax e pode causar assim um colapso total ou parcial das vias aéreas, por 10 s ou mais. Com a oxigenação do sangue prejudicada pela ausência da respiração devido ao colapso, ocorre a fragmentação do sono caracterizada por um despertar, consciente ou não, prejudicando o descanso e conseqüentemente a qualidade de vida do paciente (ÅKERSTEDT, HUME, et al., 1994) (BRADLEY TD, 2009).

A SAOS já foi identificada como fator de risco em diversos estudos (SOMERS, WHITE, et al., 2008) (GUILLEMINAULT e PARTINEN, 2009), geralmente associada ao risco cardiovascular, como hipertensão, arritmia, e em homens, falha cardíaca. Dez anos depois de um estudo no *Sleep Heart Health Study*, pacientes que possuíam um quadro severo de SAOS tinham 58% mais de chance de desenvolver insuficiência cardíaca do que pacientes sem SAOS.

O diagnóstico de SAOS é dado pela soma da contagem de eventos de apneia (AI) e hipoapneia (HI) que ocorrem no período de uma hora, notado como AHI (T PENZEL, GB MOODY, et al., 2000):

- i. um índice AHI de até 5 é considerado normal;
- ii. um índice AHI de 5 a 15 é considerado um quadro médio de SAOS;
- iii. um índice AHI entre 15 e 30 é classificado como um quadro moderado de SAOS;
- iv. um índice AHI acima de 30 é considerado um quadro grave de SAOS (T PENZEL, GB MOODY, et al., 2000).

Para realizar tal contagem, é necessário se realizar um exame de polissonografia com o objetivo de monitorar uma noite de sono, obtendo informações de respiração, eletrocardiograma, movimento dos olhos e membros, além da atividade cerebral, como pode ser visto na Figura 1.



**Figura 1. Sensores utilizados no exame de polissonografia. Fonte: Sleep Apnea Guide, adaptado de < <https://www.sleep-apnea-guide.com/polysomnogram.html>>, 20/06/2018**

A contagem de eventos de apneia em um teste noturno controlado, contudo, oferece problemas logísticos e técnicos, com percepções negativas sobre a noite de sono e, em casos onde o exame é realizado sem supervisão, em domicílio, possíveis problemas com os equipamentos e má qualidade dos dados recolhidos (SLEEP HEART HEALTH RESEARCH GROUP, 1998).

Podem-se obter informações importantes sobre a complexa amálgama de sistemas interconectados que é o corpo humano por meio de sinais biológicos que podem ser observados, como sinais de frequência cardíaca, respiração, pressão arterial, atividade cerebral e muscular, entre outros (JO, 2002).

A regulação da respiração e frequência cardíaca é realizada pelo sistema nervoso autônomo (SNA), sendo a frequência cardíaca controlada pelo nó sinoatrial, uma estrutura anatômica do coração que age como o marca-passo natural (MARIEB e HOEHN, 2012). Como eventos de cessão de respiração durante o sono alteram os sinais de respiração e batimentos cardíacos, podem ser analisadas mudanças nos parâmetros de estudo do SNA a fim de caracterizar a SAOS (ZIWILLICH, 1998).

Outra estratégia que pode ser utilizada é a identificação de sistemas, que possui como vantagem a criação de um modelo matemático que caracteriza um modelo fisiológico, por meio do ajuste de parâmetros e curva à representação do sistema (JO, 2002). Tais sistemas também podem ser utilizados para realizar a análise de duas ou mais curvas, já que os sistemas podem possuir mais entradas e saídas.

Assim, fica estabelecido o objetivo deste trabalho: realizar um estudo da influência da apneia do sono no SNA, por meio de parâmetros extraídos do estudo de sinais cardíacos e respiratórios, em busca de uma correlação entre tais parâmetros obtidos e o grau de apneia do sono dos pacientes.

O restante do documento está estruturado da seguinte maneira:

- i. no capítulo 2, é apresentada a revisão bibliográfica, que traz os principais conceitos para o entendimento da metodologia e resultados obtidos;
- ii. no capítulo 3, é apresentada a metodologia detalhada de trabalho, com os passos do tratamento dos dados utilizados e sua análise;
- iii. no capítulo 4, são apresentados e discutidos os resultados do trabalho;
- iv. no capítulo 5 é apresentada uma conclusão sobre o trabalho realizado, com a definição dos próximos passos a serem tomados.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta seção apresentará os principais conceitos que embasaram este estudo, contextualizando as decisões que foram tomadas ao longo do trabalho.

### 2.1 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O SNA é o componente do sistema nervoso responsável pelo controle das ações e respostas involuntárias, e é por si, dividido em dois ramos, os sistemas simpáticos e parassimpáticos. O ramo simpático controla a reação do corpo humano a ameaças e é responsável pela reação *fight or flight* (“lutar ou fugir”, tradução livre), enquanto o ramo parassimpático é o responsável pelas ações de *rest and digest* (descansar e digerir, tradução livre) (MARIEB e HOEHN, 2012), como pode ser observado na Figura 2. Em organismos saudáveis, existe um equilíbrio entre esses dois sistemas, sendo ambos complementares (SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014).

	SISTEMA PARASSIMPÁTICO	SISTEMA SIMPÁTICO	
 <b>REST AND DIGEST</b>	Contraí a pupila	Dilata a pupila	 <b>FIGHT OR FLIGHT</b>
	Estimula a salivação	Inibe a salivação	
	Reduz os batimentos cardíacos	Acelera os batimentos cardíacos	
	Contraí os brônquios	Relaxa os brônquios	
	Estimula a atividade do estômago e do pâncreas	Inibe a atividade do estômago e do pâncreas	
	Estimula maior atividade da vesícula biliar	Estimula a liberação de glicose pelo fígado	
	Contraí a bexiga	Relaxa a bexiga	
	Promove a ereção	Promove a ejaculação	

Figura 2. Diferentes reações no organismo por ramo do SNA. Fonte: Adaptado de LOPES, SÔNIA. *Bio 2. São Paulo, Ed. Saraiva, 2002.*

No contexto da apneia do sono, existem variações no modo como o SNA se comporta em pacientes que possuem SAOS e pacientes saudáveis. Ao relaxar e preparar-se para dormir, a atividade cerebral diminui, causando um aumento na atividade do sistema parassimpático, ou vagal. Enquanto isso, acontece uma diminuição na atividade do sistema simpático (MARIEB e HOEHN, 2012). Contudo, os eventos de apneia do sono causam despertares, causados pela má oxigenação do sangue (YOUNG, PALTA, *et al.*, 1993), e despertares são associados com um

aumento repentino da atividade do sistema simpático e aceleração de batimentos cardíacos (BRADLEY TD, 2009 ).

### **2.1.1 O Eletrocardiograma**

Um dos meios de se avaliar a atividade do SNA é por meio da análise do eletrocardiograma (ECG) (TASK FORCE, 1996). Essa estratégia será detalhada na próxima seção. O ECG é principal o meio pelo qual a frequência cardíaca é medida e é um dos principais meios de se aferir a saúde o sistema cardiovascular.

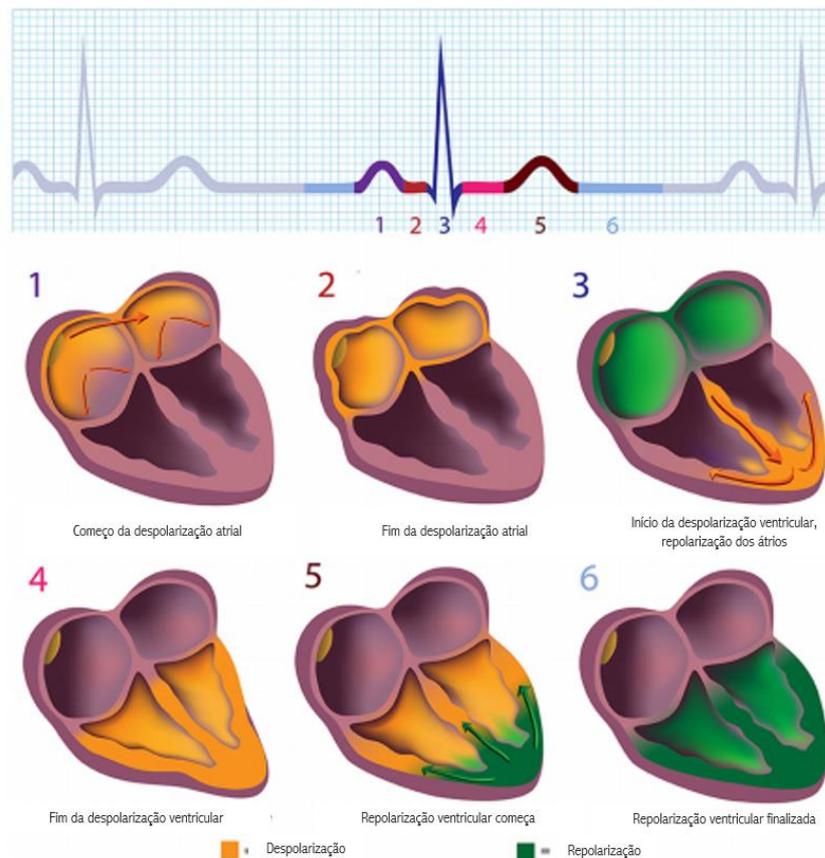
São posicionados eletrodos no paciente e tais eletrodos captam os potenciais elétricos equivalentes às contrações realizadas pelo coração durante seu ciclo de batimentos cardíacos, conforme ilustra a Figura 3.

### **2.1.2 A Respiração e Oxigenação Sanguínea**

Em um estudo sobre a SAOS, se faz necessário que os sinais de respiração sejam analisados em conjunto do sinal do ECG, já que é a cessão da respiração que configura um evento de apneia do sono (ROCHE, GASPOZ, *et al.*, 1999).

O sinal de respiração é geralmente adquirido de duas formas, via um termistor nasal que grava o fluxo de ar dos pacientes e via cinta indutiva, que indiretamente grava o volume instantâneo de ar no pulmão (ILV)

Outro sinal biológico que pode ser estudado é a concentração de oxigênio no sangue ( $SO_2$ ), indicador que não foi trabalhado nas análises de dados, mas é uma consequência clássica dos eventos de apneia. Quando ocorrem eventos de apneia (cessão de respiração), a oxigenação do sangue cai, provocando uma queda no  $SO_2$  e consequente despertar, que resulta em uma fragmentação da arquitetura do sono (T PENZEL, GB MOODY, *et al.*, 2000).



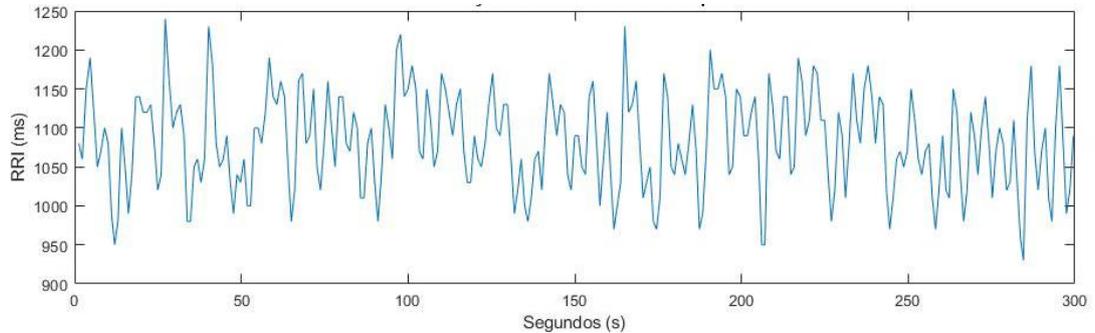
**Figura 3. Sinal elétrico extraído do ECG com os respectivos movimentos do coração. Fonte: Adaptado de (SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014)**

### 2.1.2 A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Na parte superior da Figura 3, podemos ver o sinal elétrico do ECG, e nele, um pico no instante 3. Esse pico é a referência utilizada na análise de dados do ECG, por ser o ponto mais simples de se identificar no sinal elétrico (CARVALHO, 2003). Tal pico é chamado de pico R, e o tempo entre dois intervalos é chamado de intervalo R-R, ou simplesmente RRI (TASK FORCE, 1996). Por ser um período entre batimentos, o RRI pode ser utilizado para calcular a frequência cardíaca. Um indicador extraído do cálculo do RRI, por meio da análise da sua variação, é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que é um dos indicadores mais utilizados para o estudo não invasivo do SNA. (TASK FORCE, 1996).

Em um ser humano saudável, é esperado e necessário que o sistema cardiovascular se adapte ao ambiente em que o organismo se encontra, variando assim a VFC (SHAFFER, MCCRATY e ZERR, 2014). Essa variação do RRI ao longo do tempo pode ser observada na Figura 4. Após um evento de apneia do sono, por

exemplo, é necessário que o sistema simpático aumente a sua atividade, (BRADLEY TD, 2009 ), relaxando os brônquios e acelerando a frequência cardíaca, a fim de recuperar a oxigenação sanguínea após o evento de apneia.



**Figura 4. Variação do intervalo entre os picos R (RRI) em um paciente ao longo do tempo.**

## 2.2 ANÁLISE DE DADOS

### 2.2.1 Densidade espectral de potência

A densidade espectral de potência (DEP) é um método tradicional para se estimar a potência do sinal em cada componente nas frequências que o compõe, e pode gerar visões e recortes diferentes. Independentemente do método escolhido, a potência encontrada é uma estimativa do valor real.

Para a análise da VFC, estima-se a DEP do sinal de RRI, cuja área abaixo do espectro (normalizada ou não) pode ser interpretada em:

- i. VLF: Muito baixa frequência ( $f < 0.03$  Hz): A interpretação da área abaixo do espectro nessa região de frequência é devido a fatores de auto regulação do corpo humano de longo prazo, como por exemplo a regulação térmica. Essa região não foi utilizada neste trabalho pelo período utilizado nas análises, que é considerado curto para a quantificação da VLF (BERNTSON, J, *et al.*, 1997).
- ii. LF: Baixa frequência ( $0.03 \text{ Hz} \leq f < 0.15$  Hz): Esta faixa de frequência tem uma interpretação controversa, pois tanto a atividade simpática quanto parassimpática se manifesta nessa região. Alguns autores aceitam que um aumento da potência nessa faixa frequencial está relacionada a um aumento na atividade simpática (MALLIANI, PAGANI, *et al.*, 1991), contudo, essa interpretação não é um consenso.

- iii. HF: Alta frequência ( $0.15 \text{ Hz} \leq f \leq 0.4 \text{ Hz}$ ): A alta frequência está amplamente associada à atividade parassimpática (PAGANI, LOMBARDI e GUZZETI, 1996). É nessa faixa de frequência que ocorre também a maior influência da respiração.

Além dos índices apresentados, também é comumente utilizada a razão LF/HF, sendo esta razão interpretada como a relação simpato-vagal (CERUTTI, BIANCHI e MAINARDI, 1995), que indica a relação entre os dois sistemas. Um aumento na razão LF/HF é interpretado como uma predominância do sistema simpático, e uma diminuição como uma predominância do sistema parassimpático.

### 2.2.1.1 Transformada Discreta de Fourier

Um dos campos da área de processamento de sinais lida com sinais digitais, ou seja, sinais discretizados com duração finita. Assim, a computação numérica da transformada de Fourier, a transformada discreta de Fourier (DFT) foi criada para se estimar a representação frequencial desses dados. Contudo, o RRI é formado por uma série de intervalos irregulares, não possuindo assim uma taxa de amostragem constante.

Para que o algoritmo possa ser aplicado, é necessário que o sinal seja finito, discreto e com uma taxa de amostragem que satisfaça a taxa mínima de Nyquist:

$$f_s > 2B \quad (1)$$

em que  $f_s$  é a taxa de amostragem e  $B$  é o maior componente frequencial do sinal (LATHI, 2005).

Assim, o sinal RRI deve ser reamostrado com uma taxa que satisfaça a taxa mínima de Nyquist. Observando os ECGs dos pacientes, verificou-se que a frequência cardíaca dos pacientes não extrapolava 120 bpm, ou seja, 2 Hz, identificando a taxa mínima a ser utilizada na amostragem do RRI como a de 4 Hz.

A densidade de potência espectral é dada por (SEMMLOW, 2014):

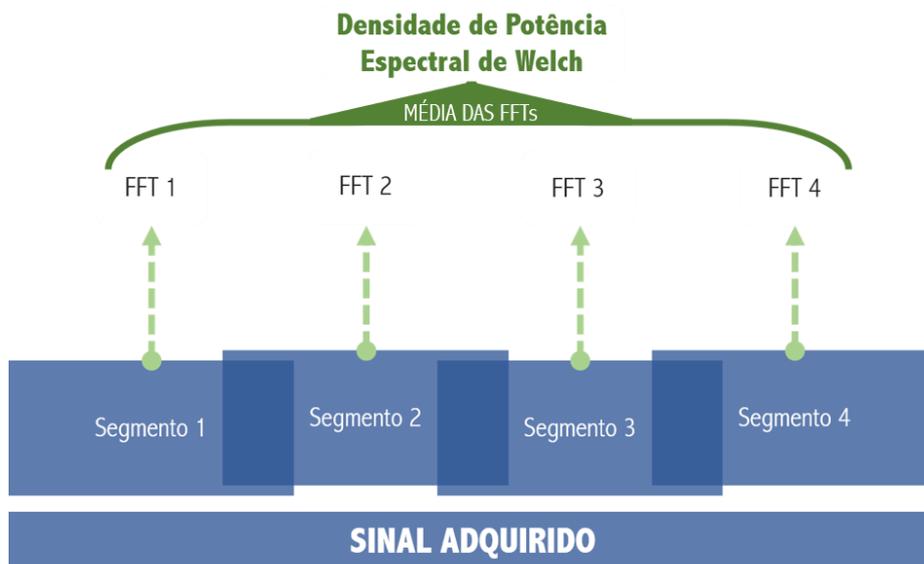
$$DEP = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N r_{xx} e^{-2\pi jft/N} \quad (2)$$

Em que  $r_{xx}$  é a função de auto correlação do sinal  $x[k]$ , dada por:

$$r_{xx}[k] = \sum_{n=1}^N x[n]x[n+k] \quad (3)$$

### 2.2.1.2 Método de Welch

Apesar da DFT ser o método mais popular para se estimar a representação espectral de um sinal discreto, o uso da DFT provê uma estimacão com alta variância para o espectro de potência em qualquer frequência observada. O método de Welch tem como objetivo minimizar essa variância. É um método derivado da DFT, onde o sinal estudado é dividido em segmentos e, para cada segmento, é calculada uma DFT. A potência espectral do sinal como um todo é dada então pela média das DFTs parciais, como pode ser observado na Figura 5.



**Figura 5. Representação visual do método de Welch. Fonte: Adaptado de: (KREJCAR e FRISCHER, 2011)**

. Como a média do ruído branco é nula, ao realizar a média das DFTs parciais, a influência do ruído branco é reduzida, oferecendo uma estimativa de espectro com menor variância.

### 2.2.1.3 Modelo AR

O modelo AR, assim como o Método de Welch, tem como objetivo estimar uma densidade espectral com menor variância, ou seja, com maior clareza espectral para sinais curtos. Contudo, enquanto o Welch utiliza uma abordagem clássica baseada na

DFT, o modelo AR utiliza uma abordagem paramétrica, com um processo linear, ou seja, um modelo que contabiliza o ruído branco e compara o sinal de saída com o sinal de entrada, a fim de ajustar os parâmetros do modelo para otimizar a estimação da densidade espectral de potência (SEMMLOW, 2014), como pode ser observado no diagrama apresentado na Figura 6.



**Figura 6. Diagrama do modelo AR. Fonte: Adaptado de (SEMMLOW, 2014)**

## 2.2.2 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. Contudo, essa abordagem possui limitações não sempre exploradas, como a influência da respiração em alta frequência (KHOO, 2010).

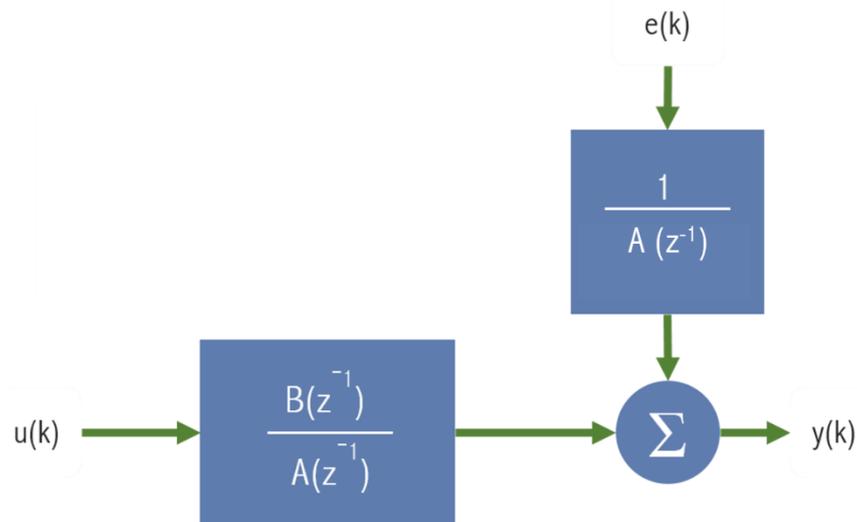
Assim, além dos parâmetros obtidos com a análise do ECG, foram utilizados parâmetros de resposta ao impulso, extraídos por dois métodos de identificação de sistemas. A resposta ao impulso é uma representação completa da resposta dinâmica de um sistema (SILVA, 2017), além de descrever o relacionamento entre a 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.

Assim, a utilização de um método que utiliza o RRI (por si extraído do ECG) em conjunto com o sinal de respiração pode ser utilizado na caracterização de um sistema, a fim de estimar quantitativamente a atuação do SNA no organismo humano. (MUKKAMALA, MATHIAS e MULLEN, 1999).

### 2.2.2.1 Modelo Auto Regressivo de Entrada Exógena (ARX)

Quando aplicado a um contexto de identificação de sistemas, o modelo ARX já foi utilizado para representar a dinâmica de um grande leque de sistemas fisiológicos,

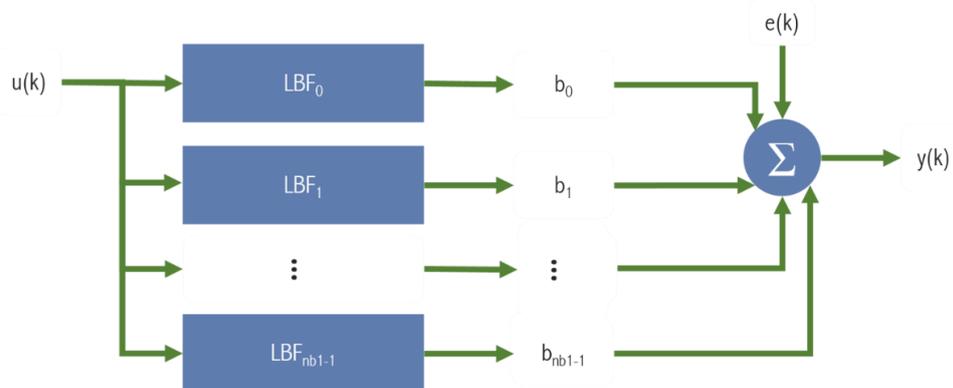
inclusive o SNA, no que cerne o sistema cardiovascular. Com a utilização do ARX, pode-se estimar a resposta ao impulso e a função de transferência, calculando assim, as propriedades temporais e ganhos do modelo. (JO, 2002). É importante notar que o modelo ARX utiliza, além das amostras atuais da entrada, amostras passadas da saída para quantificar o modelo e os parâmetros da resposta ao impulso. A Figura 7 ilustra o modelo utilizado.



**Figura 7. Diagrama de Blocos do Modelo ARX. Fonte: Adaptado de (SILVA, 2015)**

#### 2.2.2.2. Modelo de Laguerre (LBF)

O modelo das funções de base de Laguerre (LBF), cujas funções podem ser observadas na Figura 11, é similar ao ARX no que tange a linearidade do modelo. O modelo LBF também apresenta 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 (VAN DEN HOF e BRETT, 2005). O modelo é baseado em uma média



**Figura 8. Diagrama de Blocos do Modelo LBF. Fonte: Adaptado de (SILVA, 2015)**

Como o modelo LBF, cujo diagrama pode ser observado na figura Figura 8, não utiliza amostras passadas da saída para a estimação do modelo, é mais pronunciada a relação entre o sinal de ECG e o sinal respiratório.

### 2.2.3 Parâmetros extraídos

Com a identificação de sistemas que utilizam como entrada o ILV e como saída o RRI, são extraídos os parâmetros a serem analisados, cuja interpretação é objetivo deste trabalho.

- i. Magnitude da resposta ao impulso (MRI), definida como a diferença entre os valores de máximo e de mínimo da resposta ao impulso;
- ii. Ganho dinâmico absoluto (GD), definido como a média da magnitude da transformada de Fourier aplicada à resposta ao impulso na faixa de frequência entre 0.04 e 0.4Hz;
- iii. Ganho dinâmico de baixa frequência, definido como o ganho dinâmico na faixa de frequência entre 0,04 e 0,15 Hz;
- iv. Ganho dinâmico de alta frequência, definido como o ganho dinâmico na faixa de frequência entre 0,15 e 0,4 Hz;
- v.  $T_{\text{pico}}$ , definido como a duração entre o início do impulso e o valor mais alto da resposta ao impulso.
- vi. Latência da resposta, definida como a diferença entre o tempo em que ocorre o estímulo e o início da resposta do sistema

Dentre todos esses parâmetros, os mais notáveis para o estudo do SNA Autônomo são os (i), (iii) e (iv). A magnitude da resposta ao impulso e o ganho dinâmico total são interpretados como um sinal da atividade vagal, enquanto os ganhos dinâmicos nas frequências alta e baixa possuem a mesma interpretação de seus análogos na densidade espectral de potência (JO, 2002). O ganho dinâmico em alta frequência é visto também como uma prevalência do sistema vagal, enquanto não existe consenso quanto a interpretação do ganho dinâmico em baixa frequência, por apresentar aspectos de ambos os sistemas (MALLIANI, PAGANI, *et al.*, 1991).

#### **2.2.4 Análise Estatística**

A fim de estabelecer uma correlação entre os parâmetros encontrados por meio das análises descritas nas seções acima, foi realizada uma análise de variância, conhecida como ANOVA, com repetição de medidas.

O objetivo do teste é identificar se a variação nos dados existe pois de fato há uma correlação entre grupos (*clusters*) e os dados ou se variações aleatórias são responsáveis pela variação nos dados. Para essa análise, foi definido o valor padrão de significância estatística de  $p < 0,05$ .

### 3 METODOLOGIA

Este capítulo apresenta, de forma detalhada, como as análises foram construídas, utilizando os conceitos discutidos no capítulo anterior.

#### 3.1 CARDIORESPIRATORY SYSTEM IDENTIFICATION LAB (CRSIDLab)

O programa CRSIDLab, desenvolvido inicialmente por (SILVA, 2015), foi utilizado para todas as análises de sinais biológicos. A aplicação foi recentemente atualizada em (SILVA, 2017), incorporando uma nova interface gráfica e organização dos módulos.

A última versão do CRSIDLab é organizada em abas de uma interface gráfica de usuário contida em uma aplicação única:

##### 1. Página Principal

Possui a criação de um objeto “Paciente”, uma estrutura de dados que armazena todo o histórico de análises feitas.

##### 2. Pré-Processamento

Armazena os painéis com todas as ações que devem ser tomadas para que os sinais estejam no formato adequado para a análise dos dados:

- a. Filtros de sinais de ECG e pressão arterial (BP);
- b. Extração de variáveis do ECG/BP;
- c. Pré-processamento de sinais de respiração;
- d. Alinhamento e Reamostragem dos dados.

##### 3. Análise

- a. Densidade espectral de potência
  - i. Método de Fourier
  - ii. Método de Welch
  - iii. Modelo AR
- b. Identificação de Sistemas

Possui as opções de criação de sistemas ARX, LBF e MBF

### 3.2 BASE DE DADOS

A base de dados escolhida foi aquela de (T PENZEL, GB MOODY, *et al.*, 2000), utilizada em um desafio conjunto proporcionado pela *Physionet* e *Computers in Cardiology (CinC)*, realizado em 2000. O desafio era desenvolver, utilizando os dados fornecidos, um *software* de detecção e avaliação de eventos de apneia do sono.

Os dados são formados por 70 gravações, divididas em dois conjuntos de 35 cada, classificados como conjuntos de aprendizado e teste. Os registros variam de 7 a 10 horas de duração. Cada registro contém um sinal ECG digitalizado e um conjunto de anotações de eventos de apneia (identificadas por um especialista). Dentre essas 70 gravações, um conjunto de 8 possui também três sinais de respiração, RespA, RespC e RespN. Os sinais RespA e RespC foram gravados utilizando sensores de *inductance plethysmography*, colocados no abdômen e tórax, respectivamente. O sinal RespN é um sinal de fluxo de ar, medido com um termistor colocado na região nasal.

A frequência de amostragem dos sinais é de 100 Hz e o ganho é de 200 unidades por mV para os sinais de ECG e 20000 unidades por mV para os sinais de respiração.

A taxa recomendada para análise diagnóstica do ECG é de 100 a 250 Hz, mas tal taxa pode não ser suficiente para o estudo da variação na frequência cardíaca (HEJJEL, 2005). Contudo, não existe consenso sobre a taxa recomendada para a amostragem e digitalização do ECG, com poucos artigos explorando a taxa de amostragem ótima.

Os pacientes foram classificados pela organização do desafio em três grupos:

- i. Grupo A: Pacientes que atendem todos os critérios estabelecidos pelos organizadores do desafio. Os pacientes classificados como “A” contém pelo menos uma hora com AHI superior a 10 e pelo menos 100 minutos com eventos de apneia.
- ii. Grupo B: Pacientes que atendem alguns critérios. Gravações classificadas como “B” contém pelo menos uma hora com AHI igual ou superior a 5 e de 5 a 99 minutos com eventos de apneia.

- iii. Grupo: Grupo de pacientes de controle. Gravações classificadas como C possuem menos de 5 eventos de apneia por hora, caracterizando um quadro normal.

### 3.2.1 Sinais Biológicos Considerados

Com o objetivo de se encontrar uma relação entre o grau de apneia (AHI) e os parâmetros obtidos com a análise do ECG e sistemas identificados utilizando a respiração, os oito pacientes que possuem gravações de respiração foram escolhidos para compor a base de sinais biológicos considerados, como pode ser observado na Tabela 1.

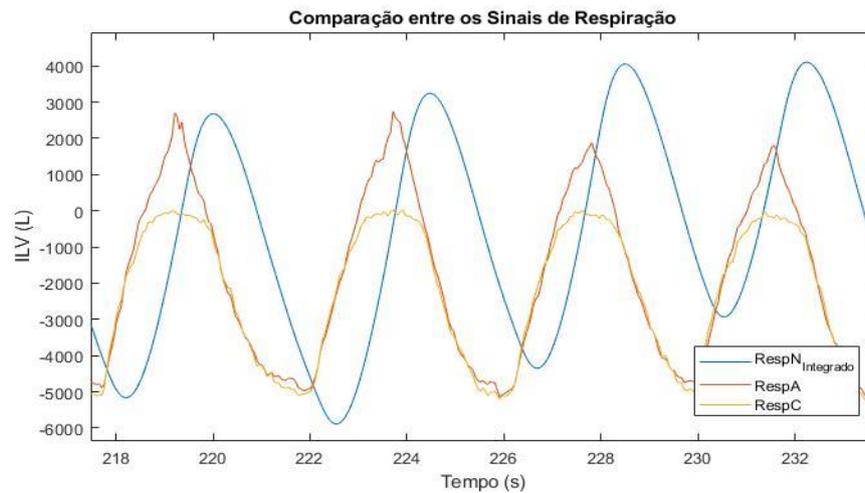
**Tabela 1. Pacientes considerados para análise e seus respectivos índices de apneia (AHI). Fonte: (GOLDBERGER, AMARAL, *et al.*, 2000)**

Paciente	AHI
A01	69,6
A02	69,5
A03	39,1
A04	77,4
B01	0,24
C01	0
C02	0
C03	0

Os dados dos pacientes foram extraídos de (GOLDBERGER, AMARAL, *et al.*, 2000), por meio da ferramenta *PhysioBank ATM*.

Para as análises dos sinais de respiração, foi escolhido o sinal RespA. O sinal foi escolhido após uma comparação entre os sinais disponíveis. Como o sinal RespN é um sinal de fluxo de ar bruto, ele precisa ser integrado antes de ser comparado com os sinais RespA e RespB, que já são dados em ILV. Ao observar tal comparação na Figura 9, foi escolhido para análise o sinal RespA, visto que ele possui uma amplitude maior que o sinal RespC, sem a diferença de fase e flutuação de linha de base apresentada pelo sinal RespN<sub>integrado</sub>.

Assim, os sinais considerados para análise de cada paciente foram o ECG e o sinal de respiração captado na região abdominal, RespA.



**Figura 9. Comparação entre os diferentes sinais disponíveis para análise.**

### 3.3 PRÉ PROCESSAMENTO DOS SINAIS

O pré-processamento de dados engloba todas as ações que devem ser tomadas para que o dado esteja no formato e qualidade esperada para a análise.

#### 3.3.1 Seleção do Período de Análise

A seleção dos períodos de análise dos sinais é um passo crítico para garantir a qualidade das análises que serão realizadas. A análise de qualquer sinal de que se deseja extrair periodicidades específicas deve se preocupar com a estacionariedade do sinal, ou seja, se um sinal é estacionário ou não. Um sinal que possui tendências lentas ou irregulares ao longo do tempo, como uma flutuação em torno de uma linha de base não constante, não pode ser considerado um sinal estacionário.

Sinais biológicos possuem características não estacionárias que tendem a se acentuar com o tempo. Assim, o período de análise não deve ser prolongado além do necessário (BERNTSON, J, *et al.*, 1997). Componentes de alta frequência do RRI conseguem ser medidas com 1 min de gravação, enquanto 2 min são necessários para extração dos parâmetros de baixa frequência. Assim, a fim de se padronizar o tempo de duração da amostra do sinal de ECG, recomenda-se utilizar um período de 5 min (TASK FORCE, 1996).

Durante eventos de apneia do sono, a probabilidade de ocorrerem arritmias e batimentos ectópicos aumenta consideravelmente (SOMERS, WHITE, *et al.*, 2008).

Com o intuito de evitar tais arritmias e batimentos ectópicos (CLIFFORD, 2004), foram selecionados períodos de 5 min nos quais não ocorreram eventos de apneia ou hipoapneia.

A seleção do período de 5 minutos para análise foi feita por meio de inspeção visual, utilizando-se das anotações de apneia obtidas em (GOLDBERGER, AMARAL, *et al.*, 2000) para facilitar o encontro do melhor período disponível.

### **3.3.2 Filtragem dos Sinais**

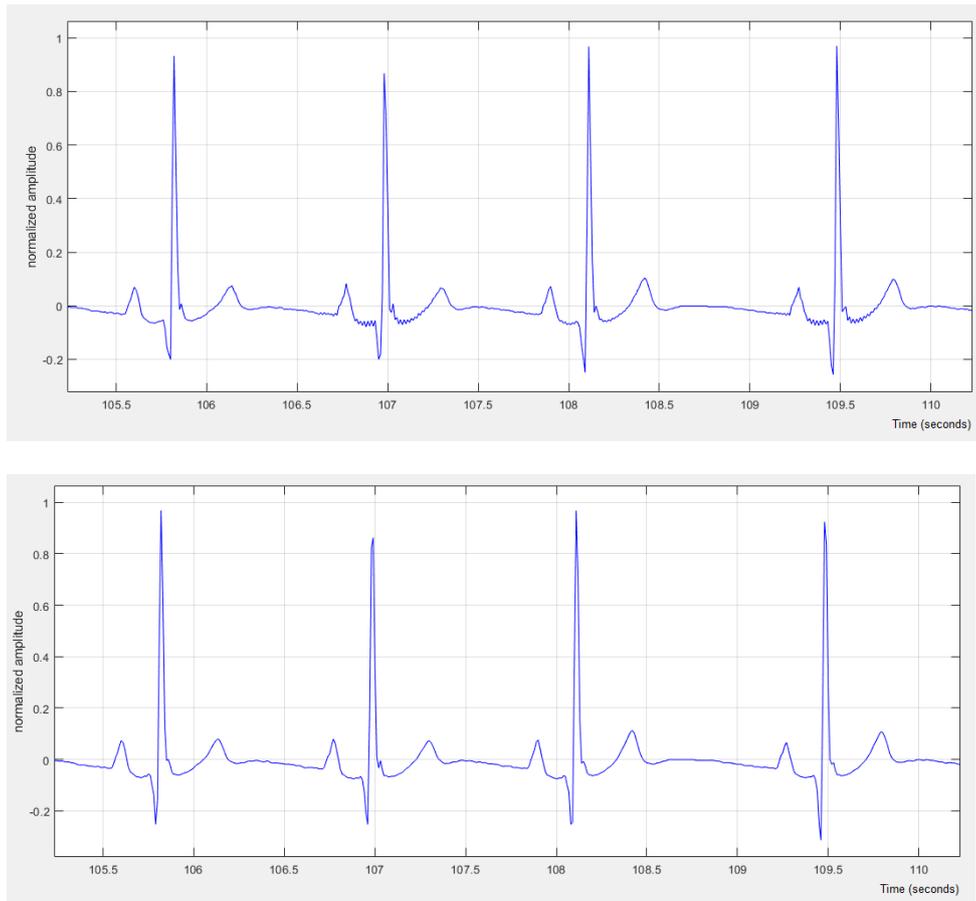
A fim de se eliminar ruídos que podem atrapalhar a extração de variáveis e parâmetros, faz-se necessária a aplicação de alguns filtros digitais incorporados na ferramenta CRSIDLAB. Uma comparação do sinal de ECG antes e após a aplicação dos filtros pode ser vista na Figura 10.

#### **3.3.2.1. Filtragem dos sinais de ECG**

Para todos os pacientes, foram aplicados os filtros notch em 60 Hz, com o objetivo de eliminar o ruído da rede elétrica, pois o ECG é um sinal de baixa amplitude que sofre muita interferência do ruído de 60 Hz da rede. A filtragem de sinais de ECG utilizando esse tipo de filtro não resulta em erros na detecção de picos R (HEJJEL, 2005). Além disso, o filtro passa baixas de 35 Hz foi aplicado com a finalidade de eliminar o ruído muscular, conforme sugerido em (CARVALHO, 2001).

Em alguns casos que apresentavam variação na linha de base, o filtro passa altas em 0,02 Hz foi aplicado para eliminar a variação de sinal DC no ECG. Essa variação de linha de base configura não estacionariedade do sinal, além de poder prejudicar a detecção dos picos R.

Conforme discutido na seção 2.2.1 Densidade espectral de potência, a aplicação desses filtros não prejudica a integridade do sinal, pois suas principais componentes frequenciais se concentram na faixa de  $0,03 < f < 0,4$  Hz (MALLIANI, PAGANI, *et al.*, 1991) (TASK FORCE, 1996).



**Figura 10. Comparação de sinais de ECG não filtrados (a, acima) e filtrados (b, abaixo)**

### 3.3.2.2 Filtragem dos sinais de respiração

Para os sinais de respiração, a filtragem ocorreu em casos onde o sinal era muito ruidoso, e foi aplicado o filtro passa baixas presente no software CRSIDLAB. Preferencialmente foi aplicado o filtro de 4 Hz, que mantinha mais informação do sinal respiratório, contudo, em casos onde o sinal era demasiado ruidoso, foi aplicado o filtro passa baixas com frequência de corte no valor de 1 Hz, conforme sugerido em (SILVA, 2017)

### 3.3.3 Extração de Variáveis do ECG

Para a extração das variáveis do ECG, utilizou-se o algoritmo automático de detecção implementado no software CRSIDLAB (SILVA, 2017), que por si é baseado no algoritmo de Pan e Tompkins (TOMPKINS, 1993).

Em alguns pacientes foram identificados batimentos ectópicos, que são batimentos que não tem origem no nó sinoatrial, e, portanto, afetam a densidade espectral de potência e sua interpretação no que cerne o SNA. Nos casos onde foram encontrados batimentos ectópicos, os mesmos foram marcados e removidos por meio

de interpolação, preservando-se, assim, o número de amostras do sinal (PELTOLA, 2012).

Assim, uma vez extraídos os intervalos entre os picos R, o sinal RRI é plotado e pode se prosseguir para a última fase do pré-processamento

#### 3.3.4. Alinhamento e Reamostragem

O último passo do pré-processamento dos sinais é o alinhamento e a reamostragem desses sinais. Essa etapa se faz necessária por dois motivos:

- i. Devido à natureza da construção do sinal RRI, O sinal de RRI e de respiração não tem o mesmo começo e fim. Além disso, a os métodos de identificação de sistemas necessitam que os dados estejam alinhados, ou seja, que amostras com o mesmo índice ocorram no mesmo instante de tempo (JO, 2002), tornando o alinhamento entre os sinais necessário;
- ii. Para realizar o cálculo da densidade espectral de potência, é necessário que os dados tenham uma frequência de amostragem constante (LATHI, 2005), o que não ocorre com o RRI, já que o sinal é construído de forma irregular com os períodos entre picos R.

Assim, o primeiro passo a ser tomado é o alinhamento dos sinais, onde o tempo inicial selecionado foi o sinal respiratório, para que o máximo de informação seja mantida. A região de dados do RRI que precisa ser completada foi feita utilizando-se do método de *constant padding*, onde a amostra da fronteira é repetida até que a informação esteja completa. (SILVA, 2017).

Sobre o ponto levantado na seção “ii”, é necessário então que os sinais sejam reamostrados. Para que a densidade do espectro de potência seja calculada com sucesso, é necessário que a taxa mínima de Nyquist, apresentada na

, seja satisfeita. Analisando os sinais de RRI dos pacientes, foi escolhida a taxa de 4 Hz, que é um pouco maior que o dobro do maior componente frequencial do RRI.

Para a reamostragem em si, foi utilizado o método de Berger (BERGER, AKSELROD, *et al.*, 1986), que propõe algumas melhorias em relação às técnicas clássicas, causando um menor número de distorções nas análises espectrais.

### 3.4 ANÁLISE DOS SINAIS

Com os sinais preparados, o próximo passo é realizar as análises dos dados, que agora se encontram no formato adequado.

#### 3.4.1 Densidade espectral de potência

Para o cálculo da densidade espectral de potência, foram utilizados os três métodos disponíveis de cálculo. Para o cálculo da DFT, é necessário que o sinal seja limitado no tempo em um período de tempo estabelecido. Para obter-se o sinal com essa natureza, é necessário realizar o janelamento do sinal, ou seja a multiplicação do sinal por uma função que limite a sua existência no tempo. Na prática, o que ocorre é uma convolução do espectro estimado do sinal biológico com o espectro da função “janela”.

Para o método de Welch, foi utilizada a janela de Hanning, com sombreamento entre os segmentos de 50%, que se tornou o padrão para o tratamento de sinais biológicos (SINGH, VINOD, *et al.*, 2004). O tamanho da janela em si foi de 256 amostras, dos quais 126 são de sombreamento.

Com as áreas LF e HF calculadas, as mesmas foram exportadas em para um arquivo texto (TXT) e, posteriormente, consolidadas em uma planilha. Além dos parâmetros extraídos, também foi calculada a razão LF/HF.

#### 3.4.2. Identificação de Sistemas

Na identificação de sistemas, o objetivo é encontrar os parâmetros que caracterizam um sistema cardiovascular, ou seja, os parâmetros de um modelo fisiológico que visa estudar a influência do SNA no sistema cardiovascular.

##### 3.4.2.1 Modelo Auto Regressivo Exógeno (ARX)

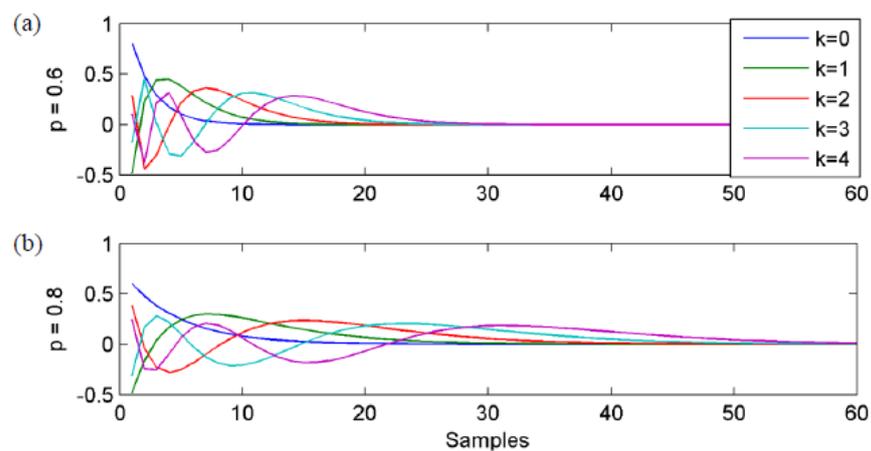
O primeiro passo para se encontrar os parâmetros procurados é a caracterização das entradas e saídas do modelo. Foi utilizada como saída o sinal RRI e o sinal respiratório (ILV) como entrada exógena. Tal classificação tem como motivo a modulação da respiração no ECG, que age assim como uma entrada exógena no sistema cardio-respiratório.

Além das entradas e saídas, é necessário selecionar as ordens do sistema:  $n_a$ ,  $n_b$ , e  $n_k$ , que são as ordens, da entrada auto-regressiva, ordem da entrada exógena e a ordem de atrasos na entrada exógena, respectivamente. Os valores utilizados nas

análises foram escolhidos de forma empírica, variando-se o valor de  $n_a$  até que o sistema calculado tivesse um *fit* considerável (>90%).

### 3.4.2.2 Modelo de Funções Base de Laguerre (LBF)

Assim como no modelo ARX, o modelo LBF utiliza-se do sinal de RRI como a saída e o sinal de respiração como a entrada exógena. Contudo, a forma de estimação do modelo é diferente, sendo esse modelo estimado por uma média ponderada de Funções de Laguerre, que são funções que decaem até se estabilizarem em zero, o que é compatível com sistemas fisiológicos (ASYALI e M. JUUSOLA, 2005). O tempo que as funções demoram para estabilizar em zero é chamada de memória e é um dos parâmetros do sistema que o usuário precisa fornecer. O outro parâmetro que precisa ser informado é o polo, que pode ser ajustado de 0 a 1 para gerar curvas mais longas e com maior grau de oscilação. Uma comparação das curvas de Laguerre com a variação dos valores do polo pode ser observada na Figura 11.



**Figura 11. Comparação gráfica da variação do polo de 0,6 (a, acima) a 0,8 (b, abaixo) nas Funções Base de Laguerre. Fonte: (SILVA, 2017)**

Foi realizado um estudo em (SILVA, 2017) que tentou estabelecer o valor de memória mais adequado para a estimação do sistema LBF. O teste consistiu na variação do tamanho da memória de 50 a 200, com incrementos de 25, ajustando-se os polos para cada teste. Tal teste foi inconclusivo na definição da melhor memória, e, assim, o tamanho de memória igual a 100 foi escolhido experimentalmente. Para cada paciente, o polo foi selecionado por inspeção visual, de forma que as funções de Laguerre estabilizassem em zero em um ponto próximo ao fim da memória escolhida (MARMARELIS, 1993).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ANALISE ESTATÍSTICA

Tendo encontrado os parâmetros de densidade espectral de potência, para os três métodos utilizados, FFT, Welch e AR, além dos parâmetros de sistema identificados para os dois modelos de sistema, ARX e LBF, o último passo é verificar se existe alguma correlação entre os parâmetros encontrados e o grau de apneia dos pacientes. Essa investigação é feita por meio de um teste estatístico chamado One Way ANOVA, onde ANOVA é uma abreviação em inglês do termo “Análise de Variância”.

O primeiro passo é a segregação dos pacientes em grupos, também chamados de clusters. Para realizar a segregação, foi utilizado como critério o grau de apneia, AHI (TASK FORCE, 1996). O resultado é mostrado na Tabela 2.

**Tabela 2. Segregação de pacientes por grupo de grau de apneia**

Paciente	AHI	Grupo
A01	69,6	Alto
A02	69,5	Alto
A03	39,1	Alto
A04	77,4	Alto
B01	0,24	Baixo
C01	0	Baixo
C02	0	Baixo
C03	0	Baixo

O método *ANOVA*, por meio de cálculos de variância entre os dados observados, testa duas hipóteses:

- i. Os dados tem a mesma origem e qualquer aparência de segregação entre grupos é falsa, não existe uma diferença entre os parâmetros de pessoas com alto e baixo grau de apneias.
- ii. Os dados são diferentes o suficiente, com uma certeza estatística de  $p < 0,05$ , e pode-se dizer que não são originados do mesmo grupo de pessoas.

O método *ANOVA*, contudo, possui uma restrição: a distribuição de um tipo de dado (Ex: ganho dinâmico de ARX) deve ser normal.

## 4.2 PARÂMETROS DA DENSIDADE ESPECTRAL DE POTÊNCIA

Para testar os parâmetros obtidos pela densidade espectral de potência, os sinais foram testados quanto à sua distribuição. Conjuntos de dados que não possuíam distribuição normal foram normalizados pela aplicação da função logarítmica de base 10 para poderem ser analisados. Os dados se encontram na Tabela 3, no formato de média e desvio padrão: *média ± desvio padrão*, com a significância estatística, ou p-valor, à direita.

**Tabela 3. Resultados da relação dos parâmetros extraídos da VFC com o grau de apneia do sono**

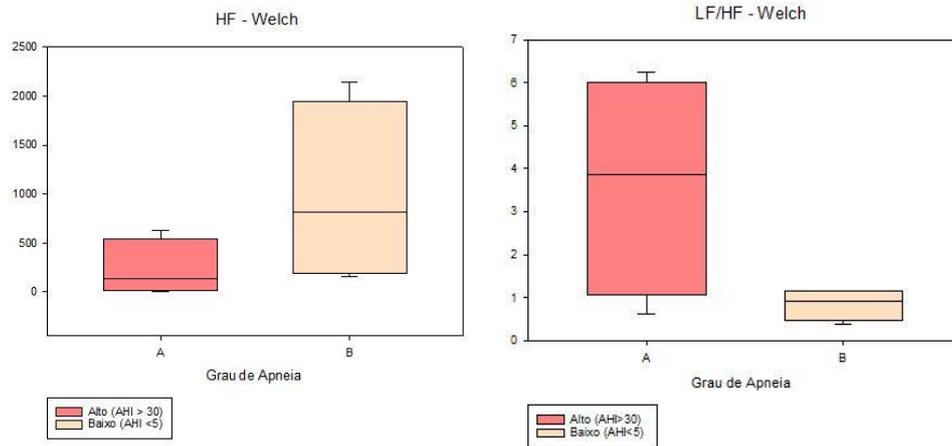
Método	Índice Espectral	Grau de Apneia		P-valor
		Alta	Baixa	
FFT	<b>LF</b>	522,879 ± 868,847	1293,420 ± 1564,000	0,422
	<b>HF</b>	287,177 ± 407,869	966,152 ± 948,989	0,237
	<b>LF/HF</b>	3,293 ± 2,322	1,003 ± 0,494	0,102
Welch	<b>LF</b>	454,448 ± 722,436	1053,258 ± 1147,975	0,411
	<b>HF*</b>	1,808 ± 0,946	2,775 ± 0,542	0,126
	<b>LF/HF</b>	3,647 ± 2,593	0,852 ± 0,370	0,077
AR	<b>LF</b>	381,816 ± 597,337	1088,125 ± 1237,308	0,344
	<b>HF</b>	235,114 ± 309,348	1036,251 ± 1011,542	0,181
	<b>LF/HF</b>	3,088 ± 2,239	0,849 ± 0,327	0,095

\* Sinais que foram logaritmicamente transformados

Como pode ser observado na Tabela 3, nenhum dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca estão correlacionados com a presença de algum grau de apneia do sono com certeza estatística ( $p > 0,05$ ). Contudo, podem ser observadas algumas tendências nos dados encontrados.

É bem estabelecido que pacientes enquadrados com SAOS possuem uma maior ativação do sistema simpático (KHOO, KIM e BERRY, 1999). Confirmando esse fato, nos três métodos utilizados, a razão LF/HF, que representa o balanço simpato-vagal, foi aproximadamente três vezes maior em pacientes com alto grau de apneia, indicando uma tendência à prevalência do sistema simpático nesses casos. Em relação ao indicador HF, este representa um indicador da atividade vagal (TASK

FORCE, 1996), sendo assim mais pronunciada em pacientes saudáveis, tendência que também pode ser observada nos dados encontrados. Na Figura 12 pode-se observar esses dois parâmetros para as duas populações investigadas.



**Figura 12. Boxplots dos parâmetros extraídos da VFC, utilizando-se a densidade espectral de potência estimada pelo método de Welch**

Em relação ao índice LF, não existe consenso na sua representação como um indicador do sistema simpático ou vagal, já que ambos os sistemas exercem influência nesta faixa frequencial (CERUTTI, BIANCHI e MAINARDI, 1995), assim, qualquer resultado obtido com LF é de difícil interpretação.

O baixo número de pacientes na base de dados pode ser o principal motivo de não se ter encontrado uma relação estatisticamente significativa. A base conta somente com oito pacientes, sendo metade pacientes com um grau elevado de apneia e a outra metade voluntários saudáveis, sem apneia. Assim, qualquer variação inesperada nos índices encontrados exercem uma forte influência na média e desvio padrão do conjunto dos dados, dificultando a correlação entre os dados obtidos e o grau de apneia do sono.

#### 4.3 PARÂMETROS DA IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS

O teste seguinte foi realizado com os parâmetros obtidos na identificação de sistemas. Tanto no método ARX quanto no LBF utilizou-se a respiração como entrada exógena e o sinal de RRI como saída.

Novamente, o primeiro passo foi testar a normalidade da distribuição dos dados e aplicar uma transformação logarítmica nos dados que não possuíam uma distribuição normal. Em um dos casos, mesmo após a transformação logarítmica, o sinal  $T_{\text{pico}}$  ainda continuou falhando o teste de normalidade. Assim, foi utilizado *ANOVA on Ranks*, um tipo diferente de ANOVA, que pode ser realizado caso a distribuição dos dados no grupo não seja normal.

Os dados se encontram nas tabelas à seguir, Tabela 4 e Tabela 5, no formato de média e desvio padrão: *média ± desvio padrão*, com a significância estatística, ou p-valor à direita.

**Tabela 4. Resultados da relação dos parâmetros extraídos pela identificação de sistemas, utilizando o modelo ARX, com o grau de apneia do sono**

Método	Índice Espectral	Grau de Apneia		P-valor
		Alta	Baixa	
ARX	<b>IRM*</b>	-3,215 ± 0,617	-2,115 ± 0,430	0,026
	<b>DG*</b>	-2,776 ± 0,492	-1,722 ± 0,308	0,011
	<b>DG LF*</b>	-2,581 ± 0,553	-1,540 ± 0,425	0,024
	<b>DG HF*</b>	-2,907 ± 0,465	-1,847 ± 0,200	0,006
	<b>Latência</b>	-0,500 ± 1,486	-0,688 ± 0,554	0,821
	<b><math>T_{\text{pico}}</math>**</b>	0,500 ± 0,500	0,438 ± 0,239	0,829

\*Sinais normalizados pela aplicação da função logarítmica.

\*\*Análise estatística realizada pelo método *ANOVA on Ranks*

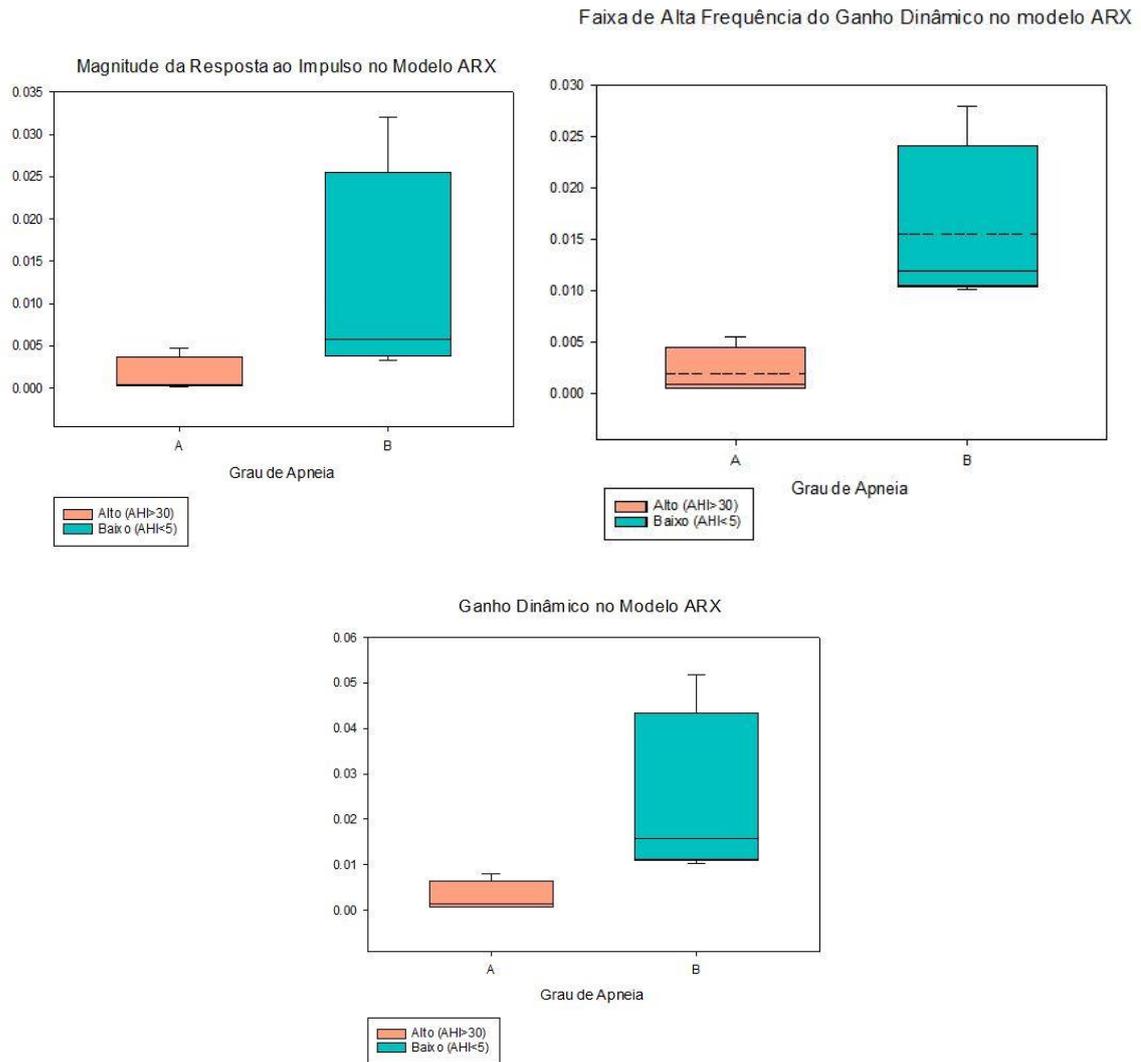
**Tabela 5. Resultados da relação dos parâmetros extraídos pela identificação de sistemas, utilizando o modelo LBF, com o grau de apneia do sono**

Método	Índice Espectral	Grau de Apneia		P-valor
		Alta	Baixa	
LBF	<b>IRM</b>	0,00398 ± 0,00398	0,0116 ± 0,006730	0,996
	<b>DG</b>	0,00259 ± 0,00195	0,0170 ± 0,0119	0,054
	<b>DG LF</b>	0,00378 ± 0,00304	0,0222 ± 0,0138	0,041
	<b>DG HF</b>	0,00212 ± 0,00183	0,0150 ± 0,0117	0,073
	<b>Latência</b>	-1,063 ± 1,908	-2,000 ± 0,500	0,379
	<b>T<sub>pico</sub></b>	0,250 ± 0,250	0,250 ± 0,250	1,0

Analisando somente os dados obtidos pelo modelo ARX, foram obtidos resultados estatisticamente significantes em quatro parâmetros: (i) a magnitude da resposta ao impulso (IRM), (ii) o ganho dinâmico, (iii) ganho dinâmico em baixa frequência e (iv) ganho dinâmico em alta frequência. A IRM pode ser classificada como um sinalizador da atividade vagal (JO, 2002), assim como o ganho dinâmico total (KHOO, 2010). A interpretação dos valores de ganho dinâmico é semelhante àquela utilizada para os parâmetros VFC, obtidos pela densidade espectral de potência. O ganho do modelo em frequências mais altas pode ser associado à uma prevalência do sistema vagal (JO, 2002). O índice de ganho dinâmico em LF é inconclusivo, pois apresenta influência de ambos os ramos do SNA.

Assim, os índices encontrados pelo modelo ARX podem ser associados, com certeza estatística, a prevalência do sistema vagal em pacientes saudáveis, classificados no grupo “baixo”, pelos resultados obtidos com os índices IRM, GD<sub>TOTAL</sub> e GD<sub>HF</sub>. Esse resultado é coerente com a literatura, pois pacientes saudáveis possuem uma maior atividade do sistema vagal, visto que em pacientes com SAOS, ocorre uma supressão do sistema parassimpático, com uma prevalência do sistema simpático.

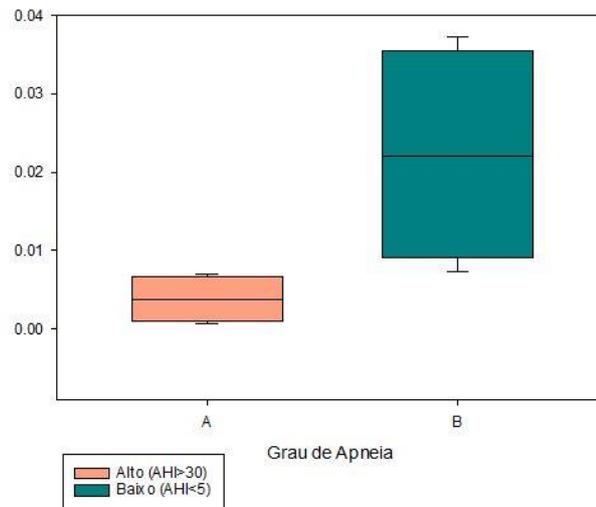
Os gráficos apresentados na Figura 13 ilustram os *boxplots* gerados a partir da análise de variância, onde foi utilizado o método ANOVA.



**Figura 13. Boxplot dos parâmetros obtidos pela identificação de sistemas utilizando o modelo ARX**

Analisando os dados obtidos pelo modelo LBF, pode-se observar que somente o ganho dinâmico em baixas frequências, cuja interpretação fisiológica é de difícil interpretação, devido à interface de ambos os ramos do SNA, está significativamente correlacionado com o grau de apneia do sono dos pacientes ( $p < 0.05$ ). O gráfico *boxplot* desse parâmetro é apresentado na Figura 14.

Baixa Frequência do Ganho Dinâmico no modelo LBF (Laguerre Basis Function)



**Figura 14. Boxplot do parâmetro de Ganho Dinâmico em baixa frequência para o modelo LBF**

Este resultado sugere que os índices obtidos a partir da resposta ao impulso, em particular da resposta ao impulso estimada pelo método ARX, são mais sensíveis à detecção de alterações nos sistemas simpático e vagal em pacientes com apneia obstrutiva do sono. (JO, 2002) (KHOO, 2010). Isso ocorre por uma importante diferença no método utilizado pelos dois modelos para a estimação da resposta ao impulso, visto que o modelo ARX utiliza não somente a entrada e saída do sistema, como faz o modelo de Laguerre, mas também utiliza as saídas passadas na estimação do modelo, contendo informações referentes à memória do sistema.

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi proposto um estudo do efeito da apneia do sono no SNA, que pode ser observado por parâmetros encontrados a partir de sinais biológicos como o ECG e respiração. Tais parâmetros são encontrados por meio do estudo do VFC e são amplamente difundidos em estudos não invasivos do SNA. Também podem ser encontrados por métodos baseados na estimação da resposta ao impulso, que foram utilizados com a finalidade de atender às limitações da VFC (KHOO, 2010). A análise dos parâmetros obtidos em ambos os casos pode trazer informações relevantes sobre o SNA.

Ao analisar os índices da VFC, observou-se, na população saudável, que a componente HF, amplamente associada à atividade vagal, é consideravelmente maior que na população com SAOS, para os três métodos utilizados. Além da HF, a razão LF/HF, que pode ser interpretada como um indicador da atividade simpática (JO, 2002), é mais pronunciada no conjunto de pacientes diagnosticados com apneia obstrutiva do sono, como esperado e descrito em (BRADLEY TD, 2009), pois em pacientes com apneia do sono, o ramo simpático é acionado para reestabelecer a oxigenação sanguínea após os eventos apneicos. Apesar dos dados não fornecerem certeza estatística ( $p > 0,05$ ) quanto à sua correlação com o grau de apneia do sono dos pacientes, as tendências observadas no conjunto de dados podem ser analisadas e interpretadas.

A fim de se atender as limitações da análise da variabilidade da frequência cardíaca, o passo seguinte foi a caracterização do sistema cardiovascular por meio da estimação da resposta ao impulso utilizando como entrada o sinal de respiração e o sinal de RRI, extraído do ECG, como saída.

Observando os resultados obtidos com o ARX, a magnitude da resposta ao impulso, juntamente com o ganho dinâmico total e sua representação em baixa e alta frequência foram relacionados ao grau de apneia dos pacientes com certeza estatística ( $p < 0,05$ ). Com a exceção do ganho dinâmico em baixa frequência, os indicadores encontrados (IRM,  $GD_{TOTAL}$ ,  $GD_{HF}$ ) podem ser interpretados como uma maior atividade do ramo vagal, que é mais acentuada na população saudável, conforme esperado, já que os pacientes com SAOS possuem uma maior atividade simpática e supressão do sistema vagal.

Analisando o modelo de funções base de Laguerre, obteve-se certeza estatística somente do ganho dinâmico em LF, que possui interpretações controversas e não pode ser categoricamente classificado como influência do ramo simpático ou vagal. A diferença entre os resultados obtidos pelo modelo ARX e o modelo LBF se devem a própria estruturação dos modelos, visto que o LBF realiza a estimação da resposta ao impulso com base nos sinais de RRI e respiração, enquanto o ARX contabiliza também as saídas passadas, contendo informações de memória do sistema.

O pequeno tamanho da amostra pode ser o motivo pelo qual não se tenha encontrado relações estatisticamente significativas para os índices do SNA obtidos a partir da VFC e, no modelo LBF, para os índices de IRM, ganho dinâmico total e ganho dinâmico em alta frequência. Em uma amostra pequena de pacientes, variações em pacientes individuais exercem forte influência na média e desvio padrão da população, dificultando a certeza estatística ( $p < 0,05$ ) que comprova a correlação dos grupos.

Para estudos futuros, seria interessante a utilização de uma base de dados com mais pacientes, a fim de se realizar uma análise estatística mais robusta, obtendo uma maior correlação dos dados obtidos com o grau de apneia dos pacientes.

Outro passo que pode ser tomado é a inclusão de sinais de pressão arterial, outro sinal que é regulado pelo SNA, para que possa, assim como o sinal de respiração, ser utilizado na identificação de sistemas (JO, 2002), a fim de se mensurar o efeito da apneia do sono na regulação da pressão arterial.

## 6 REFERÊNCIAS

ÅKERSTEDT, T. et al. The meaning of good sleep: a longitudinal study of polysomnography and subjective sleep quality. **Journal of Sleep Research**, 1994.

ASYALI, M. H.; M. JUUSOLA. Use of Meixner Functions in Estimation of Volterra Kernels of Nonlinear Systems With Delay. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 2005.

BAUER, B. et al. Heart Rate Variability in Patients with Sleep-Related Breathing Disorders. **Karger**, 1996.

BERGER, R. D. et al. An Efficient Algorithm for Spectral Analysis of Heart Rate Variability. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 33, n. 9, Setembro 1986.

BERNTSON, G. et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. **Psychophysiology**, 1997.

BRADLEY TD, F. J. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. **The Lancet**, 2009.

CARVALHO, J. L. A. D. **ECGLab - Manual**. Universidade de Brasília. [S.l.]. 2001.

CARVALHO, J. L. A. D. **Ferramenta para análise tempo-frequencial da variabilidade da frequência cardíaca**. Universidade de Brasília. [S.l.]. 2003.

CERUTTI, S.; BIANCHI, A. M.; MAINARDI, T. Spectral Analysis of the Heart Rate Variability Signal. In: MALIK M., C. A. **Heart Rate Variability**. Armonk : Futura Publishing Company, 1995.

CLIFFORD, G. D. **Signal Processing Methods for Heart Rate Variability**. University of Oxford. [S.l.], p. 218. 2002.

CLIFFORD, G. D. Quantifying errors in spectral estimates of HRV due to beat replacement and resampling. **JOURNAL OF BIOMEDICAL ENGINEERING**, 2004.

DANTAS, E. M. et al. Spectral analysis of heart rate variability with the autoregressive method: What model order to choose? **Computers in Biology and Medicine**, 2011.

GOLDBERGER, A. et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. **Circulation Electronic Pages**, 2000.

GOTTLIEB, D. J. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. **Circulation**, 2010.

GUILLEMINAULT, C.; PARTINEN, M. Daytime Sleepiness and Vascular Morbidity at Seven-Year Follow-up in Obstructive Sleep Apnea Patients. **CHEST**, January 2009.

HEJJEL, L. **Technical Pitfalls of Heart Rate Variability Analysis**. University of Pecs. [S.l.]. 2005.

JO, J. A. **Linear and Nonlinear Model-Based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) During Wakefulness and Sleep**. University of Southern California. [S.l.], p. 324. 2002.

KAMATH, M.; FALLEN, E. Power spectral analysis of HRV: a noninvasive signature of cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. **Circulation**, p. 816-824, 1998.

KHOO, M. C. K. Model-Based Studies of Autonomic and Metabolic Dysfunction in Sleep Apnea. In: HOMMA, I.; ONIMARU, H.; FUKUCHI, Y. **New Frontiers in Respiratory Control**. New York: Springer, 2010. p. 275-279.

KHOO, M. C. K.; KIM, T.-S.; BERRY, R. B. Spectral Indices of Cardiac Autonomic Function in Obstructive Sleep Apnea. **Sleep**, v. 22, n. 4, 1999.

KRAFTY, R. T. et al. Nonparametric Spectral Analysis of Heart Rate Variability Through Penalized Sum of Squares. **Statistics in medicine**, 2014.

KREJCAR, ; FRISCHER,. Non Destructive Defect Detection by Spectral Density Analysis. **Sensors (Basel)** , 24 Fevereiro 2011.

LATHI, B. P. **Linear systems and signals/**. 2nd. ed. New York: Oxford University Press, 2005.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, Agosto 1991.

MARIEB, E. N.; HOEHN, K. **Human Anatomy & Physiology**. 9<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: Pearson, 2012.

MARMARELIS, V. Z. Identification of Nonlinear Biological Systems Using Laguerre Expansions of Kernels. **Annals of Biomedical Engineering**, 1993.

MUKKAMALA, R.; MATHIAS, J. M.; MULLEN, T. J. System identification of closed-loop cardiovascular. **American Physiological Society**, 1999.

ORI, Z. et al. Heart rate variability. Frequency domain analysis. **Cardiol Clin.**, 1992.

PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZZETI, S. E. A. Power Spectral Analysis of a beat-to-beat heart rate and blood pressure variability as a possible marker of sympato-vagal in man and conscious dog. **Circulation Research**, v. 59, n. 2, p. 178-193, Agosto 1996.

PELTOLA, M. A. Role of Editing of R–R Intervals in the Analysis of Heart Rate Variability. **Frontiers in Physiology**, 2012.

ROCHE, F. et al. Screening of Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Heart Rate Variability Analysis. **Circulation**, 1999.

SEMMLOW, J. L. **Biosignal and Medical Image Processing**. 3<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: CRC Press, 2014.

SEMMLOW, J. L.; GRIFFEL, B. Modern Spectral Analysis: The Search for Narrowband Signals. **Biosignal and Medical Image Processing**, Boca Raton, 2014.

SHAFFER, F.; MCCRATY, R.; ZERR, L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. **Frontiers in Psychology**, v. 5, p. 19, Setembro 2014.

SILVA, L. S. C. B. D. **Interface gráfica para análise de sinais do sistema cardiorrespiratório**. Universidade de Brasília. Brasília. 2015.

SILVA, L. S. C. B. D. **QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM: TOOLBOX DEVELOPMENT AND APPLICATION**. Universidade de Brasília - UnB. Brasília, p. Brasil. 2017.

SINGH, D. et al. Effects of RR segment duration on HRV spectrum estimation. **Physiological Measurement**, v. 25, n. 3, p. 721–735, 2004.

SLEEP HEART HEALTH RESEARCH GROUP. Methods for Obtaining and Analyzing Unattended Polysomnography Data for a Multicenter Study. **Sleep**, 1998.

SOMERS, V. K. et al. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and. **Journal of the American College of Cardiology**, 2008.

SOMERS, V. K. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on. **Circulation**, 2008.

T PENZEL et al. The Apnea-ECG Database. **Computers in Cardiology**, 2000.

TASK FORCE. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354-381, Março 1996.

TOMPKINS, W. J. **Biomedical Digital Signal Processing**. New Jersey: Prentice- Hall, 1993.

VAN DEN HOF, P.; BRETT, N. System identification with generalized orthonormal basis functions. **Modelling and identification with rational orthogonal basis functions**, Berlin, 2005.

XINSHU XIAO, T. J. M. R. M. System identification: a multi-signal approach for probing neural cardiovascular regulation. **Physiological Measurement**, 2005.

YOUNG, T. et al. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. **N Engl J Med**, 29 April 1993.

ZIWILLICH, C. Sleep apnoea and autonomic function. **Thorax**, 1998.