

Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia

**Ferramenta de Processamento de Sinais de
Fotopletismografia: Análise Comparativa
entre Variabilidades das Frequências
Cardíaca e de Pulso**

Caio Luiz Candeias Flôres

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
ENGENHARIA ELÉTRICA

Brasília
2024

Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia

**Ferramenta de Processamento de Sinais de
Fotopletiśmografia: Análise Comparativa
entre Variabilidades das Frequências
Cardíaca e de Pulso**

Caio Luiz Candeias Flôres

Trabalho de Conclusão de Curso submetido
como requisito parcial para obtenção do grau
de Engenheiro Eletricista.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Flavia Maria G. de S. A. Oliveira

Brasília
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Candeias Flôres, Caio Luiz.

Ferramenta de Processamento de Sinais de Fotopletismografia: Análise Comparativa entre Variabilidades das Frequências Cardíaca e de Pulso / Caio Luiz Candeias Flôres; orientadora Flavia Maria G. de S. A. Oliveira. -- Brasília, 2024.

90 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia Elétrica) -- Universidade de Brasília, 2024.

1. Fotopletismografia. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Variabilidade da frequência de pulso. 4. MATLAB. I. G. de S. A. Oliveira, Flavia Maria, orient. II. Título.

**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia**

**Ferramenta de Processamento de Sinais de
Fotopletismografia: Análise Comparativa entre Variabilidades
das Frequências Cardíaca e de Pulso**

Caio Luiz Candeias Flôres

Trabalho de Conclusão de Curso submetido
como requisito parcial para obtenção do grau
de Engenheiro Eletricista.

Trabalho aprovado. Brasília, 29 de julho de 2024:

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

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

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

Este trabalho é dedicado ao meu falecido bisavô Jayme, um homem simples e carente de repertório acadêmico, mas repleto de caráter e virtudes as quais não se adquirem por meio dos livros.

Agradecimentos

Em princípio, agradeço a Deus por me dar força interior e senso de propósito durante esses cinco longos anos. Poucos sabem o quão duro é fazer um curso de engenharia dando tudo de si e buscando excelência. A presença Dele foi reconfortante não somente durante as turbulências, mas também em momentos de fortúnio.

Agradeço aos meus bisavós, Jayme e Deolinda, por me darem a base de ética e conduta que um homem de bem deve ter. O amor, cuidado e respeito de vocês fizeram de mim quem eu sou. Todo o meu sucesso e minhas conquistas começaram por vocês. À minha avó Hermilda, sou muito grato por me criar como um filho e me dar todo o amor e carinho apesar da minha chatice e implicância em diversos momentos.

Aos meus pais, Wallace e Brena, e à minha madrastra, Viviane, agradeço por todos os ensinamentos e lições. Pai, sua força e resiliência me inspiraram a superar os desafios e a encarar a vida sempre de uma forma otimista. Mãe, sua sensibilidade foi muito importante para a minha formação. Vivi, aprender com você a exercitar mais a bondade, a compreensão e a paciência me ajudou muito frente aos desafios.

Dentro da academia, tive o privilégio de conhecer pessoas incríveis as quais me inspiraram e pude aprender muito. Em especial, agradeço ao meu grande amigo Lucas, que se tornou muito mais que um irmão, pela parceria durante toda a graduação, desde o apoio nas disciplinas complexas (quase todas, risos), até a possibilidade de dividir as angústias com quem também vive o processo. Lucas, você foi primordial em todo o processo, somente nós sabemos de todos os desafios e superações (muitos SSs, poucos MMs). Tudo isso teria sido muito mais difícil sem a sua amizade.

Agradeço aos demais amigos e familiares pelo apoio e companheirismo durante essa jornada. Aos colegas de engenharia: Davi Arruda, César Felipe, César Carlyle, Mateus Vieira, Thiago, Sandro Cavalcanti, Vinícius Coutinho. Aos colegas de intercâmbio: Flávia Nagata e Antonio Arlis. Aos familiares: Wyllyan, Ludmilla, Vinícius Sampaio, Élide e Waldemilson.

Não poderia esquecer de agradecer aos demais professores do Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade de Brasília por todos ensinamentos técnicos e pessoais. Em especial, meu agradecimento ao grande professor Amauri por me ensinar, através do seu jeito excêntrico e determinado, que um engenheiro faz muito mais do que cálculos. Meu muito obrigado também à minha orientadora Flavia pela sua paciência, compreensão e seu suporte ao longo de dois projetos de iniciação científica e durante esse projeto final.

Por fim, agradeço à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal pelo apoio financeiro durante esse trabalho.

“In the middle of difficulty, lies opportunity.” (Albert Einstein)

Resumo

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca (HRV), derivada de sinais de eletrocardiograma (ECG), é amplamente realizado para obter indicadores sensíveis da saúde cardiovascular e dos níveis de regulação autonômica em indivíduos. Isso se deve à influência do sistema nervoso autonômico, representado principalmente pelos ramos simpático e parassimpático, que afetam significativamente esses indicadores de variabilidade. Adicionalmente, sabe-se que o sinal de pressão arterial contínua pode fornecer informações sobre a regulação autonômica por meio da variabilidade das pressões sistólica (SBP) e diastólica (DBP). No entanto, a obtenção de medições contínuas da pressão arterial é comumente realizada com o uso de equipamentos de alto custo. Como alternativa, o sinal de fotopletismografia (PPG), obtido de forma não invasiva e a um custo menor, pode ser utilizado para estimar a pressão arterial e até mesmo servir como um novo marcador de variabilidade ou substituto para a HRV em casos específicos, na forma da variabilidade da frequência de pulso (PRV). Nesse contexto, este estudo visa detalhar a criação de novos módulos para uma ferramenta existente, na forma de uma interface gráfica em MATLAB, para pré-processar, extrair novos sinais a partir do sinal de fotopletismografia e analisar esses sinais utilizando uma abordagem a nível espectral (densidade espectral de potência) e a nível de sistemas (resposta ao impulso e função de resposta em frequência). Adicionalmente, utilizando uma base de dados real de indivíduos em posição sentado em repouso, uma análise comparativa é realizada para avaliar diferenças significativas entre esses marcadores invariantes no tempo obtidos utilizando os indicadores de HRV e PRV.

Palavras-chave: Fotopletismografia. Variabilidade da frequência cardíaca. Variabilidade da frequência de pulso. MATLAB.

Abstract

The study of heart rate variability (HRV), derived from electrocardiogram (ECG) signals, is widely conducted to obtain sensitive indicators of cardiovascular health and autonomic regulation levels in individuals. This is due to the influence of the autonomic nervous system, primarily represented by the sympathetic and parasympathetic branches, which significantly affect these variability indicators. Additionally, it is known that continuous arterial blood pressure signals can provide information about autonomic regulation through the variability of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). However, obtaining continuous blood pressure measurements is commonly performed using high-cost equipment. As an alternative, the photoplethysmography (PPG) signal, obtained non-invasively and at a lower cost, can be used to estimate blood pressure and even serve as a new variability marker or a substitute for HRV in specific cases, in the form of pulse rate variability (PRV). In this context, this study aims to detail the creation of new modules for an existing tool, in the form of a graphical interface in MATLAB, to preprocess, extract new signals from photoplethysmography, and analyze these signals using a spectral approach (power spectral density) and a system-level approach (impulse response and frequency response function). Additionally, using a real dataset of individuals in a seated resting position, a comparative analysis is performed to assess significant differences between these time-invariant markers obtained using HRV and PRV indicators.

Keywords: Photoplethysmography. Heart rate variability. Pulse rate variability. MATLAB.

Lista de figuras

Figura 2.1	Estrutura dos constituintes do sistema cardiovascular sanguíneo humano e dos vasos sanguíneos. Fonte: Adaptado de (Lopes; Rosso, 2002).	24
Figura 2.2	Coração humano em vista posterior e em corte transversal. Fonte: Adaptado de (Lopes; Rosso, 2002).	25
Figura 2.3	Representação das principais vias simpáticas, em azul, e parassimpáticas, em preto, na espécie humana. Fonte: Extraída de (Lopes; Rosso, 2002). .	26
Figura 2.4	Representação típica de um sinal de ECG e suas respectivas partes. Fonte: Extraída de (Silverthorn <i>et al.</i> , 2016).	27
Figura 2.5	Representação de um sinal de ABP com pontos de SBP, DBP e MAP. Fonte: Adaptado de (Klabunde, 2023).	28
Figura 2.6	Mecanismo ilustrado do princípio de obtenção do sinal de PPG. A parte superior mostra o sinal de PPG obtido por meio do oxímetro de pulso. A parte inferior mostra o sinal invertido em amplitude com os respectivos de início de ciclo, sistólico e diastólico da forma de onda. Fonte: Extraído de (Park <i>et al.</i> , 2022).	29
Figura 2.7	Determinação do PEP, definido como o intervalo de tempo entre a onda Q do ECG (parte superior) e o início da ejeção do sangue (aumento do fluxo sanguíneo na aorta, parte inferior) (Pilz; Patzak; Bothe, 2023). . .	30
Figura 2.8	Pontos representativos do intervalo RRI do ECG, ponto médio da amplitude do PPG e o ponto do pico da derivada do PPG utilizados para a extração do PTT. Fonte: Extraído de (Lin; Samuel; Li, 2018).	30
Figura 2.9	Pontos representativos do pico R do ECG e do ponto de referência do PPG e do pico da sua 1ª derivada para obtenção do PTT, bem como a identificação do PTT. Fonte: Extraído de (Lui; Chow, 2018).	31
Figura 2.10	Comparação entre sinais de ECG normal e com contrações ventriculares e atriais prematuras, bem como a identificação de um batimento ectópico seguindo de uma pausa compensatória. Fonte: Adaptado de (Ectopic..., 2023).	32
Figura 2.11	Representação de alguns pontos do PPG. Em especial, dos intervalos PPI entre picos e entre vales do PPG, denominados $PPI_{systolic}$ e PPI_{onset} respectivamente. Fonte: Extraído de (Park <i>et al.</i> , 2022).	33

Figura 2.12	Modelo simplificado do mecanismo de regulação da ABP. SNC (sistema nervoso), MSNA (atividade simpática muscular), SA (nó sino-atrial), RRI (intervalo RR), VS (volume sistólico), CO (saída cardíaca), SAP (pressão arterial sistólica), DAP (pressão arterial diastólica). Neste modelo linear, os pares de sinais são DAP (entrada)-MSNA (saída) e SAP (entrada)-RRI (saída). Fonte: Extraído de (Kamath; Watanabe; Upton, 2016).	34
Figura 2.13	Sinal arbitrário dividido em 3 segmentos com uma sobreposição de 50% e três tipos diferentes de janela que podem ser aplicadas: Retangular, Hanning, Hamming e Blackman. A janela retangular é a que possui melhor resolução espectral, porém possui lóbulos secundários atenuados. As janelas de Hamming e de Hanning possuem resolução espectral inferior à retangular, mas possuem lóbulos secundários menores, sendo estes de amplitude aproximadamente constante na de Hamming e de amplitude decrescente na de Hanning de acordo com o distanciamento do lóbulo principal. Já a de Blackman-Harris possui a pior resolução espectral em comparação as demais, mas possui os menores lóbulos secundários. Fonte: Adaptado de (Semmlow, 2014).	36
Figura 2.14	Diagrama de blocos do modelo de malha fechada mínimo do controle vascular autônomo. É evidenciado que ΔRRI é influenciado por ΔSBP - nas formas, principalmente, dos mecanismos do barorreflexo (ABR) e da dinâmica circulatória (CID) - e por ΔV - por meio do acoplamento autônomo direto (RCC) e modificações na pressão intratorácica. Fonte: Extraído de (Khoo, 2008).	37
Figura 2.15	Fuções de base Laguerre para $\alpha \in (0.6, 0.8)$ e ordem $n \in (0, 2)$. Fonte: Extraído de (Khoo, 2018).	38
Figura 2.16	IRM, tempo de pico e latência da da resposta ao impulso de um sinal arbitrário, e o GD da banda de frequência 0,05 a 0,4 Hz. Fonte: Extraído de (Silva, 2017).	39
Figura 2.17	Exemplo de gráfico de <i>Bland-Altman</i> com dados, linha média e limiares de concordância superior e inferior. Fonte: Extraído de (Bland–Altman... , 2024).	41
Figura 4.1	Esquemático do processo de obtenção dos dados e produção da base de dados. Fonte: Extraído de (Mehrgardt et al., 2022).	46
Figura 4.2	Sinal de ECG do sujeito s13, da base de dados <i>Pulse Transit Time PPG Dataset</i> , com trecho ruidoso marcado em vermelho (gráfico superior). Sinal de PPG do sujeito s19 com trecho desfigurado marcado em vermelho (gráfico inferior). Fonte: Autor.	49
Figura 4.3	Estrutura do CRSIDLab 3.0 (abas e subabas). Fonte: Autor.	50

Figura 4.4	Importação do sinal de PPG e visualização geral dos dados de PPG por paciente na aba <i>Main Page</i> . Fonte: Autor.	51
Figura 4.5	PPG do sujeito s18, na posição sentado em repouso, antes da aplicação do filtro Chebyshev II (gráfico superior). PPG do mesmo sujeito na mesma posição postural após aplicação mesmo filtro (gráfico inferior). Fonte: Autor.	52
Figura 4.6	PPG filtrado do sujeito s18, na posição sentado em repouso, antes da aplicação da inversão em amplitude (gráfico superior). PPG do mesmo sujeito na mesma posição postural após da inversão em amplitude (gráfico inferior). Fonte: Autor.	53
Figura 4.7	Pontos de pico R do ECG e pontos PEAK e NADIR do PPG do sujeito s3 na posição sentado em repouso. Fonte: Autor.	54
Figura 4.8	Séries temporais do PEAK (gráfico superior) e NADIR (gráfico inferior) extraídas do sujeito s3 na posição sentado em repouso. Fonte: Autor. . .	55
Figura 4.9	Série temporal do PPGa extraída do sujeito s3 em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.	56
Figura 4.10	Séries temporais do PRVp (gráfico superior) e PRVn (gráfico inferior) extraídas do sujeito s18 na posição sentado em repouso. Fonte: Autor. .	57
Figura 4.11	Série temporal do MAP extraída do sujeito s0314 da base de dados <i>Cerebrovascular Disease in Elderly with Diabetes</i> (Novak; Quispe, 2022), em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.	57
Figura 4.12	Sinal de PPG do sujeito s3, em posição sentado em repouso, e os respectivos pontos PPG _{MP} . Fonte: Autor.	58
Figura 4.13	Sinal de PPG do sujeito s3, em posição sentado em repouso, 1ª derivada deste sinal e os respectivos pontos PPG _{DP} . Fonte: Autor.	59
Figura 4.14	Série temporal do PTT do sujeito s3, em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.	60
Figura 4.15	Séries temporais de RRI e PTT e adaptações implementadas à subaba. Fonte: Autor.	60
Figura 4.16	PSD (sinal de PTT em tempo invariante), utilizando os métodos de Fourier, Welch e AR, do sujeito s3 em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.	61
Figura 4.17	Áreas da bandas de frequência do PSD (sinal de PTT em tempo invariante) utilizando o método de Fourier, do sujeito s3 em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.	61
Figura 4.18	Estimação e validação do sistema RRI→PTT em tempo invariante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.	62
Figura 4.19	Resposta ao impulso do sistema RRI→PTT em tempo invariante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.	62

Figura 4.20	PSD do sinal de PTT, em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.	63
Figura 4.21	Variações LF e HF do sinal de PTT, em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.	63
Figura 4.22	Variação LF/HF do sinal de PTT, em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.	63
Figura 4.23	Estimação e validação do sistema RRI→PTT em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.	64
Figura 4.24	Resposta ao impulso do sistema RRI→PTT em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.	64
Figura 4.25	Ganho, fase e valor de coerências da TF do sistema RRI→PTT do sujeito s3 em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.	64
Figura 6.1	Gráfico de Bland-Altman arbitrário com os LOAs superior e inferior, média e seus respectivos ICs.	70
Figura 6.2	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF HRV})$ obtidos a partir da PSD ao longo da média de cada par destas variáveis.	72
Figura 6.3	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{HF PRV})$ e $\log_{10}(\text{HF HRV})$ obtidos a partir da PSD ao longo da média de cada par destas variáveis.	72
Figura 6.4	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF/HF PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF/HF HRV})$ obtidos a partir da PSD ao longo da média de cada par destas variáveis.	73
Figura 6.5	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{IRM PRV})$ e $\log_{10}(\text{IRM HRV})$ obtidos a partir da RI ao longo da média de cada par destas variáveis.	75
Figura 6.6	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF DG PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF DG HRV})$ obtidos a partir da RI ao longo da média de cada par destas variáveis.	75
Figura 6.7	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{HF DG PRV})$ e $\log_{10}(\text{HF DG HRV})$ obtidos a partir da RI ao longo da média de cada par destas variáveis.	76
Figura 6.8	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF}_c \text{ PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF}_c \text{ HRV})$ obtidos a partir da FRF (com limia de coerência 0,5) ao longo da média de cada par destas variáveis.	78
Figura 6.9	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{HF}_c \text{ PRV})$ e $\log_{10}(\text{HF}_c \text{ HRV})$ obtidos a partir da FRF (com limiar de coerência 0,5) ao longo da média de cada par destas variáveis.	78

Figura 6.10	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF HRV})$ obtidos a partir da FRF (sem limiar de coerência) ao longo da média de cada par destas variáveis.	79
Figura 6.11	Gráfico de <i>Bland-Altman</i> da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{HF PRV})$ e $\log_{10}(\text{HF HRV})$ obtidos a partir da FRF (sem limiar de coerência) ao longo da média de cada par destas variáveis.	80

Lista de tabelas

Tabela 4.1	Descrição das condições de sinal dos sujeitos para ECG e PPG.	48
Tabela 6.1	Índices espectrais de HRV e PRV aplicando o teste <i>One-Way ANOVA</i> . Observação: os asteriscos (*) indicam que os valores foram normalizados em uma transformação \log_{10}	71
Tabela 6.2	Descritores compactos do SNA do sistema de saída RRI e entradas HRV ou PRV, aplicando o teste <i>One-Way ANOVA</i>	74
Tabela 6.3	Áreas de ganho da FRF (com e sem o limiar de coerência) da função de transferência do sistema, aplicando o teste <i>One-Way ANOVA</i> . Observação: o subscrito c indica que se leva em consideração o limiar de coerência de 0,5.	77

Lista de abreviaturas e siglas

ABP	<i>Arterial Blood Pressure</i>
ABR	<i>Arterial Baroreceptor Arterial</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
BP	<i>Blood Pressure</i>
BPM	<i>Batimentos por Minuto</i>
BRS	<i>Baroreflex Sensitivity</i>
BRS _{PTT}	<i>Baroreflex Sensitivity obtida a partir da entrada PTT</i>
BRS _{SBP}	<i>Baroreflex Sensitivity obtida a partir da entrada SBP</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CRSIDLab	<i>Cardiorespiratory System Identification Lab</i>
DBP	<i>Diastolic Blood Pressure</i>
DG	<i>Dynamic Gain</i>
ECG	<i>Eletrocardiograma</i>
F _c	<i>Cut-off frequency</i>
F _s	<i>Sampling frequency</i>
FRF	<i>Frequency Response Function</i>
HF	<i>High Frequency</i>
HR	<i>Heart Rate</i>
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
ICG	<i>Impedance Cardiogram</i>
IR	<i>Impulse Response</i>
IRM	<i>Impulse Response Magnitude</i>
LBF	<i>Laguerre Base Function</i>
LF	<i>Low Frequency</i>
LoA	<i>Limit of Agreement</i>
MAP	<i>Mean Arterial Pressure</i>
NADIR	<i>Ponto de início de ciclo ou vale do sinal de PPG</i>
PAT	<i>Pulse Arrival Time</i>
PEAK	<i>Pico do sinal de PPG</i>
PEP	<i>Pre-ejection Period</i>
PPG _{DP}	<i>Pico da 1ª derivada do PPG</i>
PPG _{MP}	<i>Ponto médio da amplitude do PPG</i>
PPGa	<i>Photoplethysmography Amplitude</i>
PPI	<i>Peak-to-Peak Interval</i>
PRV	<i>Pulse Rate Variability</i>

PSD	<i>Power Spectral Density</i>
PTT	<i>Pulse Transit Time</i>
RRI	<i>R-to-R Interval</i>
SAN	<i>Sino Atrial Node</i>
SBP	<i>Systolic Blood Pressure</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SE	<i>Standard Error</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TDF	<i>Transformada Discreta de Fourier</i>
TF	<i>Transfer Function</i>
TF	<i>Transfer Function</i>
VLF	<i>Very Low Frequencyity</i>

Sumário

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Motivação	19
1.2	Objetivos	21
1.3	Estrutura do trabalho	22
2	REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1	Fisiologia	23
2.1.1	Sistemas cardiovascular e cardiorrespiratório	23
2.1.2	Sistema nervoso autônomo	25
2.1.3	Eletrocardiograma e pressão arterial	27
2.1.4	Fotopletismografia e inversibilidade em amplitude	29
2.1.5	Sinal de tempo de trânsito (<i>pulse transit time</i>)	30
2.1.6	Variabilidades da frequência cardíaca e da frequência do pulso	32
2.1.7	Reflexo barorreceptor arterial	33
2.2	Sinais e sistemas invariantes no tempo	34
2.2.1	Análise espectral: método de <i>Welch</i>	35
2.2.2	Identificação de sistemas: análise da resposta ao impulso invariante	36
2.2.3	Análise da função de transferência: limiar de coerência	39
2.3	Testes estatísticos	40
2.3.1	Teste <i>One-Way ANOVA</i>	40
2.3.2	Teste de <i>Bland-Altman</i>	41
3	TRABALHOS RELACIONADOS	43
3.1	Histórico de programas de análise de sinais fisiológicos	43
3.2	Nova versão do CRSIDLab	44
4	DESCRIÇÃO DOS MÓDULOS NOVOS E ADAPTADOS	45
4.1	Base de dados	45
4.2	Modificações implementadas no CRSIDLab	49
4.2.1	Visão geral	50
4.2.2	Aba 1: <i>Main Page</i>	50
4.2.3	Subaba 2.1: <i>Filter ECG/BP/PPG</i>	51
4.2.4	Subaba 2.3: <i>Extract Variables From PPG</i>	53
4.2.5	Subaba 2.4: <i>Treat Ectopics</i>	55
4.2.6	Subaba 2.5: <i>Align and Resample Data Set</i>	60
4.2.7	Aba 3: <i>Analysis</i>	61
5	ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE HRV E PRV	65

5.1	Pré-processamento	65
5.1.1	Filtragem dos sinais de ECG e PPG	65
5.1.2	Extração das variáveis do ECG e PPG	65
5.1.3	Tratamento de ectópicos	66
5.1.4	Alinhamento e reamostragem	66
5.2	Análise dos sinais	67
5.2.1	Análise univariada: densidade espectral de potência	67
5.2.2	Análise multivariada: resposta ao impulso invariante do sistema . .	67
5.2.3	Análise de coerência: função de resposta em frequência do sistema .	68
5.2.4	Análise estatística	68
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES	70
6.1	Análise univariada	71
6.2	Análise multivariada	74
6.3	Análise de coerência	77
7	CONCLUSÃO	81
7.1	Trabalhos futuros	82
	Referências	83

1 INTRODUÇÃO

1.1 Motivação

Os estudos iniciais acerca da variabilidade da frequência cardíaca (HRV do inglês *Heart Rate Variability*) surgiram em uma pesquisa sobre morte fetal em meados da década de 60. Na ocasião, Hon e Lee investigaram a relação da variabilidade da série temporal do intervalo entre picos R (RRI do inglês R-to-R Interval) extraída do sinal de eletrocardiograma (ECG), como um possível fator correlacionado aos padrões fisiológicos observados. Na década seguinte, Hyndman documentou um trecho de variação espontânea de 10 segundos na pressão arterial (ABP do inglês *Arterial Blood Pressure*) e modelou um sistema de controle para descrever sua descoberta ([Kamath; Watanabe; Upton, 2016](#)).

A partir desses estopins iniciais, o estudo da variabilidade e seus marcadores se tornaram amplamente conhecidos e difundidos na área da bioengenharia como indicadores sensíveis do estado de saúde cardiovascular e do nível de regulação autonômica do indivíduo ([Javorka et al., 2018](#)). Em particular, a descoberta da influência do sistema nervoso autônomo (SNA) em alterações significativas no HRV permitiu melhor entender como algumas doenças, como a *diabetes mellitus* tipo 2 e apneia do sono, afetam a atuação e a avaliação das atividades autônomas cardiovascular e nervosa ([Marieb; Hoehn, 2019](#)).

Além do HRV, há estudos com o sinal do fotopletismografia (PPG do inglês *Photoplethysmography*) como uma técnica alternativa para avaliar informações de HRV a partir do sinal de onda de pulso PPG, que é obtido de forma não invasiva. Esse sinal mede o volume de sangue no tecido e, de forma análoga ao sinal de ECG, a série temporal do intervalo em picos ou vales do pulso (PPI do inglês *Peak-to-Peak Interval*) é extraída e a variabilidade da frequência de pulso (PRV do inglês *Pulse Rate Variability*) é obtida ([Mejía-Mejía et al., 2020](#)). Entretanto, a relação entre PRV e HRV não é unanimidade no meio científico, visto que há estudos que propõem o PRV como um marcador dissociado do HRV, enquanto outros evidenciam uma relação direta entre PRV e HRV.

Por exemplo, em ([Yuda et al., 2020](#)), sustenta-se que, apesar do HRV e PRV refletirem batimentos periódicos do coração, não é uma garantia que as variabilidades de ambos os sinais também representam um mesmo significado. Em termos fisiológicos, o HRV mede mais diretamente a atividade elétrica do coração, enquanto o PRV mede a onda mecânica resultante desta atividade elétrica nos tecidos periféricos. Diante disso, variáveis, como a distensibilidade das artérias, mudanças no tônus vascular, doenças que afetem estas variáveis, mudanças de postura, métodos de processamento e até o ponto de medição do PPG (segmentos distintos do dedo, punho, braço, lóbulo da orelha ou testa) podem modificar os instantes de pulso em relação aos medidos no ECG e, consequentemente, resultar em

medidas ou índices distintos obtidos pelo HRV e PRV. Em contrapartida, em (Verma *et al.*, 2019), resultados de marcadores espectrais e temporais mostraram que o PRV foi um bom substituto do HRV para o monitoramento da regulação cardiovascular especialmente em sujeitos jovens, saudáveis e em condições estacionárias (repouso).

Ademais, além do sinal de ECG, o sinal de ABP também contém informações importantes da regulação cardiovascular pelo sistema nervoso autônomo, por refletir diretamente a influência do SNA nas variabilidades da pressão sistólica e diastólica batimento a batimento. O ABP pode ser obtido a partir de equipamentos como o Finapres (Peñaz, 1973). No entanto, estes equipamentos costumam ser caros. Como alternativa, informações relacionada à ABP podem ser obtidas combinando-se informações do sinal de ECG com o sinal de tempo de trânsito de pulso (PTT do inglês *Pulse Transit Time*). É importante mencionar também que o PTT é amplamente utilizado para estudos de variabilidade e reflexo da função arterial e, especificamente, investiga-se o seu uso como alternativa de estimação da ABP de forma não invasiva (Ding *et al.*, 2017). Esse sinal é obtido, de forma aproximada, a partir do intervalo de tempo entre o pico R do sinal de ECG e o respectivo pico da primeira derivada do PPG (ou ponto médio da amplitude do sinal de PPG) e, em termos fisiológicos, é definido como o tempo em que um pulso arterial leva para se propagar de uma região a outra do sistema cardiovascular, além de ser um indicador da rigidez vascular do mesmo (Ding *et al.*, 2017).

Neste contexto, sinais fisiológicos, variáveis, marcadores e descritores podem ser obtidos a partir de diferentes técnicas de processamentos de sinais e ferramentas matemáticas no domínio do frequência e do tempo. Na frequência, será abordada a densidade espectral de potência (PSD do inglês *Power Spectral Density*) das séries temporais que indicam o HRV e o PRV e a respectiva distribuição em termos de diferentes componentes de frequência (Akselrod *et al.*, 1981). Essa técnica é amplamente utilizada para quantificar o comportamento do sistema nervoso autônomo e possui a vantagem de ser facilmente computada pelas técnicas de processamento de sinais existentes. No entanto, os índices espectrais são afetados por diferenças no padrão respiratório dos indivíduos e fornecem apenas informações sobre a saída do sistema autônomo, sem revelar a dinâmica subjacente (Jo, 2002).

Alternativamente, no domínio do tempo, há a técnica de identificação de sistemas que permite caracterizar mecanismos fisiológicos através da análise de dados de entrada e saída, impondo causalidade entre estes e permitindo a observação da interação entre mecanismos de regulação cardiovascular. Além disso, a análise no domínio do tempo, baseada na resposta ao impulso, para cada par entrada-saída, estima, a partir de um modelo no domínio do tempo que impõe restrições de causalidade entre a entrada e saída, o que efetivamente "abre a malha", matematicamente, do sistema cardiorrespiratório, que é inerentemente um sistema de malha fechada (Khoo, 2018).

1.2 Objetivos

Este trabalho tem por objetivo principal o desenvolvimento de módulos para o processamento de sinais de PPG para a *toolbox* CRSIDLab (Silva, 2017). O CRSIDLab (Cardiorespiratory System Identification Lab) é uma ferramenta programada em MATLAB para a quantificação da função autonômica cardíaca. A partir de uma interface gráfica, atualmente o *toolbox* CRSIDLab fornece um conjunto de ferramentas, incluindo diversas etapas de pré-processamento de dados cardiorrespiratórios (ECG, ABP e fluxo de ar ou volume pulmonar instantâneo), a estimação da densidade espectral de potência e a identificação de um modelo cardiorrespiratório multivariável no domínio do tempo. Os módulos implementados neste trabalho permitirão a inclusão do sinal de PPG à análise e quantificação do sistema cardiovascular e respiratório. Além disso, visa-se extrair novas variáveis, indicadores quantitativos e marcadores importantes para o estudo da HRV e áreas correlatas como, por exemplo, o PTT a partir dos sinais de PPG e ECG. Esses módulos serão representados por meio de interfaces gráficas e interativas, a fim de facilitar novas pesquisas científicas.

O segundo objetivo deste trabalho é, a partir deste novos módulos implementados, utilizando uma base de dados com sinais de ECG e PPG de 22 sujeitos sentados em posição sentada em repouso, realizar o estudo comparativo entre HRV e PRV, a fim de avaliar a possibilidade de análises espectrais univariadas, temporais multivariadas a nível de sistemas e respectivas análise de coerência da função de transferência (TF do inglês *Transfer Function*) obterem ou não diferenças significativas quando considerado cada um dos marcadores de variabilidade, HRV e PRV.

O desenvolvimento de uma ferramenta com interface gráfica para o estudo do sistema nervoso autônomo cardíaco a partir de um modelamento multivariável, que possui ferramentas para auxiliar desde o pré-processamento inicial de sinais como o ECG, PPG, ABP e o sinal de respiração, até o cálculo de índices univariáveis e multivariáveis, nos domínios espectral e do tempo, permite que uma ampla gama de pesquisadores possam realizar e verificar cada etapa de processamento e análise, uma vez que não é necessário o conhecimento de programação para o seu uso. Além disso, a investigação do PRV como um possível substituto do HRV em estudos de variabilidade da frequência cardíaca em determinadas situações é importante, especialmente por ser uma alternativa mais econômica e conveniente quando comparada à obtenção do sinal de ECG. Ademais, com a opção de derivar o sinal de PPG implementada, a extração de variáveis como a segunda derivada do PPG (SDPPG) tem sido proposta para a estimação da rigidez arterial (Takazawa *et al.*, 1998), um indicador precoce de doenças cardiovasculares como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (Shirwany; Zou, 2010).

1.3 Estrutura do trabalho

Este trabalho está organizado em sete capítulos.

No Capítulo 1, expõe-se uma breve motivação por trás do estudo das variabilidades das frequências cardíaca e de pulso com o foco direcionado às aplicações do sinal de PPG e de PTT, bem como uma contextualização dos principais focos de estudo desse tema na área da engenharia biomédica. Além disso, esse capítulo também expõe os objetivos do trabalho.

O Capítulo 2 expõe os principais conceitos teóricos relevantes de serem previamente conhecidos, para a compreensão das contribuições apresentadas no restante do trabalho, são abordados. Dentre esses conceitos, abordaram-se aspectos da fisiologia humana, sinais fisiológicos, técnicas de pré-processamento e análise de sinais e sistemas invariantes no tempo nos domínios do tempo e da frequência e, por fim, métricas estatísticas utilizadas.

No Capítulo 3, há uma breve explanação de trabalhos relacionados os quais propuseram projeto de ferramentas computacionais de pré-processamento e análise de sinais fisiológicos.

O Capítulo 4 visa detalhar os novos módulos desenvolvidos e os módulos aprimorados da ferramenta para incorporar o pré-processamento e análise de sinais obtidos a partir do PPG.

No Capítulo 5, detalha-se os procedimentos adotados para realização da análise comparativa entre HRV e PRV. De início, o procedimento de pré-processamento dos sinais de ECG e PPG é descrito. Em seguida, a extração de índices espectrais, descritores compactos e áreas de ganho e métodos estatísticos de comparação utilizados.

Já, no Capítulo 6, os resultados obtidos na análise comparativa entre HRV e PRV são explanados e discutidos por meio das métricas estatísticas geradas.

Por fim, no Capítulo 7, as conclusões, acerca da possibilidade da utilização do PRV como um substituto do HRV para estudos de variabilidade e nos moldes apresentados neste trabalho, são apresentadas. Em complemento, mapeiam-se possíveis melhorias futuras e novos focos de estudo direcionados a este trabalho.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo aborda conceitos teóricos importantes de serem conhecidos para que todo o desenvolvimento dos métodos e obtenção dos resultados gerados sejam compreendidos em sua integralidade.

O capítulo começa abordando a fisiologia do sistema cardiovascular em termos de funcionamento básico e sua regulação pelo sistema nervoso autônomo. A seguir procura-se detalhar o sistema nervoso autônomo, em particular os efeitos dos ramos simpático e parassimpático na regulação cardiovascular. Os sinais de eletrocardiograma, pressão arterial (BP, do inglês *Blood Pressure*) e fotopletismografia, outros sinais fisiológicos obtidos a partir de operações e processamentos destes sinais, como a média da BP e o sinal de tempo de trânsito, e suas respectivas interpretações fisiológicas em termos de variabilidade de frequência e mecanismos de controle do reflexo barorreceptor arterial são então descritos.

Em sequência, descreve-se sobre sinais e sistemas invariantes no tempo e algumas técnicas de análise nos domínios do tempo e da frequência. Especificamente, para a frequência, o método espectral de Welch é descrito e detalhado. Já como análise temporal, descreve-se o método de identificação de sistemas, focando nos mecanismos de análise de dados de entrada e saída, os quais impõem causalidade e permitem uma melhor visão dos mecanismos de controle e inter-relações entre variáveis. Como métodos, o capítulo foca na descrição de descritores obtidos a partir da resposta ao impulso e da função de resposta em frequência sob a consideração ou não de um limiar de coerência.

Por fim, alguns testes estatísticos comparativos os quais mensuram o nível de concordância entre métodos distintos que avaliam a mesma variável quantitativa são descritos em termos de aplicação e interpretação, *One-Way ANOVA* e o Teste de *Bland Altman*.

2.1 Fisiologia

2.1.1 Sistemas cardiovascular e cardiorrespiratório

O sistema cardiovascular é responsável por bombear sangue para todo o corpo e permitir que as células realizem respiração celular, desempenhando suas funções fim. Em termos mais específicos, o coração, que é o principal músculo do sistema, realiza contrações ordenadas para o correto funcionamento do ciclo cardíaco.

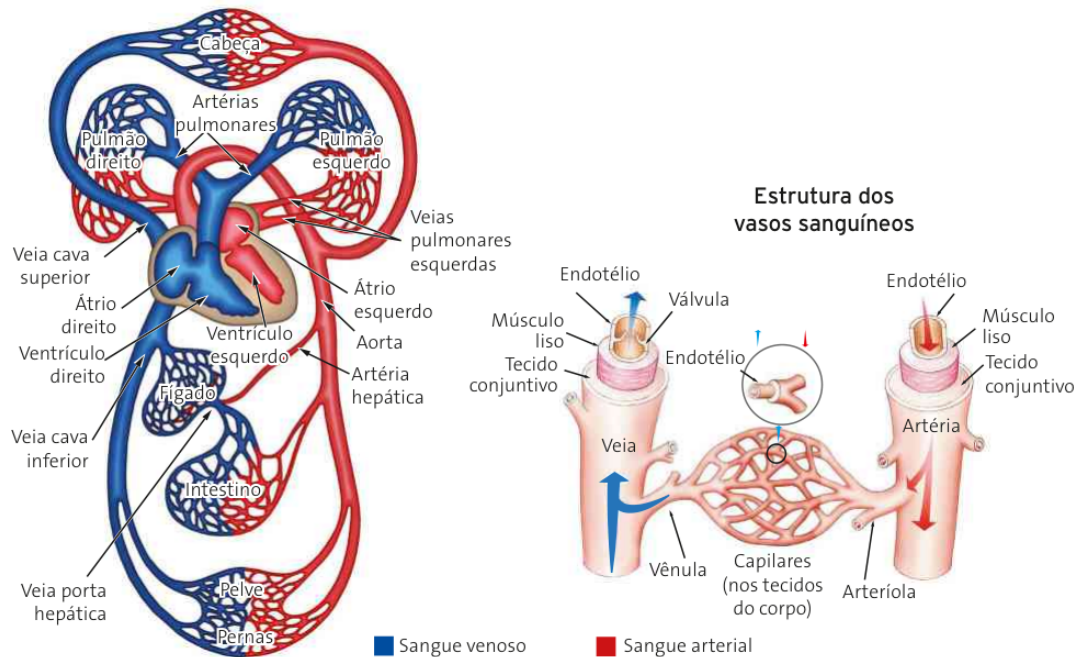


Figura 2.1 – Estrutura dos constituintes do sistema cardiovascular sanguíneo humano e dos vasos sanguíneos. Fonte: Adaptado de (Lopes; Rosso, 2002).

Antes de bombear o sangue, o pulmão desempenha papel fundamental para realizar a hematose (trocas gasosas) por meio da respiração pulmonar. O sistema cardiorrespiratório libera gás carbônico (CO_2) por meio da expiração e absorve gás oxigênio (O_2) por inspiração, o que garante que a oxigenação do sangue seja realizada de fato (Lopes; Rosso, 2002).

Com o sangue oxigenado, o coração intercala seu comportamento em dois estados principais: sístole (estado de contração) e diástole (estado de relaxamento). Como pode ser observado na Figura 2.2, a anatomia do músculo é dividida em duas câmaras inferiores (ventrículos) e duas câmaras superiores (átrios), sendo cada uma das câmaras separadas por válvulas atrioventriculares. De maneira sistêmica, os átrios recebem sangue venoso (rico em CO_2) de todo o corpo e os ventrículos bombeiam sangue arterial (rico em O_2) para o corpo. Deste modo, os átrios e ventrículos estão em diástole ao início do ciclo cardíaco, entrando em sístole para o bombeamento do sangue somente após o recebimento do pulso elétrico pelo nó-sino atrial (SAN, do inglês *Sino Atrial Node*), repetindo esse mecanismo de forma cíclica (Guyton *et al.*, 2006).

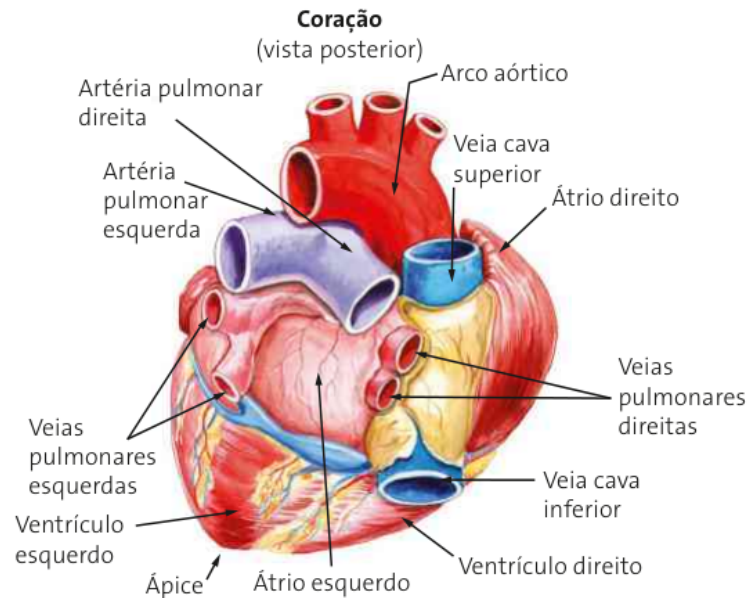


Figura 2.2 – Coração humano em vista posterior e em corte transversal. Fonte: Adaptado de (Lopes; Rosso, 2002).

O ritmo com que esse ciclo se repete é denominada frequência cardíaca (HR, do inglês *Heart Rate*), medida em batimentos por minuto (BPM) e é objeto amplo de estudo na área da engenharia biomédica e medicina. Entretanto, outros sistemas, especialmente o nervoso, interferem e modulam consideravelmente no comportamento deste ciclo (Marieb; Hoehn, 2019).

2.1.2 Sistema nervoso autônomo

Após o entendimento dos sistemas relacionados à atividade circulatória e respiratório, torna-se indispensável abordar o funcionamento geral do SNA, uma vez que a atividade cerebral influencia diretamente o comportamento dos sistemas cardiovascular e cardiorrespiratório.

O organismo humano e sua respectiva organização em sistemas, órgãos, tecidos e células é estruturada para buscar uma situação de estabilidade. Essa estabilidade é modulada por fator externos ou exógenos, como mudanças no ambiente, e fatores internos ou endógenos, principalmente representados por manejo de recursos para as células do corpo. Em situações exógenas, eventuais situações que apresentem risco de sobrevivência ou finitude de recursos alteram e modulam a estabilidade dos sistemas humano. Com o foco para os fatores endógenos, o SNA desempenha papel fundamental na adaptabilidade dele e de outros sistemas e subsistemas (Silverthorn *et al.*, 2016).

Como explicitado na Figura 2.3, o SNA é parte dos sistema nervoso periférico (SNP), controla reações involuntária, como a vasodilatação ou taquicardia, que podem ser dividas em outros dois ramos: simpático e parassimpático ou vagal. De modo geral, esses ramos

possuem atuações diametralmente opostos, entretanto podem atuar de maneira conjunta e complementar em alguns casos (Marieb; Hoehn, 2019).

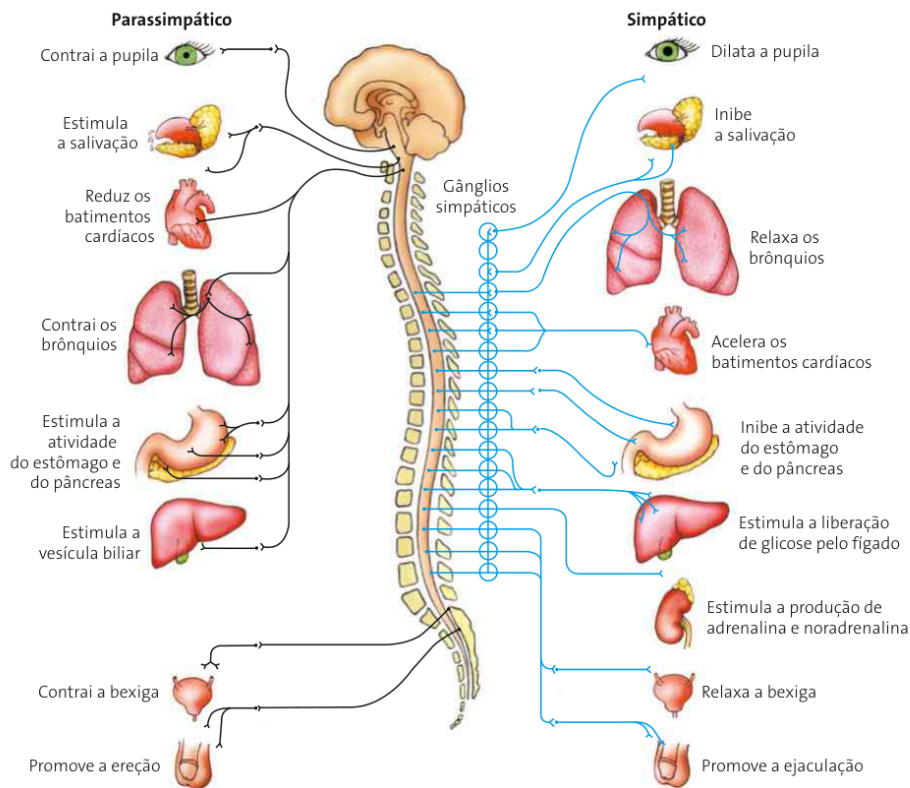


Figura 2.3 – Representação das principais vias simpáticas, em azul, e parassimpáticas, em preto, na espécie humana. Fonte: Extraída de (Lopes; Rosso, 2002).

O ramo simpático condiciona, principalmente, modulações fisiológicas relacionadas ao aumento de circulação sanguínea, como situações de estresse e fuga, a atuar na vasoconstrição, aumento da HR e da BP e dilatação dos brônquios e da pupila. De encontro, o ramo parassimpático modula situações de descanso e relaxamento, provocando vasodilatação, redução da HR e da BP e contração dos brônquios e da pupila (Silverthorn *et al.*, 2016). Ademais, essas modulações são condicionadas por efeito de disparos, os quais os do ramo simpático do SNA levam um certo tempo até se manifestar como um aumento da frequência cardíaca, enquanto que, após a chegada de pulsos via o ramo parassimpático do SNA, a diminuição no ritmo cardíaco se dá logo no próximo batimento. É por esse motivo que, na região HF (HF, do inglês *High Frequency*) do HRV se considera que só há influência do ramo parassimpático do SNA (além da respiração), enquanto que na região LF (LF, do inglês *Low Frequency*) do HRV há contribuições de ambos os ramos do SNA.

Apesar da ação convencionalmente oposta, como evidenciado na Figura 2.3, as ações de ambos os ramos desempenham papel indispensável para o equilíbrio e homeostase fisiológica (Lopes; Rosso, 2002).

2.1.3 Eletrocardiograma e pressão arterial

Os sinais de ECG, PA e PPG foram, brevemente, introduzidos na Secção 1.1, não obstante torna-se indispensável melhor entender o que representam fisiologicamente, bem a forma como são obtidos.

O ECG é uma representação gráfica do registro da diferença de potencial elétrico entre dois pontos da superfície do corpo ao longo de um determinado intervalo de tempo (Kilpatrick; Johnston, 1994), como evidenciado na Figura 2.4. A sua obtenção é amplamente utilizada para a observação do comportamento do ciclo cardíaco explicitado na Secção 2.1.1.

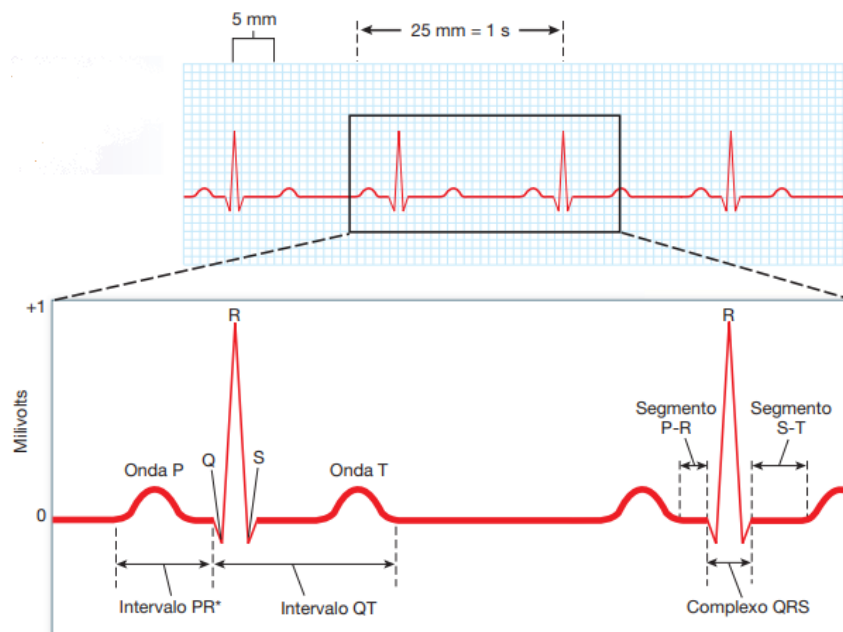


Figura 2.4 – Representação típica de um sinal de ECG e suas respectivas partes. Fonte: Extraída de (Silverthorn *et al.*, 2016).

Como pode ser observado na Figura 2.2, entende-se câmaras superiores como os átrios e câmaras inferiores como os ventrículos. De acordo com (Marieb; Hoehn, 2019), as partes do sinal ECG são resumidas da seguinte forma:

- A onda P representa a despolarização atrial, indicando a contração das câmaras superiores do coração.
- O intervalo PR representa o tempo entre o início da excitação atrial e o início da excitação ventricular.
- O segmento P-R é o intervalo entre o final da onda P e o início do complexo QRS e representa a condução do impulso elétrico através das câmaras superiores até as câmaras inferiores.
- O complexo QRS representa a despolarização ventricular, indicando a contração das câmaras inferiores do coração.

- O intervalo QT representa o período entre a despolarização e repolarização ventricular, refletindo a duração da atividade elétrica no coração.
- A onda T representa a repolarização ventricular, indicando a recuperação das câmaras inferiores após a contração.
- O segmento S-T é uma linha de base entre a despolarização e repolarização, podendo indicar a presença de alterações isquêmicas ou outras condições cardíacas.

Deste modo, o início da atividade do SAN é marcada pela onda P. Entretanto, na prática, o pico R do complexo QRS é comumente mais fácil de ser identificado, sendo portanto este ponto o marcador amplamente utilizado para o início da atividade elétrica do coração (Clifford, 2002).

Já a ABP é uma representação gráfica da força que o sangue exerce sobre as paredes das artérias durante um intervalo de tempo. O ponto máxima amplitude do sinal de pressão é denominado pressão arterial sistólica (SBP, do inglês *Systolic Blood Pressure*), enquanto o ponto de mínima amplitude é denominado pressão arterial diastólica (DBP, do inglês *Diastolic Blood Pressure*), estes pontos representam os estados de contração e relaxamento do coração respectivamente, como observado na Figura 2.5.

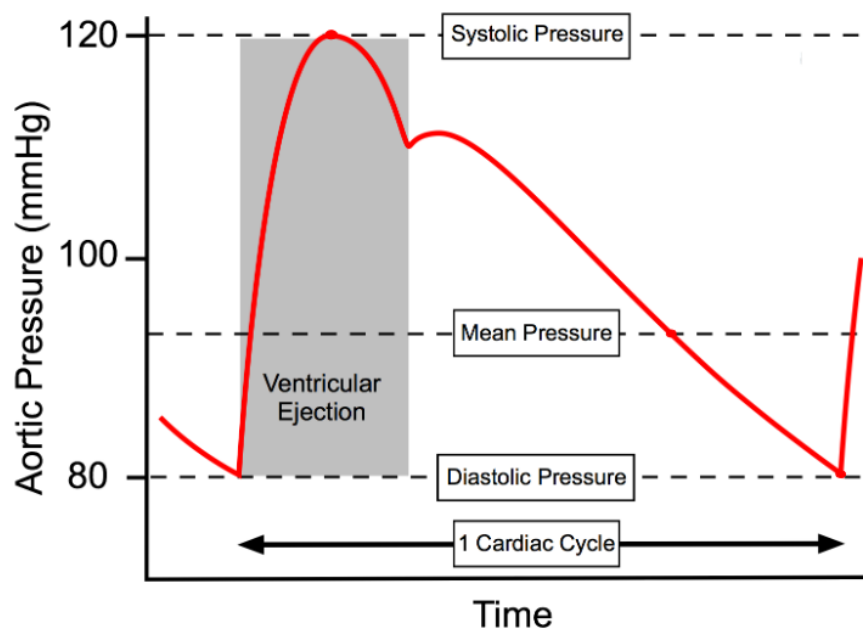


Figura 2.5 – Representação de um sinal de ABP com pontos de SBP, DBP e MAP. Fonte: Adaptado de (Klabunde, 2023).

Além dos pontos de mínima e de máxima amplitude, a pressão arterial média (MAP, do inglês *Mean Arterial Pressure*) é um outro ponto que é definido como a média da BP em cada i-ésimo ciclo cardíaco (Kamath; Watanabe; Upton, 2016), como explicitado pela Equação 2.1.

$$\text{MAP}(i) = \frac{2 \cdot \text{DBP}(i) + \text{SBP}(i)}{3} \quad (2.1)$$

2.1.4 Fotopletismografia e inversibilidade em amplitude

O sinal de PPG é uma representação gráfica, utilizando um método não invasivo, de mudanças no volume de sangue em um leito microvascular da pele em um determinado intervalo de tempo, com base em propriedades ópticas, como absorção, dispersão da luz. Como observado na Figura 2.6, a obtenção da forma de onda do PPG é através da inversão da intensidade de luz absorvida por um fotodetector, depois que parte desta luz é transmitida ou refletida através do tecido humano. Comumente, oxímetros de pulso são utilizados para obtenção do PPG (Park *et al.*, 2022).

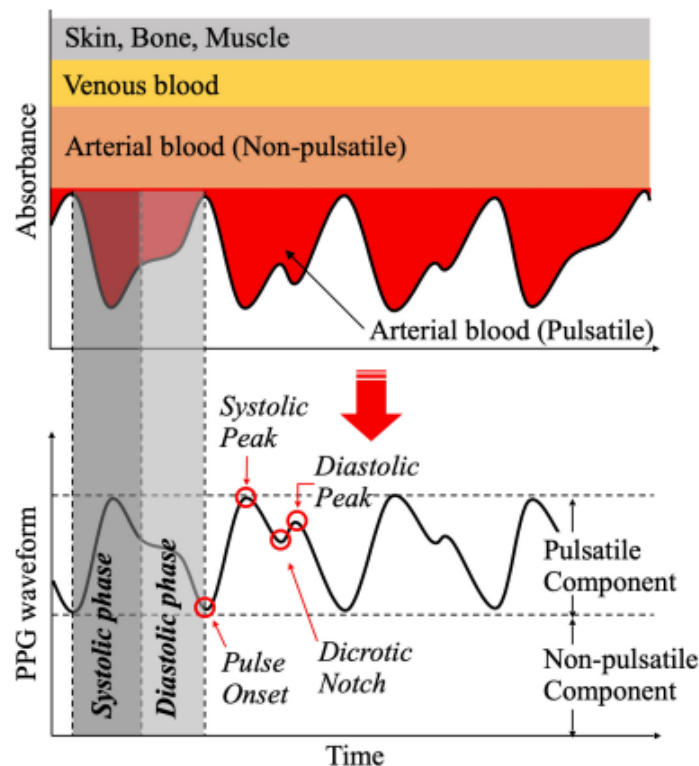


Figura 2.6 – Mecanismo ilustrado do princípio de obtenção do sinal de PPG. A parte superior mostra o sinal de PPG obtido por meio do oxímetro de pulso. A parte inferior mostra o sinal invertido em amplitude com os respectivos de início de ciclo, sistólico e diastólico da forma de onda. Fonte: Extraído de (Park *et al.*, 2022).

Em comparação com outras técnicas hemodinâmicas, a obtenção do PPG é não invasiva, econômica e de fácil obtenção. Além disso, o PPG é utilizado para estimação da ABP de forma não invasiva, obtenção do PTT e vastos estudos de *machine learning* que analisam a relação entre a morfologia da onda de PPG e indicadores da ABP (Ding *et al.*, 2017).

Ademais, observa-se, na Figura 2.6, que o mecanismo de obtenção do PPG por meio de um sensor de luz comumente disponibiliza o sinal invertido em amplitude. Ou seja, na parte superior da respectiva figura, os pontos sistólico, diastólico e o de início de ciclo possuem suas localizações alteradas da forma dos locais convencionalmente esperados, como evidenciado na parte inferior da mesma figura. Essa inversão em amplitude pode prejudicar na localização correta dos pontos para possíveis análises. Assim sendo, por vezes, torna-se necessário aplicar uma inversão em amplitude do sinal de PPG, de forma a se obter corretamente os seus respectivos pontos de interesse.

2.1.5 Sinal de tempo de trânsito (*pulse transit time*)

Como introduzido na Seção 1.1, o PTT aproximado é obtido a partir da obtenção do intervalo de tempo entre pontos específicos extraídos do ECG e do PPG. Não obstante, como evidenciado em (Lin; Samuel; Li, 2018), para a obtenção do PTT real, deve-se subtrair do (PAT, do inglês *Pulse Arrival Time*) o período de pré-ejeção (PEP, do inglês *Pre-ejection Period*). O PEP representa o intervalo de tempo entre o início da despolarização ventricular (onda Q do ECG) e a abertura propriamente dita da válvula aórtica (Pilz; Patzak; Bothe, 2023), já o PAT é definido como o intervalo de tempo entre o pico R dop sinal de ECG e um ponto fiducial, comumente o pico da 1ª derivada do PPG (Sun *et al.*, 2023). A Figura 2.7 evidencia a determinação do PEP e a Figura 2.8 explicita os intervalos PEP, PAT e PTT aproximado.

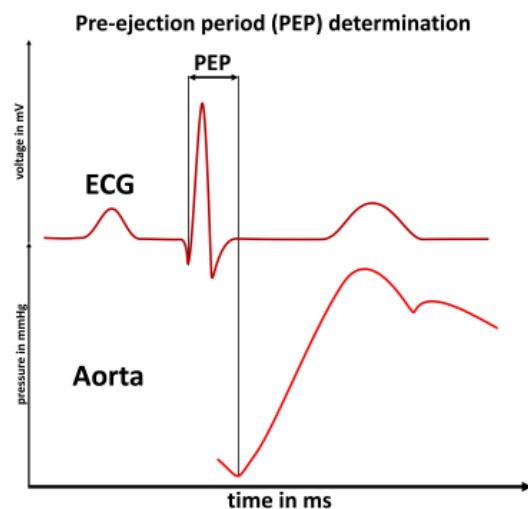


Figura 2.7 – Determinação do PEP, definido como o intervalo de tempo entre a onda Q do ECG (parte superior) e o início da ejeção do sangue (aumento do fluxo sanguíneo na aorta, parte inferior) (Pilz; Patzak; Bothe, 2023).

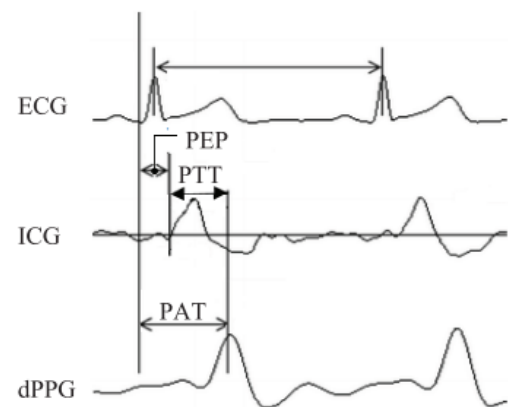


Figura 2.8 – Pontos representativos do intervalo RRI do ECG, ponto médio da amplitude do PPG e o ponto do pico da derivada do PPG utilizados para a extração do PTT. Fonte: Extraído de (Lin; Samuel; Li, 2018).

Apesar disso, a medição do PEP se apresenta como um complicador adicional por necessitar de um outro instrumento de medida denominado *impedance cardiogram* (ICG), o qual detecta, analisa e registra as alterações hemodinâmicas por meio da variação da resistência elétrica no tórax, traduzindo-as, graficamente, em ondas de impedância (Leão; Silva, 2018), como observado na Figura 2.8. Portanto, o PTT aproximado é considerado uma boa aproximação em decorrência da facilidade de medição e robustez do método de obtenção (Lin; Samuel; Li, 2018). Especificamente, esse PTT é uma série temporal obtida entre o intervalo de tempo entre o pico R do sinal ECG e o pico da primeira derivada do sinal de PPG (ou, alternativamente, o ponto médio da amplitude do PPG), como observado na Figura 2.9.

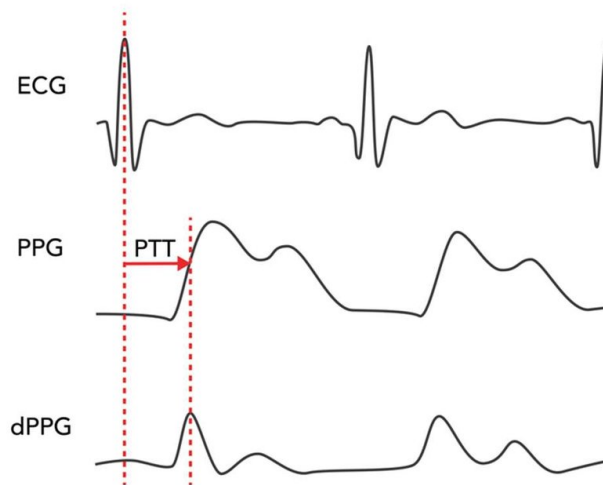


Figura 2.9 – Pontos representativos do pico R do ECG e do ponto de referência do PPG e do pico da sua 1ª derivada para obtenção do PTT, bem como a identificação do PTT. Fonte: Extraído de (Lui; Chow, 2018).

A obtenção do PTT possui papel importante para a estimação da, de maneira não invasiva, de ABP de modo contínuo. A medida com a braçadeira, que é geralmente feita em consultas médicas, não é uma medida contínua de pressão. Medidas contínuas são normalmente obtidas de modo invasivo com um cateter inserido em uma artéria. Ademais, em grande parte dos procedimentos cirúrgicos, a medida de BP é necessária de ser monitoria intermitente com um manguito branquital. Apesar da não invasividade, essas medidas intermitentes têm o risco de perder informações clinicamente relevantes nos intervalos de tempo de interrupção. A utilização de cateteres também pode ser utilizada, mas está associada ao aumento de riscos de efeitos adversos, como isquemia distal, sangramentos, trombooses e infecções (Sun *et al.*, 2023). Assim sendo, diante destas desvantagens, novas formas de obtenção de ABP modo contínuo, como a estimação a partir do PTT.

2.1.6 Variabilidades da frequência cardíaca e da frequência do pulso

A HRV refere-se às variações ou oscilações a cada batimento entre valores de HR instantâneas consecutivas ou, de forma equivalente, é também definida como as variações nos intervalos de tempo entre picos R sucessivos do ECG, como observado na Figura 2.10.

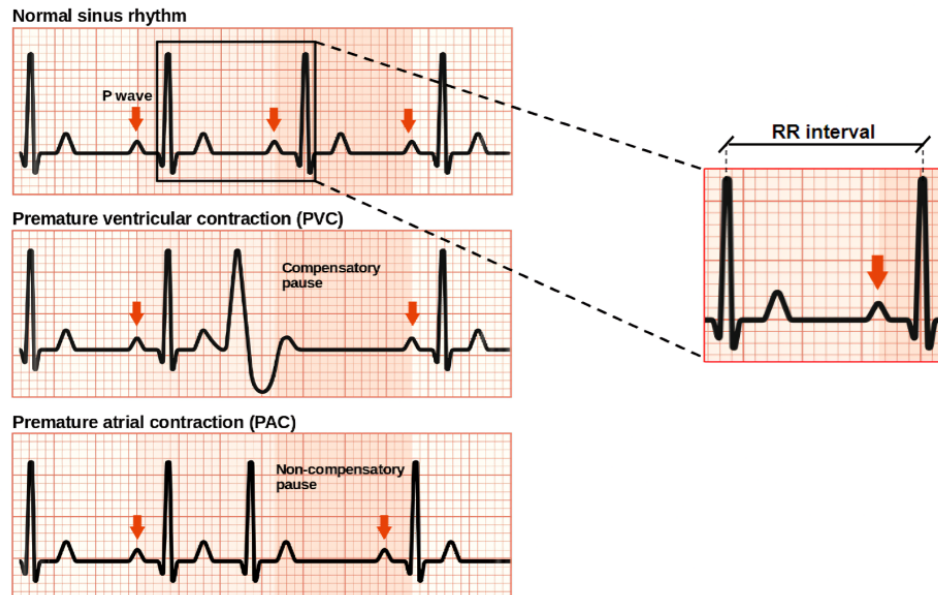


Figura 2.10 – Comparação entre sinais de ECG normal e com contrações ventriculares e atriais prematuras, bem como a identificação de um batimento ectópico seguindo de uma pausa compensatória. Fonte: Adaptado de (Ectopic..., 2023).

Oscilações estas que são definidas pelo SAN e são moduladas continuamente pelo SNP, especificamente pelo sistemas simpático e parassimpático (Oliveira *et al.*, 2019). Ademais, a figura anterior ilustra também os batimentos ectópicos, que são batimentos prematuros extra-sístole, ou seja, não oriundos da ativação do SAN pelos ramos simpático e parassimpático e a pausa compensatória característica provocada por eles (Peltola, 2012). Deste modo, como não refletem a atividade do SNA, a etapa de pré-processamento do ECG deve identificá-los, removê-los e utilizar alguma técnica tratativa, como a interpolação (Clifford, 2002).

Analogamente à HRV, o PRV representa oscilações, a cada batimento, do intervalo de tempo entre picos ou vales consecutivos do sinal de PPG, como explicitado na Figura 2.11. Os batimentos ectópicos citados anteriormente também influenciam a forma de onda do PPG e, novamente, mostra-se a importância de serem retirados e tratados (Guzman; Couderc; Tsouri, 2019).

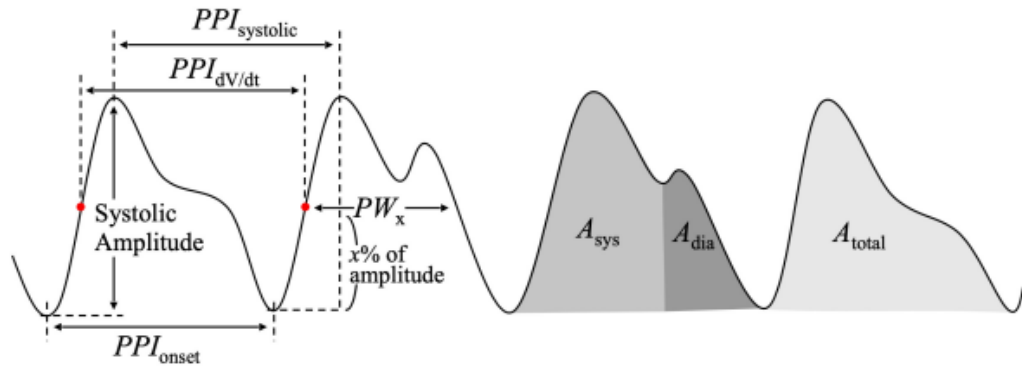


Figura 2.11 – Representação de alguns pontos do PPG. Em especial, dos intervalos PPI entre picos e entre vales do PPG, denominados $PPI_{systolic}$ e PPI_{onset} respectivamente. Fonte: Extraído de (Park *et al.*, 2022).

2.1.7 Reflexo barorreceptor arterial

O reflexo barorreceptor arterial (ABR, do inglês *Arterial Baroreceptor Arterial*), também conhecido com barorreflexo, é um mecanismo reflexo de *feedback* negativo constituído por sensores denominados barorreceptores. Esses sensores estão localizados em pontos específicos de grandes artérias sistêmicas e, a partir do envio de impulsos nervosos para o sistema nervoso central (SNC), sinais de *feedback* são enviados de volta para controlar a HR a partir da ABP (Guyton *et al.*, 2006).

Neste sentido, o mecanismo de controle se comporta para que o aumento de pressão implique em redução da HR e vice-versa, caso o primeiro ocorra. A sensibilidade do barorreflexo (BRS, do inglês *Baroreflex Sensitivity*) é uma medida representativa da capacidade deste mecanismo de ajustar essa HR a mudanças na BP, sendo quanto mais alto de BRS, mais sensível é o sistema à mudança de ABP (Kuusela, 2012a). Dados anteriores mostraram que a atividade do sistema simpático provoca atenuação do BRS (Skrapari *et al.*, 2007).

Ao mesmo tempo, a função do barorreflexo é manter a BP em níveis estáveis apesar de mudanças de postura (Schrezenmaier *et al.*, 2007). O mecanismo de regulação do ABP é definido como um sistema de *feedback* constituído de sensores (barorreceptores, os quais medem a ABP em locais específicos do corpo), uma unidade de processamento (localizada no SNC) e uma unidade de saída (o SNA, o qual ajusta a ABP por meio das mudanças da HR, da contratilidade cardíaca e da resistência dos vasos sanguíneos periféricos) (Kamath; Watanabe; Upton, 2016). O diagrama desse mecanismo simplificado de controle da ABP é explicitado na Figura 2.12.

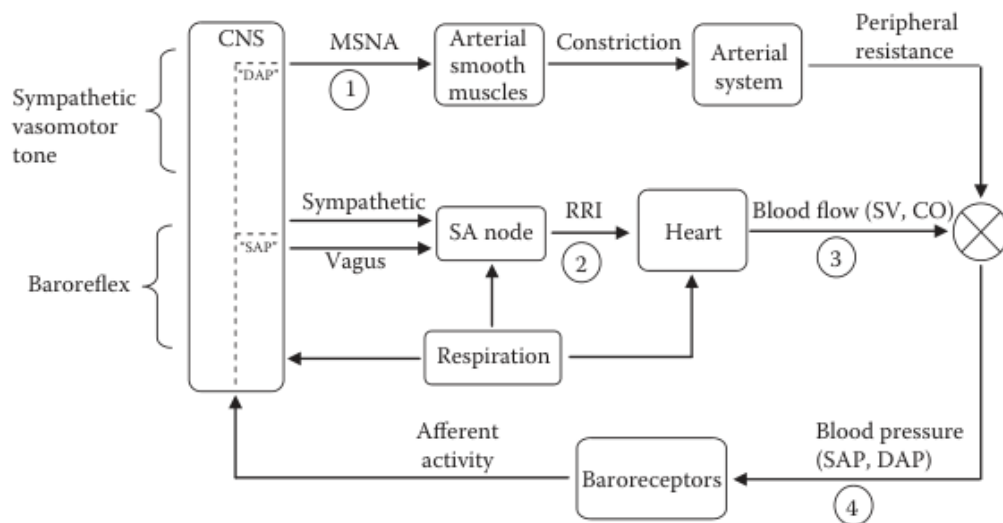


Figura 2.12 – Modelo simplificado do mecanismo de regulação da ABP. SNC (sistema nervoso), MSNA (atividade simpática muscular), SA (nó sino-atrial), RRI (intervalo RR), VS (volume sistólico), CO (saída cardíaca), SAP (pressão arterial sistólica), DAP (pressão arterial diastólica). Neste modelo linear, os pares de sinais são DAP (entrada)-MSNA (saída) e SAP (entrada)-RRI (saída). Fonte: Extraído de (Kamath; Watanabe; Upton, 2016).

2.2 Sinais e sistemas invariantes no tempo

Os sinais fisiológicos e os sistemas construídos a partir destes são considerados invariantes no tempo, ou seja, não variam suas características comportamentais e propriedades estatísticas ao longo do tempo (Semmlow, 2014). Além da invariância no tempo, de suma importância garantir a estacionariedade destes sinais e sistemas construídos a partir destes. Este conceito pode ser definido como o não deslocamento na linha de base do sinal que é função do tempo, além da manutenção das características estatísticas como média, variância e estrutura de correlação constantes ao longo do tempo (Kuusela, 2012b).

Em complemento, a característica estacionária está fortemente relacionada à duração do intervalo sugerido de análise de sinais fisiológicos, uma vez que um quanto maior o intervalo de análise do registro do sinal utilizado, menos estacionário ele é. Deste modo, alguns estudos sugerem que a melhor abordagem é dividir o sinal em pequenos intervalos (comumente de 5 minutos), os quais são comumente mais estacionários e geram resultados mais confiáveis (Task Force, 1996).

Para sinais fisiológicos que respeitam essas categorias, pode-se aplicar o método da PSD (a nível espectral) e o da análise da IRe da FRF (a nível de sistemas).

2.2.1 Análise espectral: método de *Welch*

O método de *Welch* é caracterizado por ser um método espectral que divide um sinal em vários segmentos, aplica uma janela, com tamanho dos segmentos e nível de sobreposição bem definidos, a cada um deles. Em sequência, a Transformada Discreta de Fourier (TDF) é também aplicada a cada um destes e, por fim, calcula-se a média dos espectros de cada segmento janelado (Semmlow, 2014). Considerando os sinais fisiológicos como séries temporais estacionárias, isto é, possuem média, variância e estrutura de autocorrelação constantes ao longo do tempo, pode-se aplicar a PSD, calculada a partir da função de autocorrelação da série temporal, para realizar o estudo de espectro (Strichartz, 2003). A função de autocorrelação de um sinal $x[n]$ com N amostras é representada da seguinte forma:

$$r_{xx}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x[n] \cdot x[n+k], \forall k \in \{-m, -m+1, \dots, m\} \quad (2.2)$$

tal que k é o número de amostras deslocadas e $\pm m$ é o número de amostras utilizadas.

A partir dessa função de autocorrelação, pode-se decompor a série temporal em uma somatória de componentes oscilatórios em múltiplas frequências de oscilação. Deste modo, pode-se também analisar a distribuição de frequências da PSD dessa série temporal de acordo com as múltiplas frequências que a compõe, como frequência muito baixa (VLF, do inglês *Very Low Frequency*) entre 0 e 0,04 Hz, LF (entre 0,04 e 0,15 Hz) e HF (entre 0,15 e 0,4 Hz), dentre outras bandas (Semmlow, 2014; Oliveira *et al.*, 2019). Neste sentido, a PSD deste mesmo sinal $x[n]$ é definida como:

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

tal que k é o índice da amostra do sinal, N é o número de pontos do sinal.

O janelamento do sinal, realizado pelo método de *Welch*, representa a operação de convolução entre o espectro do sinal e o da janela. Sendo que o espectro da janela possui um lóbulo principal e lóbulos secundários, representando vestígios das frequências próximas e distantes respectivamente, quando a operação de janelamento for realizada (Semmlow, 2014). Há diversos tipos de janelas, cada uma com as suas respectivas especificidades de proporção entre os lóbulos principal e secundários e a escolha do tipo é feita diante as particularidades de cada caso, como pode ser observado na Figura 2.13.

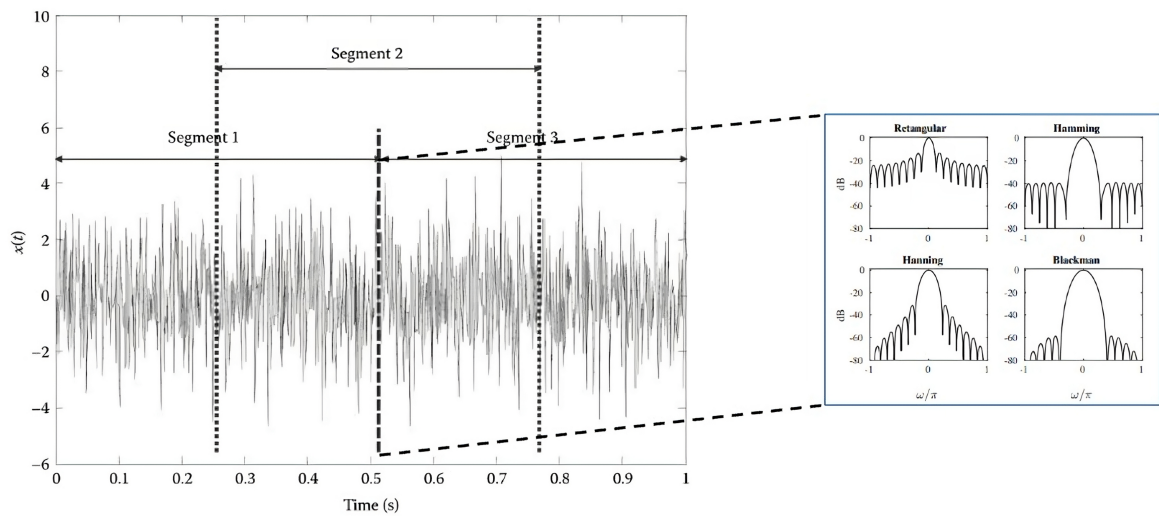


Figura 2.13 – Sinal arbitrário dividido em 3 segmentos com uma sobreposição de 50% e três tipos diferentes de janela que podem ser aplicadas: Retangular, Hanning, Hamming e Blackman. A janela retangular é a que possui melhor resolução espectral, porém possui lóbulos secundários atenuados. As janelas de Hamming e de Hanning possuem resolução espectral inferior à retangular, mas possuem lóbulos secundários menores, sendo estes de amplitude aproximadamente constante na de Hamming e de amplitude decrescente na de Hanning de acordo com o distanciamento do lóbulo principal. Já a de Blackman-Harris possui a pior resolução espectral em comparação as demais, mas possui os menores lóbulos secundários. Fonte: Adaptado de (Semmlow, 2014).

2.2.2 Identificação de sistemas: análise da resposta ao impulso invariante

A análise espectral explicitada na Seção 2.2.1 fornece informações que refletem o efeito conjunto de todos os fatores contribuintes para o controle HRV, sendo, deste modo, uma técnica pouco específica para definir quais mecanismo fisiológicos são atuantes ou afetados (Jo, 2002).

A fim de se estimar a influência de diferentes fisiológicas na HRV de forma isolada, a abordagem a nível de sistemas se baseia na caracterização quantitativa dos mecanismos regulatórios cardiovasculares responsáveis pelo acoplamento das variabilidades entre pares de sinais. Há diferentes técnicas de análise de sistemas, entretanto o foco será na análise da resposta ao impulso (IR, do inglês *Impulse Response*) de sistemas invariantes no tempo (Oliveira *et al.*, 2019).

Usualmente, um modelo, que representa, matematicamente, relações causais conhecidas entre variáveis fisiológicas, é definido antes de se realizar a resposta ao impulso. Como exemplo, pode-se observar, na Figura 2.14, um diagrama de blocos de um sistema que acopla os principais mecanismos de variabilidades na HRV e na ABP de curto prazo (Oliveira *et al.*, 2019). É suposto que a variação do RRI (ΔRRI) é gerada por variações do SBP (ΔSBP) em decorrência do reflexo barorreceptor (ABR) e pela relação entre ΔRRI e ΔSBP , conhecida como a dinâmica circulatória (CID). Ademais, ΔRRI também é influenciada por variações

na respiração (ΔV) decorrentes do acoplamento autonômico direto entre a HRV e ΔV (RCC), sendo também parte das alterações no SBP provocadas por modificações na pressão intratorácica decorrentes da respiração (DER), as quais podem incluir a modulação simpática impulsionada pela respiração da contratilidade cardíaca ou ser de natureza mecânica (Khoo, 2008).

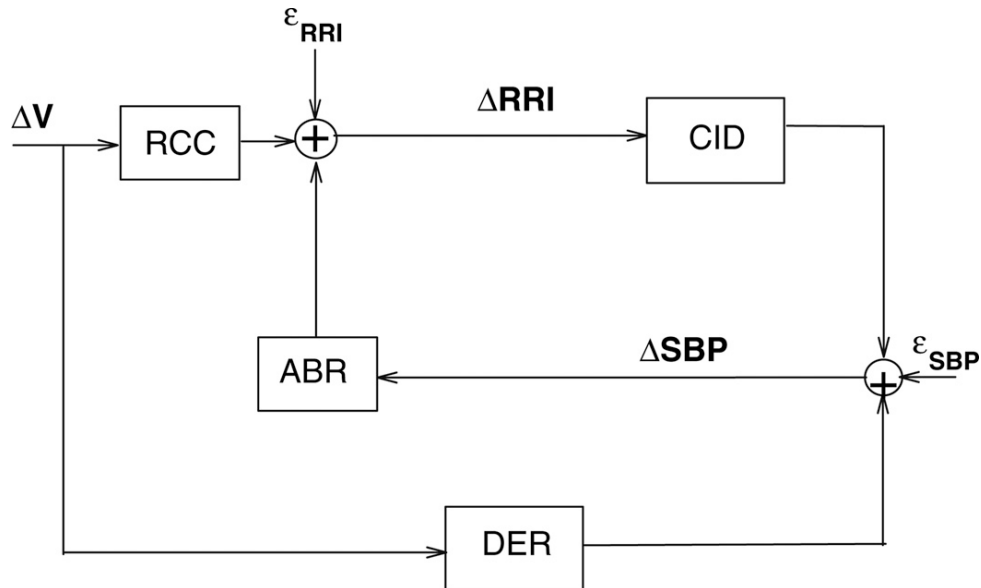


Figura 2.14 – Diagrama de blocos do modelo de malha fechada mínimo do controle vascular autonômico. É evidenciado que ΔRRI é influenciado por ΔSBP - nas formas, principalmente, dos mecanismos do barorreflexo (ABR) e da dinâmica circulatória (CID) - e por ΔV - por meio do acoplamento autonômico direto (RCC) e modificações na pressão intratorácica. Fonte: Extraído de (Khoo, 2008).

Com o modelo conhecido, a IR de um sistema, com entrada $x(t)$ e saída $y(t)$, define o sistema linear invariante no tempo que relaciona $x(t)$ e $y(t)$, com a representação dos componentes de malha direta e de realimentação (Jo, 2002; Khoo, 2018).

A estimação da IR para cada par entrada-saída precisa utilizar, um modelo de função de base. Neste trabalho, foca-se na função de base Laguerre (LBF, do inglês *Laguerre Base Function*). Esta função assume que a IR pode ser representada como uma soma ponderada de funções ortonormais, tendo, como principal vantagem, a redução considerável de parâmetros a serem estimados e restrição do comportamento da RI. Dada a robustez dessa técnica, dados contaminados por ruído, curtos, entradas não gaussianas e não necessariamente de banda larga podem ainda ser utilizadas (Khoo, 2018). A IR de um sistema linear, com uma entrada e uma saída, expandida para soma ponderada de funções $k + 1$ funções básicas e n amostras é observada a seguir:

$$h[n] = \sum_{i=0}^k c[i] \cdot L_i[n], \quad 0 \leq n \leq p - 1 \quad (2.4)$$

sendo $L_i[n]$ determinado recursivamente:

$$L_0[n] = \sqrt{\alpha^n \cdot (1 - \alpha)} \quad (2.5)$$

$$L_i[n] = \sqrt{\alpha} \cdot L_i \cdot [n - 1] + \sqrt{\alpha} \cdot L_{i-1} \cdot [n] - \sqrt{\alpha} \cdot L_{i-1} \cdot [n - 1], \quad \forall i > 0, \alpha \in (0, 1) \quad (2.6)$$

sendo α definido como a taxa de decaimento exponencial das LBF e selecionado com base na memória ou duração efetiva (p) da IR e no número de LBF usadas na expansão, a fim de que todas estas convirjam para zero ao final da memória do sistema (Khoo, 2018).

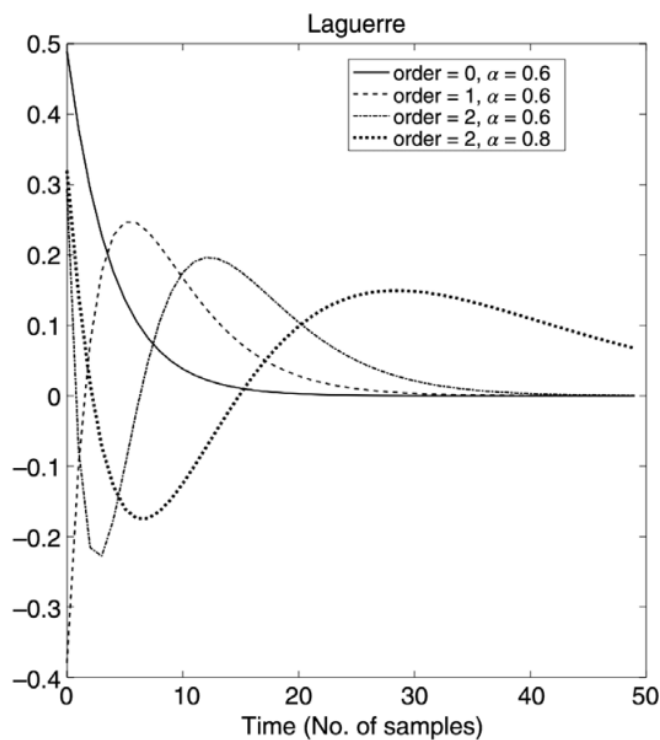


Figura 2.15 – Funções de base Laguerre para $\alpha \in (0.6, 0.8)$ e ordem $n \in (0, 2)$. Fonte: Extraído de (Khoo, 2018).

Com a IR estimada finalmente, torna-se extrair métricas a partir da sua forma de onda, como a magnitude da resposta ao impulso (IRM, do inglês *Impulse Response Magnitude*), latência, tempo de pico e ganho dinâmico (DG, do inglês *Dynamic Gain*). Na Figura 2.16, é possível observar essas métricas:

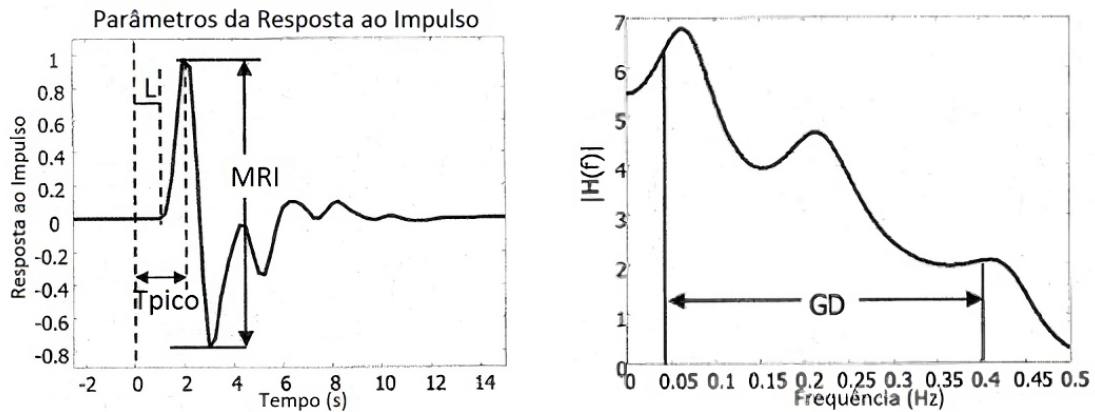


Figura 2.16 – IRM, tempo de pico e latência da da resposta ao impulso de um sinal arbitrário, e o GD da banda de frequência 0,05 a 0,4 Hz. Fonte: Extraído de (Silva, 2017).

2.2.3 Análise da função de transferência: limiar de coerência

Além da RI, a obtenção de função de transferência (TF, do inglês *Transfer Function*) ou função de resposta em frequência (FRF, do inglês *Frequency Response Function*) é uma outra abordagem a nível de sistema que descreve como um sistema se comporta dada uma entrada e, de igual modo à IR, a TF usa pares de variáveis fisiológicas (Westwick; Kearney, 2003). A TF dada por $\hat{H}(f)$ é definida por:

$$\hat{H}(f) = \frac{\hat{S}_{uy}}{\hat{S}_{uu}} \quad (2.7)$$

sendo \hat{S}_{uy} e \hat{S}_{uu} a PSD do sinal de correlação cruzada entre o sinal de entrada u e a saída y (r_{uy}) e a PSD do sinal de autocorrelação da entrada u (r_{uu}). Este sinais são definidos como:

$$r_{uy}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N y[n] \cdot u[n+k] \quad (2.8)$$

$$r_{uu}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N u[n] \cdot u[n+k]$$

Tal que r_{uu} indica o grau de similaridade que a entrada tem com ela mesma em suas respectivas versões deslocadas no tempo. Por outro lado, r_{uy} quantifica a similaridade entre os sinais de entrada e saída (Semmlow, 2014). Uma outra variável, obtida a partir da FRF, é a coerência, que é uma função real em função da frequência e é interpretada como uma medida de confiança nos resultados obtidos, uma vez que é a fração da variância de saída decorrente da resposta linear a uma entrada. Define-se a coerência como:

$$\gamma_{uy}^2(\omega) = \frac{|S_{uy}(\omega)|^2}{S_{uu}(\omega) \cdot S_{yy}(\omega)} \quad (2.9)$$

De forma sucinta, a obtenção de um valor unitário de γ é um indicativo, em uma frequência específica, que o sistema em questão opera de forma perfeitamente linear e se abstém de ruídos corruptores. De encontro, valores baixos de γ indicam uma tendência de funcionamento menos ideal ou a existência de ruído que provoca a estimativa da função de transferência menos confiável na frequência em análise (Berger *et al.*, 1986).

Em questão de exemplo, a depender das variáveis de entrada e saída, a coerência pode ser interpretada de maneira fisiológica também, como um reflexo do acoplamento cardiorrespiratório para sinal de saída HRV e sinal de respiração como entrada (Westwick; Kearney, 2003). Tipicamente, $0 \leq \gamma_{uy}^2 \leq 1$, entretanto, como limiar de confiança, valores $\geq 0,5$ são medidas adotadas na literatura (Robbe *et al.*, 1987)

2.3 Testes estatísticos

Como forma de análise, alguns testes estatísticos são realizados a fim de se obter outras métricas comparativas e tirar conclusões pertinentes no estudo em questão. A seguir, os testes estatísticos utilizados neste estudo são descritos:

2.3.1 Teste *One-Way ANOVA*

O *One-Way Analysis of Variance* (ANOVA) é um teste estatístico paramétrico, ou seja, que possui hipóteses que se referem a um ou mais parâmetros de uma população ou espaço amostral. Este teste, em específico, baseia-se em hipóteses bem definidas e compara se a média das amostras de dois ou mais grupos distintos é significativamente distinta ou não (Ross; Willson, 2017). Além disso, é necessário que os dados sigam uma distribuição normal e isso é verificado pelo teste de *Shapiro-Wilk* com as seguintes hipóteses:

- Hipótese nula (H_0): os dados seguem uma distribuição normal ($p > \alpha$).
- Hipótese alternativa (H_1): os dados não seguem uma distribuição normal ($p \leq \alpha$).

sendo p o valor-p, obtido a partir da distribuição F, e α o nível de significância escolhido como referência, tipicamente 0,05 (5%).

Após a confirmação da H_0 , o teste ANOVA pode ser finalmente aplicado. Como base, a partir de uma análise de variância, tem-se também o valor-p e o mesmo limiar α a fim de verificar se rejeita ou não a hipótese nula:

- Hipótese nula (H_0): todas as médias dos grupos populacionais são iguais, ou seja, não há diferença estatística entre os grupos.
- Hipótese alternativa (H_1): não todas as médias dos grupos populacionais são iguais, ou seja, há diferença estatística entre os grupos.

Com valor- $p < 0,05$ (5%), pode-se concluir que há diferença estatística significativa entre os grupos e não somente uma diferença proveniente de fatores aleatórios (Ross; Willson, 2017).

2.3.2 Teste de *Bland-Altman*

O teste de *Bland-Altman* é uma ferramenta estatística amplamente utilizada para analisar o nível de concordância entre dois métodos distintos que avaliem a mesma variável quantitativa (Doğan, 2018). Dado um conjunto de n amostras para cada método, totalizando $2 \cdot n$ amostras para os dois métodos, as coordenadas, x e y , de uma amostra S são dadas pela média e a diferença entre a respectiva amostra para os dois métodos respectivamente:

$$S(x, y) = \left(\frac{S_1 + S_2}{2}, S_1 - S_2 \right) \quad (2.10)$$

sendo S_1 e S_2 as amostras dos métodos 1 e 2 respectivamente.

A fim de normalizar os dados, é comum também aplicar a transformação logarítmica (Giavarina, 2015). Essa transformação é representada na obtenção das seguintes coordenadas:

$$S(x, y) = \left(\frac{\log_{10} S_1 + \log_{10} S_2}{2}, \log_{10} S_1 - \log_{10} S_2 \right) \quad (2.11)$$

Com os dados distribuídos na forma de um gráfico de dispersão, como observado na Figura 2.17. Calcula-se a média e o desvio padrão (SD, do inglês *Standard Deviation*) das coordenadas x de todas as amostras de ambos, uma das possibilidades é a realização de um teste T de uma amostra.

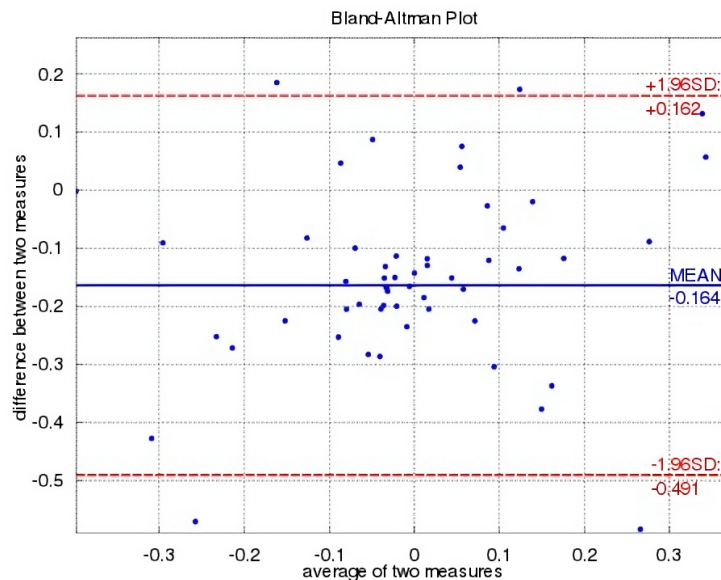


Figura 2.17 – Exemplo de gráfico de *Bland-Altman* com dados, linha média e limiares de concordância superior e inferior. Fonte: Extraído de (Bland-Altman..., 2024).

Deste modo, traçam-se linhas horizontais da média (MEAN), da linha de igualdade entre métodos ($x = 0, y = 0$) e dos limites de concordância (LoA, do inglês *Limit of Agreement*) superior e inferior, $MEAN + 1,96 \cdot SD$ e $MEAN - 1,96 \cdot SD$ respectivamente, como evidenciado também na Figura 2.17.

A linha MEAN é definida como o viés e é interpretada com a diferença média entre as amostras, enquanto os LOAs são definidos como o limiar para a faixa do intervalo de confiança (CI, do inglês *Confidence Interval*) de 95%. A interpretação do gráfico é diversa e pode ser feita de várias maneiras, mas geralmente está relacionada à distribuição dos dados na regiões delimitadas considerando a proximidade com a média, os LoAs e o IC.

A análise do gráfico de Bland-Altman não diz se a concordância entre métodos é suficiente para substituir um pelo outro de forma genérica, esta ferramenta estatística apenas quantifica o viés e o intervalo de concordância, dentro do qual 95% das diferenças entre um método e outro estão incluídas. Para se obter o IC da linha de média e dos LOAs, faz-se necessário calcular o erro padrão (SE, do inglês *Standard Error*) por meio das Equações 2.12a e 2.12b respectivamente, visto que n é o número de amostras.

$$SE = \sqrt{\frac{SD^2}{n}} \quad (2.12a)$$

$$SE = \sqrt{\frac{3 \cdot SD^2}{n}} \quad (2.12b)$$

sendo CI obtido pelo produto de SE e valor t do teste T de uma amostra.

Assim sendo, a posição das linhas de média e de igualdade, ao se considerar o IC, e a distribuição dos pontos em termos de suas diferenças pode ser um indicativo de uma possível correspondência entre os resultados obtidos entre os métodos distintos (Doğan, 2018; Giavarina, 2015).

3 TRABALHOS RELACIONADOS

Neste capítulo, apresenta-se um breve histórico de programas não comerciais disponíveis de análise de sinais fisiológicos e de HRV. Alguns destes trabalhos, no qual há o desenvolvimento e aprimoramento de uma ferramenta computacional em MATLAB como produto, há funcionalidades específicas de uso, mas algumas limitações.

Em sequência, as funcionalidades do programa CRSIDLab, o qual novos módulos são desenvolvidos e antigos aprimorados neste trabalho, são detalhadas. Em complemento, aborda-se a importância de se introduzir as novas ferramentas, em forma de módulos, para o sinal de PPG e os contextos de pesquisa científica que este sinal e outros sinais obtidos a partir deste são utilizados, tornando o CRSIDLab uma ferramenta de *software* ainda mais útil.

3.1 Histórico de programas de análise de sinais fisiológicos

Há diversos programas computacionais disponíveis para processamento, análise de sinais fisiológicos e da HRV. Exemplos como ECGLab (CARVALHO, 2001), KARDIA (Perakakis *et al.*, 2009), ARTiiFact (Kaufmann *et al.*, 2011) e Kubios HRV (Tarvainen *et al.*, 2013) são opções de programas baseado em MATLAB, enquanto RHRV (Rodríguez-Liñares *et al.*, 2011) e gHRV (Rodríguez-Liñares *et al.*, 2014) são opções desenvolvidas para outras plataformas, usando a linguagem de programação R e Python respectivamente.

Em específico, alguns desses programas possuem funcionalidades de pré-processamento do ECG, como filtragem e extração de QRS, e realizam diferentes formas de análise de HRV. Outro programa, o POLYAN (Maestri; Pinna, 1998) também aceita diferentes entradas, como o ECG, ABP e o sinal de respiração (fluxo de ar), proporcionando avaliação par a par das variáveis no domínio da frequência, que tem as limitações discutidas anteriormente. Outro programa, o HeartScope (Badilini; Pagani; Porta, 2005) propõe um modelo multivariado para fornecer estimativas de BRS a partir da inclinação da RI a uma rampa unitária, além de fornecer análises no domínio da frequência entre pares de variáveis também. Apesar disso, essa estimativa de BRS considera os efeitos da respiração e pode separar efetivamente os efeitos do CID do índice de BRS, porém não fornece informações como o atraso dinâmico e não fornece avaliação baseada em modelo dos efeitos da respiração sobre a HR.

Um outro programa, o *Cardiorespiratory System Identification Lab* (CRSIDLab) (Silva, 2017; Silva; Oliveira, 2020), que foi concebido como resultado de um trabalho de graduação e mestrado, é uma *toolbox* de MATLAB mais completa para processamento de dados ECG, ABP e respiração (fluxo de ar ou volume pulmonar), o qual possibilita a identificação de modelos de sistemas cardiorrespiratórios através de um modelo paramétrico usando até

três variáveis extraídas dos dados. Para isso, estão disponíveis modelos autorregressivos ou autorregressivos com entradas exógenas, assim como modelos LBF e outras funções base. Ademais, permite a análise no domínio da frequência das variáveis através da PSD. Módulos oriundos do ECGLab foram incorporados e adaptados ao CRSIDLab no que diz respeito ao pré-processamento de ECG, e uma função que extrai SBP e DBP do registro de ABP.

3.2 Nova versão do CRSIDLab

Além das funcionalidades já existentes, torna-se importante aprimorar as já existentes e propor novas ferramentas, sendo este trabalho um produto da versão 3.0 da ferramenta. Especificamente, o sinal de PPG e variáveis extraídas a partir dele e a partir da relação com outros sinais, como o ECG, têm sido bastante utilizados no meio científico. Por exemplo, a obtenção do PRV, bem como a análise comparativa com o HRV para estudos de variabilidade da frequência cardíaca, obtenção do PTT, estimação não invasiva da pressão arterial com o uso de aprendizado de máquina são exemplos de áreas de estudo com este sinal. Ademais, como citado na Seção 1.2, a obtenção da segunda derivada do PPG, a qual têm sido utilizada para estimação da rigidez arterial e como indicadora precoce de doenças cardiovasculares como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, também é um sinal obtido a partir do PPG e de bastante enfoque acadêmico nos estudos da área de fisiologia.

Nesse contexto, além de modificações já existentes e aprimoradas as quais serão detalhadas em sequência, esse trabalho propõe processar o sinal de PPG, filtrá-lo a partir de filtros existentes ou a partir de um novo filtro, detectar os picos e os vales, extrair a amplitude do sinal de PPG (PPGa, do inglês *Photoplethysmography Amplitude*), o pico do sinal de PPG (PEAK), o vale do sinal de PPG (NADIR), o PRV (por meio do PPI entre picos ou entre vales), extrair o PTT (por meio de dois algoritmos distintos). Propõe-se também a extração do MAP a partir do SBP e do DBP. Assim sendo, essas modificações visam contribuir para tornar o CRSIDLab como uma ferramenta ainda mais completa e, em complemento, contribuir para estudos futuros que processem e analisem estes sinais descritos.

4 DESCRIÇÃO DOS MÓDULOS NOVOS E ADAPTADOS

Inicialmente, este capítulo visa detalhar os novos módulos desenvolvidos para inserir o pré-processamento e extração de variáveis a partir do sinal de PPG, o qual foi o sinal fisiológico adicional incorporado à *toolbox* e que agora pode ser processado e analisado além dos sinais de ECG, ABP e respiração. Além disso, foram também necessárias modificações em módulos pré-existent no CRSDILab para melhor integrá-los às novas funcionalidades exigidas para o correto pré-processamento do sinal de PPG.

4.1 Base de dados

Neste trabalho, utilizou-se a base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset* (Mehrgardt *et al.*, 2022) obtida através da plataforma PhysioNet (Goldberger *et al.*, 2000). Essa base se mostra relevante para este trabalho porque é de livre acesso e contém diferentes registros de PPG de múltiplos sensores em diferentes partes do corpo, além do sinal de ECG. Deste modo, pode-se verificar a qualidade de diferentes sinais de PPG obtidos, extrair as respectivas variáveis desejadas e também extrair o PTT a partir da relação com o sinal de ECG. Os dados que compõem esta base foram obtidos a partir de um estudo realizado pela Universidade de Sydney com 22 sujeitos saudáveis, 6 mulheres e 16 homens, idades variantes entre 20 e 53 anos, com uma média de 28,5 anos.

A aquisição dos dados consistiu em instruir todos os participantes a realizar as seguintes 3 atividades em ordem aleatória: sentado em repouso, caminhada estacionária e corrida. Neste sentido, os dados foram coletados por um dispositivo semelhante a uma oxímetro de pulso comercial, que contém sensores comerciais conectados a um *clip* de dedo produzido por uma impressão 3D, como observado na Figura 4.1.

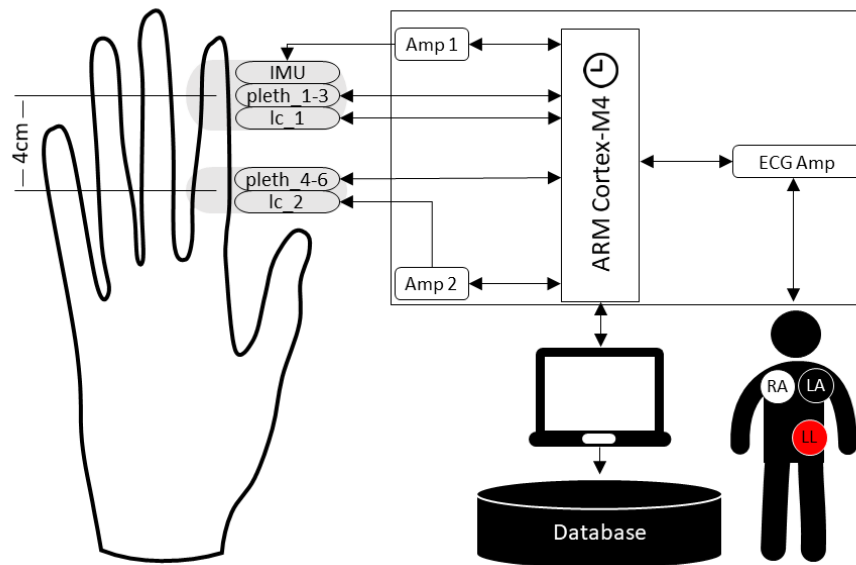


Figura 4.1 – Esquemático do processo de obtenção dos dados e produção da base de dados. Fonte: Extraído de (Mehrgardt *et al.*, 2022).

Para cada paciente, têm-se um arquivo .mat e um outro arquivo .hea, sendo o primeiro o executável MATLAB e o segundo um arquivo de texto para auxiliar na identificação da leitura e identificação da ordem das variáveis do executável numérico. Deste modo, esses arquivos incluem informações do gênero, idade, massa, SBP, DBP, HR e saturação de oxigênio ao início e ao final de cada atividade. Como detalhado em (Mehrgardt *et al.*, 2022), em relação aos sinais fisiológicos, têm-se a frequência de amostragem (F_s , do inglês *Sampling frequency*), os sinais de ECG (obtido por apenas um canal), PPG (obtido de 6 pontos ou canais diferentes, como mostrado na Figura 4.1), pressão de fixação do sensor (em 2 pontos de medição), temperatura (em 3 pontos de medição) e aceleração e velocidade angular (nas direções x , y , z).

Os sinais de ECG e de PPG foram digitalizados e amostrados a um taxa de 500 Hz e foram aferidos em mV e unidade arbitrária respectivamente. É indispensável a escolha de frequência de amostragem correta, visto que uma taxa de amostragem baixa pode produzir uma variação de latência na estimativa do ponto de interesse da onda R, o que altera significativamente o espectro, sendo o intervalo ideal 250 a 500 Hz ou talvez até mais (Task Force, 1996).

Dentre os sinais disponíveis, utilizou-se o sinal de ECG e de PPG obtido pelo canal 2 (*pleth2* como mostrado na Figura 4.1) para a posição estacionária sentado em repouso (*sit*). O único canal de ECG disponível foi o utilizado e o sinal de PPG obtido pelo canal 2 foi utilizado por apresentar menos ruído de aquisição dentre os outros sinais dos demais canais disponíveis. Além disso, a posição sentado em repouso foi a tomada como base para o estudo por ser a única situação, dentre as disponíveis no conjunto de dados, que os sujeitos estão em uma situação estacionária e, deste modo, as técnicas de análise nos domínios do

tempo e da frequência se aplicam quando utilizada a janela de tempo do sinal condizente para a análise (Task Force, 1996).

Em relação à janela de tempo adequada e igual para ambos os sinais a fim de garantir a qualidade da análise realizada, a fim de padronizar diferentes estudos que investigam a HRV de curto prazo, são preferidas gravações de 5 minutos de um sistema estacionário e, a fim de garantir a estacionariedade, suposição básica da análise espectral para uma correta interpretação do espectro obtido, também não é recomendado passar muito dessa janela de tempo (Task Force, 1996). Assim sendo, utilizou-se uma janela de 5 minutos de duração (300 segundos), que é mais comumente utilizada, com o mesmo instante de tempo de início e fim (de 0 a 300 segundos) para ambos os sinais.

Sob esta janela fixa, realizou-se a inspeção visual de cada um dos sinais a fim de garantir que não há arritmias, batimentos ectópicos, dados faltantes ou artefatos de ruídos que possam afetar a análise (Catai *et al.*, 2020). Nesse sentido, esses eventos podem alterar a estimativa do PSD do HRV, logo, antes de se obter a série temporal do sinal de RRI, os registros de tempo correspondentes a batimentos ectópicos e artefatos devem ser tratado ou removidos (Task Force, 1996; Clifford; Tarassenko, 2005).

Definiu-se por critérios de qualidade dos registros de PPG e ECG, durante os 300 segundos:

- Não apresentar demasiado número de ectópicos.
- Não haver ponto algum de perda de sinal completa ou parcial.
- Não haver ruído que, mesmo que retirado pela filtragem, altere a forma de onda do sinal fisiológico.
- Não haver trechos desfigurados das partes características do sinal.

Dentre os 22 sujeitos iniciais disponíveis pela base de dados na posição sentado em repouso, 17 passaram pelos critérios de qualidade e 5 sujeitos foram descartados. A descrição detalhada do porquê os sujeitos foram descartados pode ser observada na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Descrição das condições de sinal dos sujeitos para ECG e PPG.

Sujeito	Posição <i>sit</i>		Descrição
	ECG	PPG	
s1	bom	bom	-
s2	bom	bom	-
s3	bom	bom	-
s4	bom	bom	PPG ruidoso muitos instantes
s5	ruim	bom	perda de sinal do ECG
s6	bom	bom	-
s7	bom	bom	-
s8	bom	ruim	PPG muito ruidoso em 170 s
s9	bom	bom	-
s10	bom	bom	-
s11	bom	ruim	PPG ruidoso no início
s12	bom	bom	-
s13	ruim	bom	ECG ruidoso em muitos instantes
s14	bom	bom	-
s15	bom	bom	-
s16	bom	bom	-
s17	bom	bom	-
s18	bom	bom	-
s19	bom	ruim	PPG ruidoso em muitos instantes
s20	bom	bom	-
s21	bom	bom	-
s22	bom	bom	-

A Figura 4.2 mostra, no gráfico superior, um trecho do sinal de ECG ruidoso do sujeito s13 descartado, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, na condição sentado em repouso. O gráfico inferior mostra um trecho do sinal de PPG ruidoso do sujeito s19 descartado, da mesma base de dados e na mesma condição de postura.

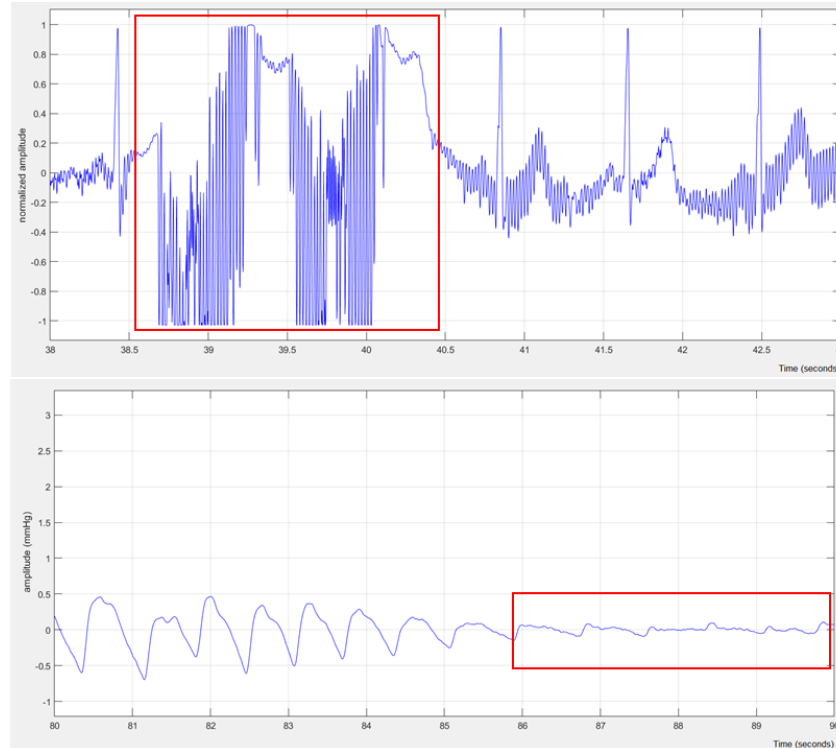


Figura 4.2 – Sinal de ECG do sujeito s13, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, com trecho ruidoso marcado em vermelho (gráfico superior). Sinal de PPG do sujeito s19 com trecho desfigurado marcado em vermelho (gráfico inferior). Fonte: Autor.

4.2 Modificações implementadas no CRSIDLab

O CRSIDLab é uma toolbox com interface gráfica originalmente concebida para auxiliar em todas as etapas de pré-processamento necessárias dos sinais de ECG, de ABP e de respiração (fluxo de ar ou volume pulmonar instantâneo) para a geração de índices quantitativos do sistema nervoso autônomo cardíaco, utilizando diferentes tipos de análises (univariáveis e multivariáveis, nos domínios do tempo e da frequência), como detalhado no capítulo anterior.

Nesta seção, será mostrada uma visão geral das atualizações e novas contribuições implementadas para incorporar as funcionalidades de pré-processamento e análise do sinal de PPG e variáveis secundárias obtidas a partir deste sinal (como PEAK, NADIR, PPGa, PRV), assim como a extração dos sinais de MAP a partir dos pontos SBP e DBP do sinal definidos no capítulo anterior e de PTT (obtido a partir dos sinais de ECG e PPG). Em seguida, essas contribuições detalhadas juntamente com as diferentes análises que podem ser implementadas a partir destes novos sinais, assim como diferentes marcadores quantitativos da modulação do sistema nervoso autônomo que podem ser calculados, nos domínios da frequência e do tempo, incluindo índices invariantes e variantes no tempo. A *toolbox* da nova versão 3.0 do CRSIDLab está localizada em um repositório GitHub do usuário [caiocflores](#).

4.2.1 Visão geral

A interface gráfica do CRSIDLab 3.0 é composta pelas abas principais: **1. Main page**, **2. Pre-processing** e **3. Analysis**. Dentro de cada aba principal, há subabas com as interfaces gráficas para as respectivas funcionalidade da respectiva aba principal. A Figura 4.3 explicita as subabas existentes em cada aba principal e a ordem lógica de uso da ferramenta desde a leitura dos dados até a obtenção das respectivas saídas desejadas.

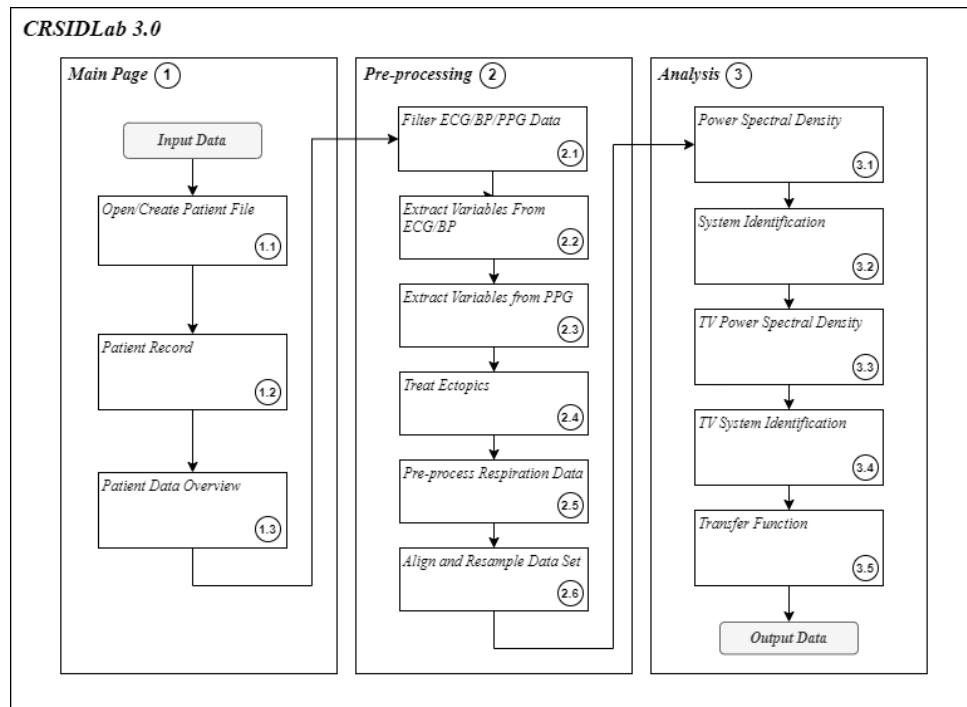


Figura 4.3 – Estrutura do CRSIDLab 3.0 (abas e subabas). Fonte: Autor.

A estrutura do CRSIDLab 3.0, ilustrada na Figura 4.3, será melhor detalhada nas seções seguintes. Em particular, não foi necessário modificar as estruturas ilustradas nas subabas 2.2 e 2.5 da mesma figura, uma vez que referem-se à extração de variáveis do ECG e da BP, assim como o pré-processamento do sinal de respiração, respectivamente.

4.2.2 Aba 1: Main Page

Na aba principal 1, a estrutura de divisão de subabas ilustradas, na Figura 4.3, não sofreu alterações nesta nova versão 3.0. Foi necessário apenas a inclusão, nas subabas 1.1 e 1.3, de opções para que os sinais de PPG (dado cru ou já filtrado) e PTT (caso já esteja disponível) também pudessem ser importados diretamente para o programa, assim como já era possível para os sinais de ECG, ABP e respiração. Após a importação destes dados, informações gerais destes sinais do respectivo sujeito podem também ser visualizadas, juntamente com as dos sinais de ECG, ABP e respiração, como ilustrado na Figura 4.4, antes das etapas de processamento propriamente ditas.

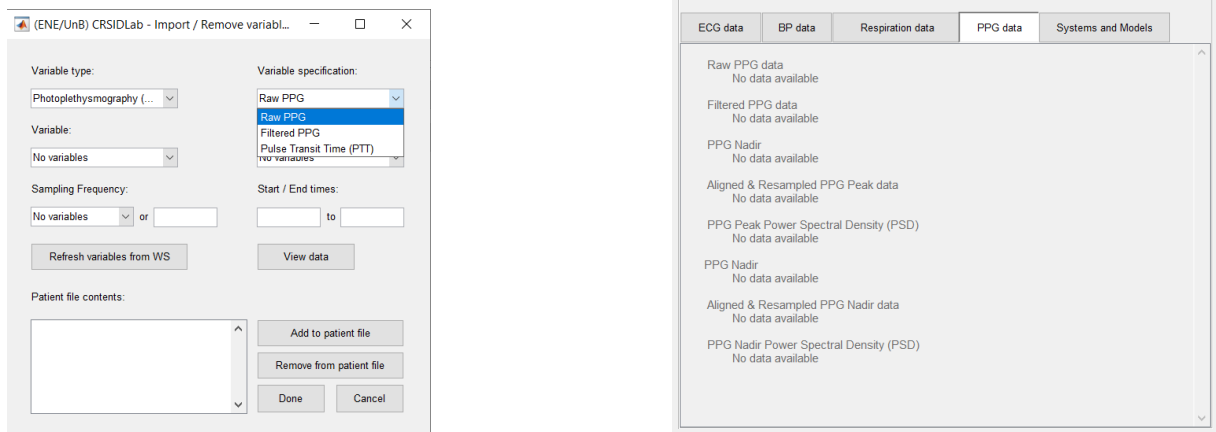


Figura 4.4 – Importação do sinal de PPG e visualização geral dos dados de PPG por paciente na aba *Main Page*. Fonte: Autor.

4.2.3 Subaba 2.1: *Filter ECG/BP/PPG*

Com os sinais importados pelo usuário na aba 1, segue-se para a aba principal 2. Nesta segunda aba, renomeou-se a antiga subaba 2.1 de *Filter ECG/BP* para *Filter ECG/BP/PPG*. Na nova subaba, com a introdução do sinal de PPG, foram mantidas as opções de filtração já existentes e implementadas nas versões anteriores do programa para os sinais de ECG (CARVALHO, 2001) e BP (Silva; Oliveira, 2020; Silva, 2017):

- Filtro *Notch* de 60 Hz, que é um filtro passa-bandas utilizado para retirar ruídos de uma frequência específica, no caso, da rede elétrica.
- Filtro passa-baixas, com frequência de corte (F_c) entre 20 e 60 Hz, para retirar o ruído muscular.
- Filtro passa-altas, com F_c entre 0,001 e 1 Hz, para retirar a tendência de linha de base de baixa frequência produzida por influência da respiração em alguns sinais, como ABP e o PPG.

Como nova contribuição, inseriu-se uma nova funcionalidade com o filtro passa-baixas do tipo Chebyshev II, tipicamente utilizado para retirar ruídos de alta frequência do sinal de PPG (Liang *et al.*, 2018). Para o projeto do filtro Chebyshev tipo II, torna-se necessário definir a sua ordem n , a atenuação (ou *ripple*) da banda de parada ou atenuada, em dB, e a frequência de corte F_c .

A função de transferência de um filtro Chebyshev tipo II é definida da seguinte forma:

$$|H(j\omega)|^2 = \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{1}{\varepsilon^2 \cdot T_n^2 \cdot (\omega_0/\omega)}}} \quad (4.1)$$

sendo $\varepsilon = \frac{1}{\sqrt{10^{0,1\gamma} - 1}}$ e relacionado à atenuação da banda de parada.

Tipicamente, o filtro Chebyshev II possui uma largura de transição pequena, não possui *ripple* na banda passante, mas possui certo *ripple* na banda atenuada. Para a retirada do ruído de alta frequência, este tipo de filtro melhorou significativamente a qualidade do sinal de PPG, quando comparada a outros tipos de filtro. Deste modo, decidiu-se por manter os parâmetros deste filtro testados em (Liang *et al.*, 2018), ou seja, o intervalo de ordem $n \in [4, 6]$ foi definido na interface gráfica como opção de ajuste do usuário do programa, mantendo $n=4$ como o valor padrão.

Para implementar, computacionalmente, este filtro, utilizou-se a função *cheby2()* do MATLAB. Pode-se observar, na Figura 4.5, um exemplo de aplicação deste filtro no sinal de PPG de um dos sujeitos da base de dados.

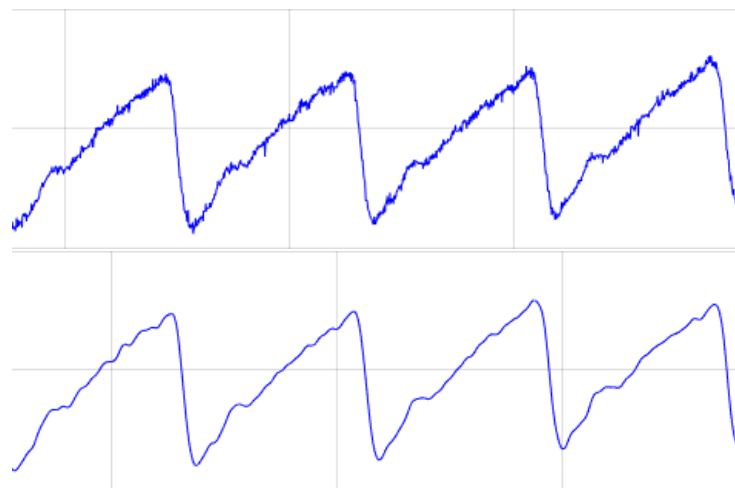


Figura 4.5 – PPG do sujeito s18, na posição sentado em repouso, antes da aplicação do filtro Chebyshev II (gráfico superior). PPG do mesmo sujeito na mesma posição postural após aplicação mesmo filtro (gráfico inferior). Fonte: Autor.

Além do filtro, percebeu-se que, dado o procedimento de obtenção do sinal de PPG descrito na Subseção 2.1.3, este sinal está comumente invertido. Deste modo, criou-se uma funcionalidade de inversão (*flip*) em amplitude do PPG, de modo a obter o sinal na forma de onda, convencionalmente, analisada, como explicitado em (Fine *et al.*, 2021). Na Figura 4.5, observa-se o sinal de PPG antes (invertido) e após (após a aplicação da inversão em amplitude) a aplicação da inversão em amplitude.

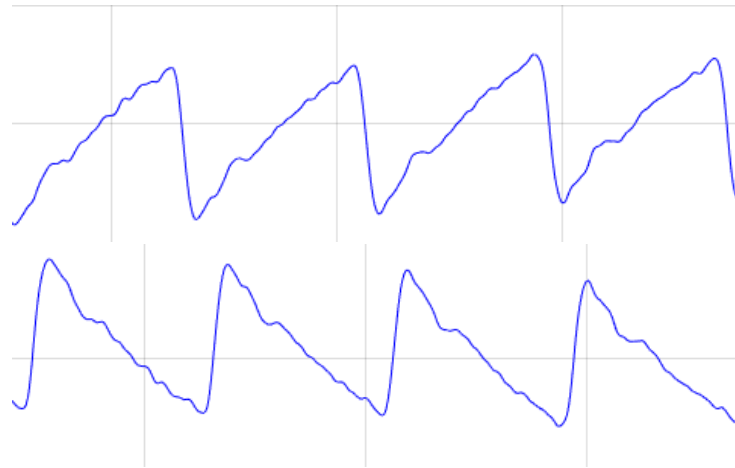


Figura 4.6 – PPG filtrado do sujeito s18, na posição sentado em repouso, antes da aplicação da inversão em amplitude (gráfico superior). PPG do mesmo sujeito na mesma posição postural após da inversão em amplitude (gráfico inferior). Fonte: Autor.

4.2.4 Subaba 2.3: *Extract Variables From PPG*

Após decidir em filtrar ou não o sinal de PPG na subaba 2.1, a subaba 2.3 foi criada, nesta nova versão, para que, de forma separada, as variáveis iniciais PEAK (ponto de sístole) e NADIR (ponto de início de ciclo do PPG) sejam extraídas em cada batimento cardíaco de referência ao longo do tempo do sinal de PPG. Torna-se importante identificar esses dois pontos para que outros pontos, posteriormente, possam ser identificados no PPG para que novas variáveis sejam extraídas, como PPGa e o próprio PTT.

Em termos de características de um batimento cardíaco, há uma forte correlação entre parâmetros importantes do sinal de ECG e o sinal de PPG, como a HRV e a PRV ([Banerjee et al., 2014](#)). Como detalhado em [2.1.1](#), os períodos de sístole e diástole são de suma importância para o funcionamento do coração e, dada essa forte correlação, esses períodos influenciam diretamente na forma de onda do PPG ([Mejía-Mejía et al., 2020](#)).

Para a detecção destes pontos, foram adaptados dois algoritmos já presentes na versão anterior do CRSIDLab para a detecção dos pontos de SBP e DBP do sinal de ABP a cada batimento ([Silva, 2017](#); [Silva; Oliveira, 2020](#)). O primeiro algoritmo é baseado na detecção do PEAK a partir da posição do pico R do ECG e, em seguida, na detecção do NADIR, que é o ponto de mínimo entre o pico relacionado ao PEAK (originalmente relacionado ao SBP) naquele batimento e o próximo pico-R do ECG. Já o segundo algoritmo detecta o PEAK e o NADIR, simultaneamente, baseando-se na forma de onda do PPG. Definiu-se também a possibilidade de ajuste de um limiar, no sentido que acima deste limiar considera-se um PEAK, e abaixo se considera um NADIR, para que o usuário possa corrigir, de forma manual, cada ponto de PEAK e NADIR marcado ao longo do sinal por um círculo e um asterisco respectivamente, caso seja necessário ou desejado. Um exemplo desses pontos marcados são visualizados na [Figura 4.7](#).

Além disso, dada a relação entre os sinais de ECG e PPG, batimentos ectópicos no coração alteram a forma de onda do PPG e precisam ser identificados para que estratégias de tratamento sejam aplicadas no processamento do sinal fisiológico (Clifford, 2002). A versão já existente do CRSIDLab possui uma funcionalidade de marcação e desmarcação destes batimentos no sinal de ECG pelo usuário e havendo também a possibilidade de replicação da marcação dos pontos de SBP e DBP do sinal de SBP correspondentes ao batimento cardíaco. Uma vez que ao menos um batimento ectópico é marcado, o usuário possui algumas opções de tratá-lo, as quais serão detalhadas na aba seguinte. Para o sinal de PPG, replicou-se esta funcionalidade de marcação e desmarcação destes batimentos no sinal de ECG.

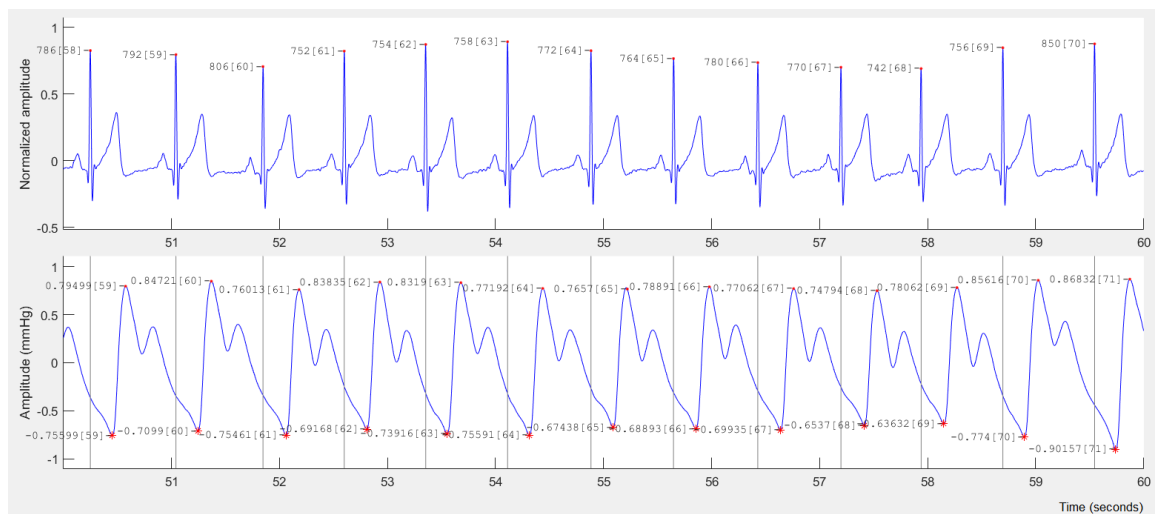


Figura 4.7 – Pontos de pico R do ECG e pontos PEAK e NADIR do PPG do sujeito s3 na posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

A partir da marcação dos pontos PEAK e NADIR, implementou-se a extração das séries temporais destes sinais, as quais indicam a distribuição dos dados de PEAK e NADIR ao longo do registro de PPG. Na Figura 4.8, observa-se a série temporal do PEAK no gráfico superior e a do NADIR no gráfico inferior.

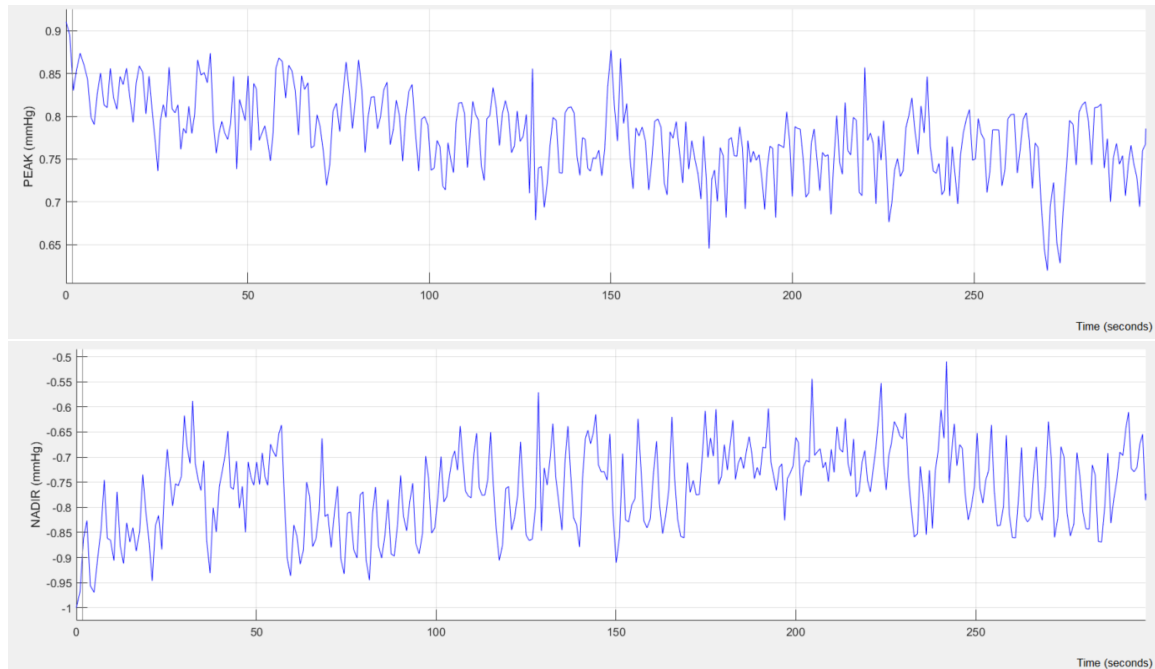


Figura 4.8 – Séries temporais do PEAK (gráfico superior) e NADIR (gráfico inferior) extraídas do sujeito s3 na posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

4.2.5 Subaba 2.4: *Treat Ectopics*

Para se proceder com o pré-processamento dos sinais de ECG, ABP e PPG, primeiramente, o usuário deve decidir qual procedimento adotar com os batimentos ectópicos marcados na sub-aba 2.3. A subaba 2.4 foi criada, utilizando a base com adaptações, do tratamento de ectópicos nos sinais de ECG e ABP da versão anterior da *toolbox*, na qual este tratamento era realizado na aba de *Align and Resample Data Set* originalmente. Entretanto, optou-se por criar uma aba exclusiva para somente tratar ectópicos e extrair novas variáveis provenientes dos sinais tratados, uma vez que, com a inserção do sinal de PPG, a antiga aba da versão anterior conteria muitas funcionalidades juntas e isso poderia ser confuso ao usuário.

Esse procedimento de tratamento de ectópicos é importante para que as variáveis iniciais extraídas do ECG (RRI), ABP (SBP e DBP) e do PPG (PEAK e NADIR) tenham a influência dos batimentos ectópicos tratada. Dentre as possibilidades oferecidas ao usuário para este tratamento, há a opção de removê-los, aplicar um método de interpolação cúbica baseado nas amostras vizinhas para as amostras de dados e de tempo ou não tratar esses batimentos. A primeira abordagem de tratamento é comumente aplicada quando há muitos batimentos ectópicos, enquanto a segunda abordagem é mais usual (Clifford, 2002; Clifford; Tarassenko, 2005). Antes de seguir com a extração dos demais sinais, o usuário deve escolher um dos métodos de tratamento, aplicá-lo para cada sinal de interesse e salvar as modificações realizadas.

Com os ectópicos tratados, implementou-se a possibilidade para o usuário de extração,

batimento-a-batimento das séries temporais destes sinais, as quais indicam a distribuição dos dados ao longo do registro de PPG, seguintes sinais: PPGa, PRV, MAP, ponto de referência do PPG (com duas opções para o usuário) para a obtenção do PTT e o próprio PTT.

Inicialmente, o PPGa pode ser extraído, a cada batimento, como a diferença entre o PEAK e o NADIR (Equação 4.2), extraídos na subaba 2.3.

$$PPGa(i) = PEAK(i) - PEAK(i) \quad (4.2)$$

A Figura 4.9 mostra um exemplo de série temporal do PPGa extraída do sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*.

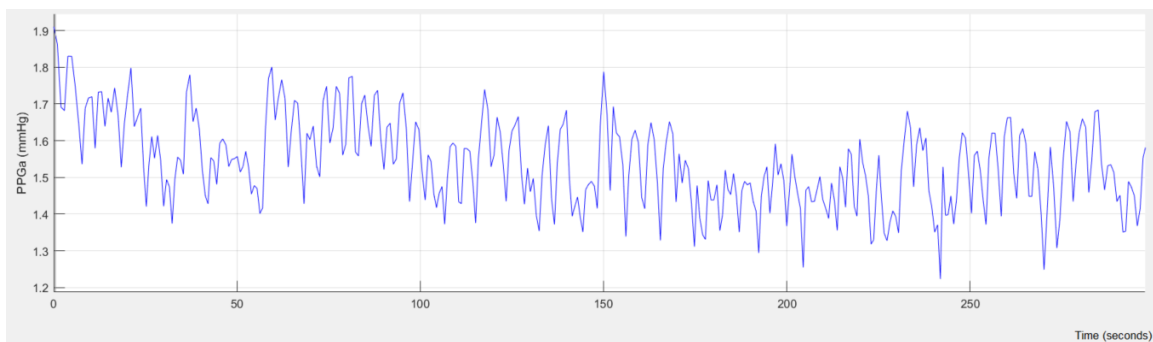


Figura 4.9 – Série temporal do PPGa extraída do sujeito s3 em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

Com os pontos PEAK e NADIR identificados na subaba 2.3, o sinal PRV, como detalhado em 2.1.6, pode ser obtido a partir do PPI entre pontos PEAK (denominado PRVp) ou pontos NADIR consecutivos (denominado PRVn). Nesta presente subaba, implementou-se a extração desse marcador com essas duas possibilidades a depender da escolha do usuário. Por meio da Figura 4.10, como exemplo, as séries temporais do PRVp e PRVn extraídas do sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset* são visualizadas.

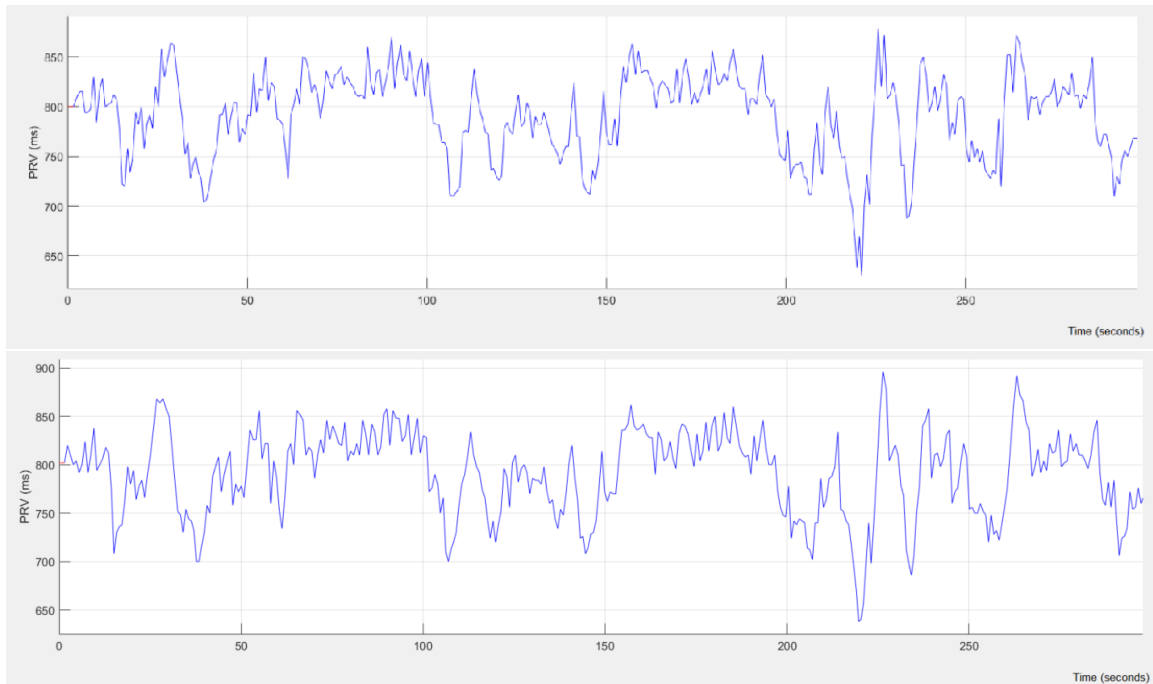


Figura 4.10 – Séries temporais do PRVp (gráfico superior) e PRVn (gráfico inferior) extraídas do sujeito s18 na posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

Caso o usuário esteja utilizando dados de ABP, após a detecção dos pontos SBP e DBP, implementou-se a extração da série temporal sinal de MAP, o qual é obtido de acordo com a Equação 2.1. Como a base de dados principal utilizada neste trabalho não possui dados de ABP, a fim de se testar e exemplificar a extração do MAP, uma outra base de dados, denominada *Cerebromicrovascular Disease in Elderly with Diabetes* do PhysioNet (Novak; Quispe, 2022), foi utilizada. Um exemplo da série temporal do MAP do sujeito s0314, da base de dados *Cerebromicrovascular Disease in Elderly with Diabetes*, extraída é visualizada na Figura 4.11.

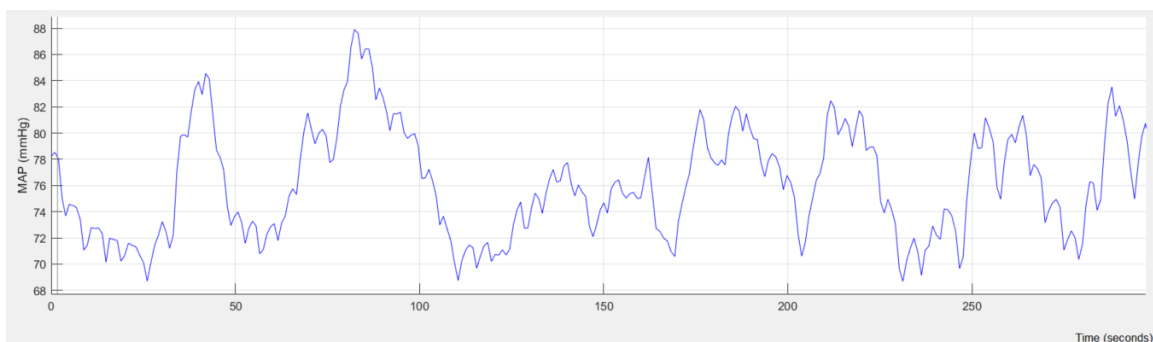


Figura 4.11 – Série temporal do MAP extraída do sujeito s0314 da base de dados *Cerebromicrovascular Disease in Elderly with Diabetes* (Novak; Quispe, 2022), em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

Além desses sinais tempo, antes da extração do sinal de PTT, é importante localizar o ponto de referência do PPG para que, em seguida, o intervalo de tempo entre o pico R do

ECG e esse ponto seja calculado ao longo iterativamente. Nesta subaba 2.4, com os pontos PEAK e NADIR anteriormente localizados e agora tratados, o usuário pode escolher pela localização de um desses pontos de referência.

Como detalhado na Subseção 2.1.5, os dois pontos de referência do PPG comumente utilizados para este propósito são: o ponto médio do PPGa (PPG_{MP}) e o pico da primeira derivada do PPG (PPG_{DP}). O programa só permite a extração de um desses pontos de referência e, caso seja desejado extrair o outro ponto, é necessário apagar o anteriormente extraído.

A fim de se obter PPG_{MP} , utilizou-se os pontos de PEAK e NADIR anteriormente extraídos para, por meio da Equação 4.3, identificar iterativamente o ponto médio de PPGa para cada i-ésimo ciclo do sinal de PPG.

$$PPG_{MP}(i) = PEAK(i) - \frac{[PEAK(i) + NADIR(i)]}{2} \quad (4.3)$$

Internamente, o CRSIDLab já salva um vetor com esses pontos ao longo do tempo. Entretanto, caso o usuário deseje visualizar a série temporal desses valores, é possível visualizá-la graficamente também. A Figura 4.12 mostra um trecho do sinal de PPG do sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, com os pontos PPG_{MP} identificados por um ponto vermelho.

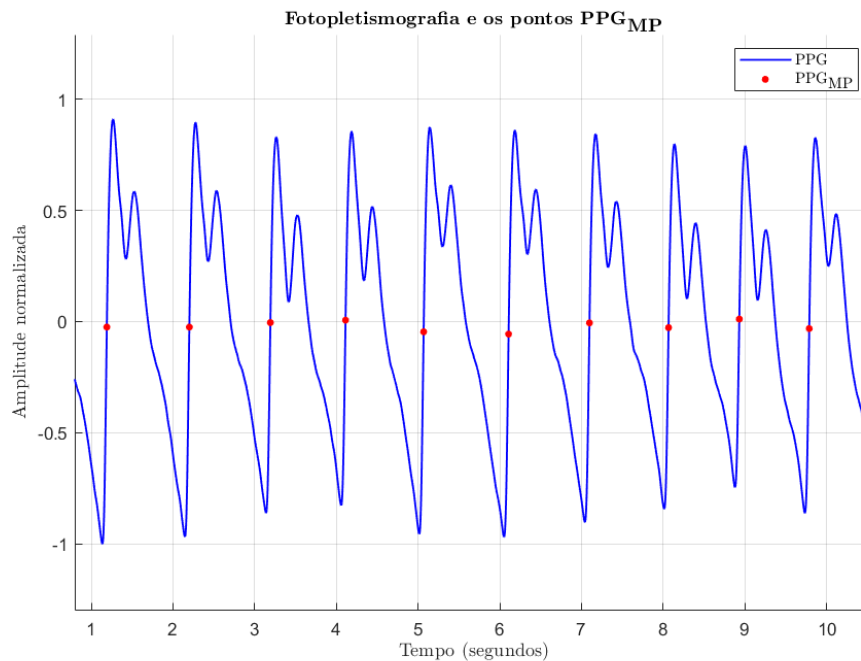


Figura 4.12 – Sinal de PPG do sujeito s3, em posição sentado em repouso, e os respectivos pontos PPG_{MP} . Fonte: Autor.

Caso se opte pela extração do outro ponto de referência do PPG, a extração, batimento-a-batimento, do ponto PPG_{DP} também foi implementada. De início, calculou-se a primeira

derivada do sinal de PPG por meio da função ***gradient()***, própria do MATLAB. Na sequência, por meio do mesmo algoritmo utilizado para detecção do SBP e do PEAK, como detalhado na Subseção 4.2.4, os picos da 1ª derivada foram identificados a partir do PEAK do sinal original de PPG. A Figura 4.13 mostra, no gráfico superior, um trecho do sinal de PPG do sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, na condição sentado em repouso. O gráfico inferior mostra a derivada deste trecho do PPG, com os picos (os pontos PPG_{DP}) identificados por um ponto vermelho.

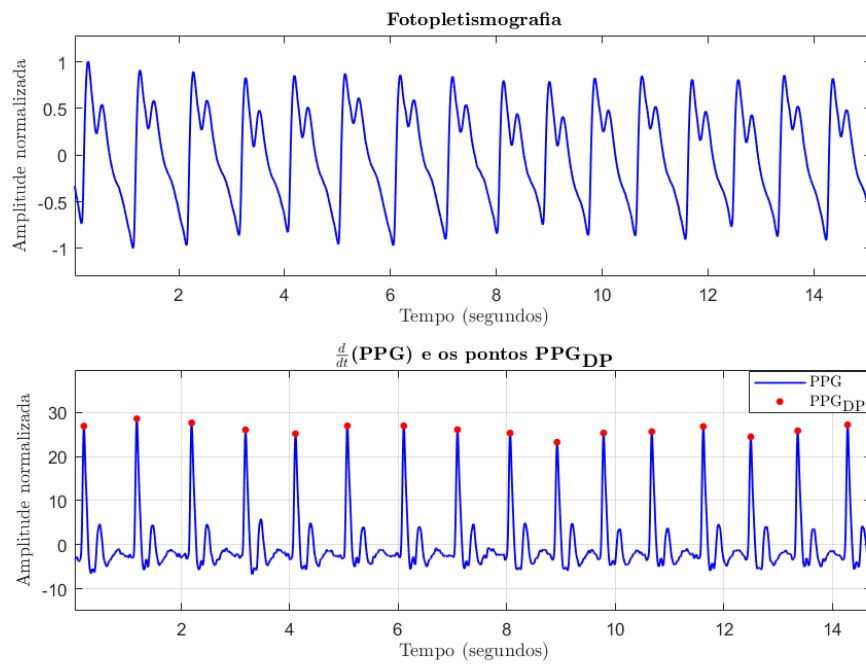


Figura 4.13 – Sinal de PPG do sujeito s3, em posição sentado em repouso, 1ª derivada deste sinal e os respectivos pontos PPG_{DP}. Fonte: Autor.

Com um desses pontos de referência localizado, a cada batimento, o usuário pode finalmente extrair a série temporal do sinal de PTT a cada i -ésimo ciclo. Com o pico R do sinal de ECG e o respectivo ponto de referência do PPG localizados anteriormente, a obtenção do PTT consiste em apenas calcular, a diferença temporal entre o pico R e o ponto de referência iterativamente, como evidencia a Equação 4.4. A Figura 4.14 mostra uma série temporal de um trecho do sinal de PPG do sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, na condição sentado em repouso.

$$PTT(i) = R_{PEAK}(i) - PPG_{REF}(i) \quad (4.4)$$

sendo $R_{PEAK}(i)$ o pico R e $PPG_{REF}(i)$ o ponto de referência.

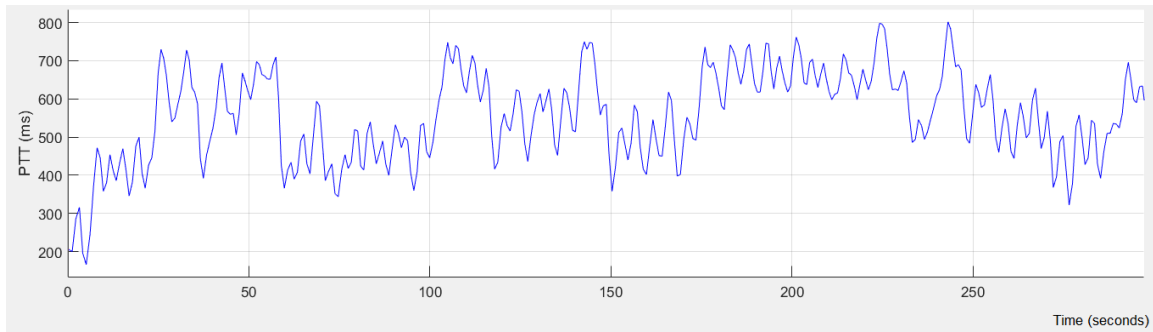


Figura 4.14 – Série temporal do PTT do sujeito s3, em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

4.2.6 Subaba 2.5: *Align and Resample Data Set*

Como explicitado na Subseção 4.2.5, o tratamento de ectópicos foi transferido para uma em separado. A subaba 2.5, em termos de funcionalidade, mantém a base da estrutura dessa subaba implementada na versão anterior do CRSIDLab, sendo utilizada reamostrar dados das séries temporais em um mesma referência de tempo.

O usuário pode aplicar e escolher a ordem do *detrend* polinomial às variáveis a fim de eliminar possíveis distorções, escolher o processo de reamostragem (linear, cúbica ou algoritmo de Berger), escolher os pontos de referência temporal inicial e final da reamostragem, escolher o método para preencher os dados de borda (*constant padding* ou *symetric extension*) e determinar a frequência de amostragem.

Como novidade, as variáveis extraídas a partir do PPG foram disponibilizadas para serem amostradas em combinações de variáveis ou sozinhas, a depender da escolha do usuário. Como exemplo, a interface com o sinal de PTT extraído e modificações realizadas é explicitada na Figura 4.15.

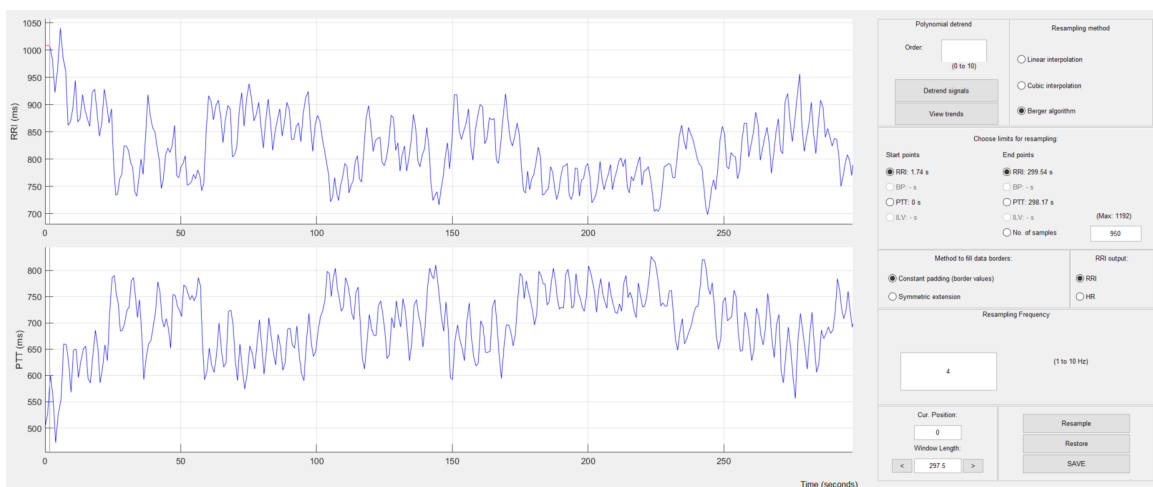


Figura 4.15 – Séries temporais de RRI e PTT e adaptações implementadas à subaba. Fonte: Autor.

Essa reamostragem é importante para que seja calculada a PSD de sinais e a modela-

gem de sistemas fisiológicos seja realizada por estarem reamostrados à mesma frequência e terem a mesma referência temporal.

4.2.7 Aba 3: *Analysis*

Na última aba do programa, manteve-se a estrutura da aba e subabas da versão anterior do programa e as subabas 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 e 3.5 foram apenas adaptadas para que seja possível calcular, das variáveis extraídas do PPG, as respectivas PSD e IR de sistemas com essas variáveis, em tempo invariante e variante, e a função de transferência de possíveis novos sistemas.

Na subada 3.1, a PSD e as áreas das bandas de frequência VLF, LF e HF podem ser extraídas utilizando os métodos de Fourier, de Welch ou o modelo AR. Como exemplo, a PSD e as respectivas áreas, em tempo invariante do PTT extraída para um sujeito é nas Figuras 4.16: e 4.17.

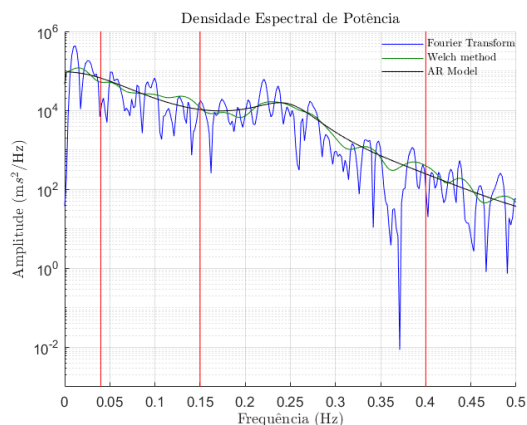


Figura 4.16 – PSD (sinal de PTT em tempo invariante), utilizando os métodos de Fourier, Welch e AR, do sujeito s3 em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

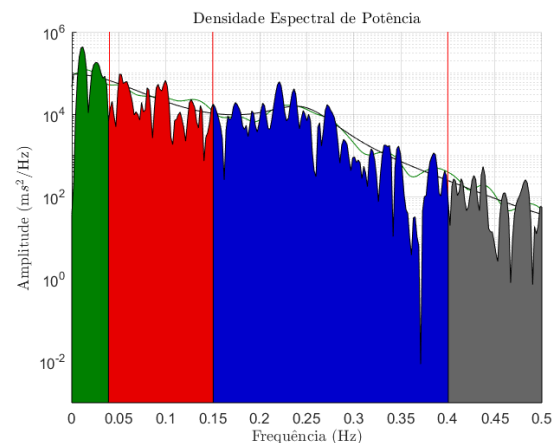


Figura 4.17 – Áreas da bandas de frequência do PSD (sinal de PTT em tempo invariante) utilizando o método de Fourier, do sujeito s3 em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

Na subaba de identificação de sistemas, 3.2, a estimação e validação do sistema pode utilizar o modelo autorregressivo, LBF ou o de Meixner. Como exemplo, para o sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, na condição sentado em repouso, a estimação e validação, utilizando o modelo LBF, do sistema com entrada RRI e saída PTT foram obtidas e são visualizadas na Figura 4.18. Para o mesmo sujeito nas mesmas condições posturais, a IR é mostrada na Figura 4.19.

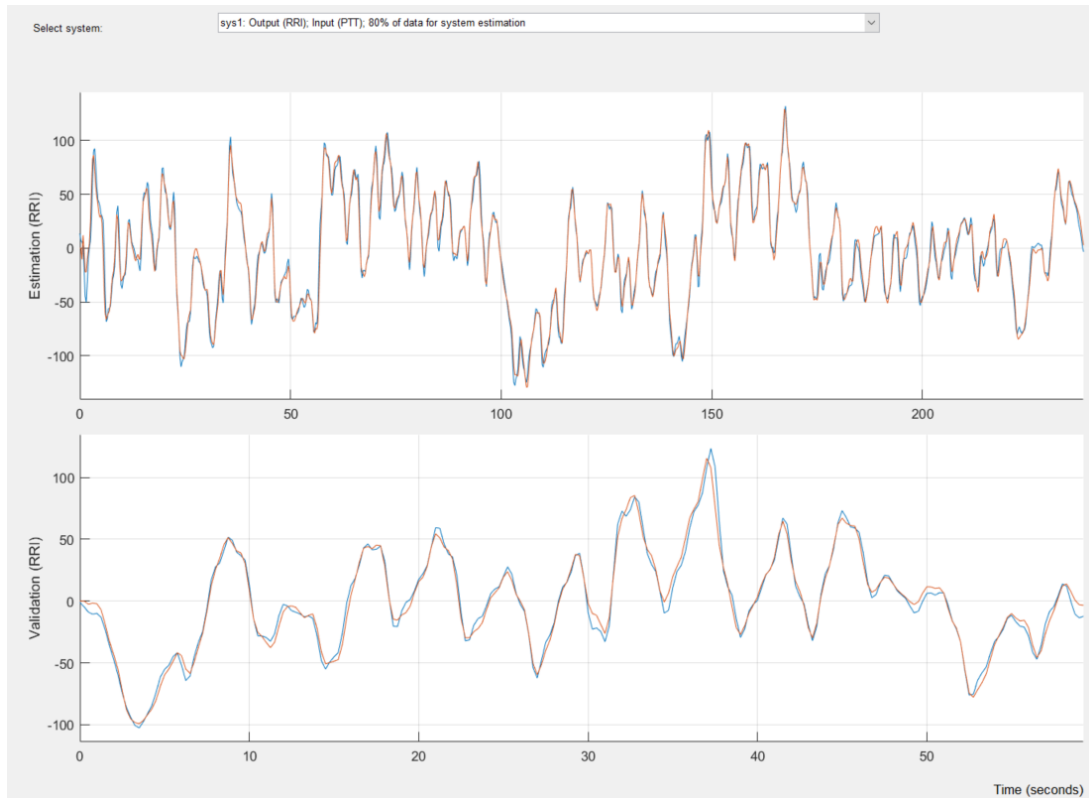


Figura 4.18 – Estimação e validação do sistema RRI→PTT em tempo invariante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.

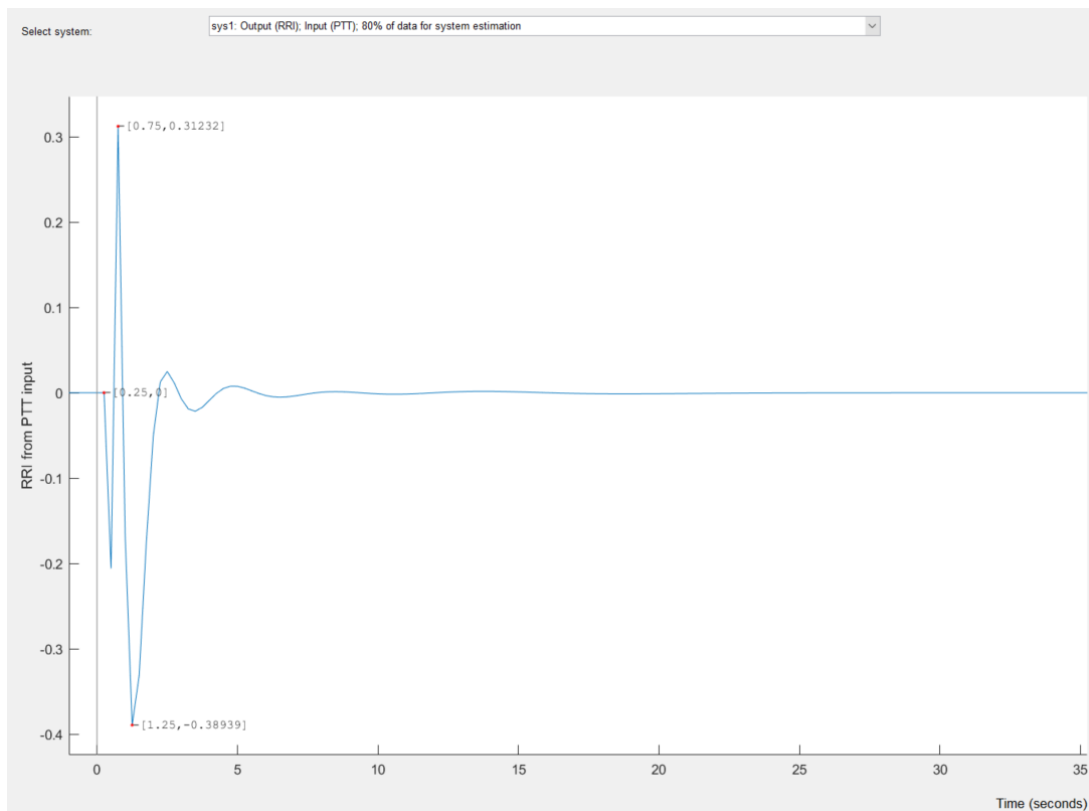


Figura 4.19 – Resposta ao impulso do sistema RRI→PTT em tempo invariante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.

Na subaba 3.3, como exemplo, utilizando o sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, na condição sentado em repouso, a PSD em tempo variante extraída é mostrada na Figura 4.20. As variações LF, HF e LF/HF desse mesmo sujeito nas mesmas condições posturais podem ser visualizadas nas Figuras 4.21 e 4.22.

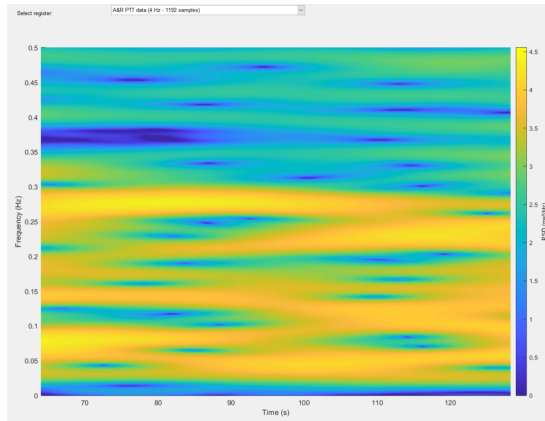


Figura 4.20 – PSD do sinal de PTT, em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.

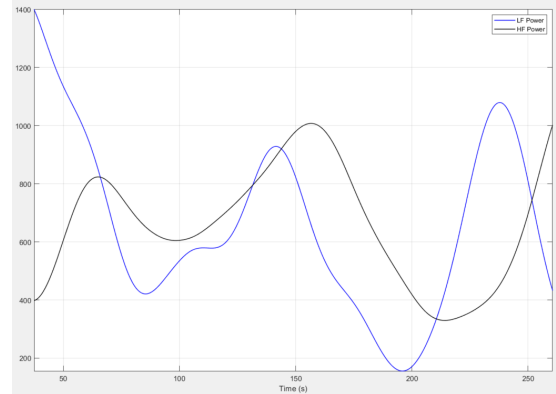


Figura 4.21 – Variações LF e HF do sinal de PTT, em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.

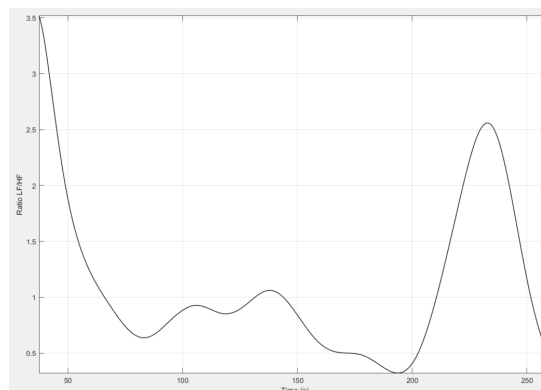


Figura 4.22 – Variação LF/HF do sinal de PTT, em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.

Na subaba 3.4, a fim de exemplificar as funcionalidades adaptadas para o sinal de PPG, com o uso do sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, na condição sentado em repouso, a estimação e validação do mesmo sistema RRI → PTT é evidenciada na Figura 4.23. A IR deste mesmo sujeito nas mesma condições de postura, ambas em tempo variante, são também mostradas na Figura 4.24.

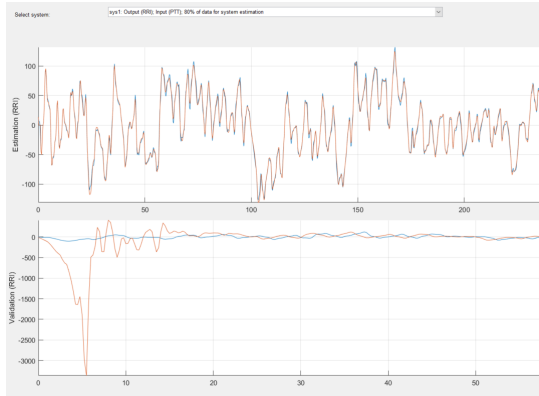


Figura 4.23 – Estimação e validação do sistema RRI→PTT em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.

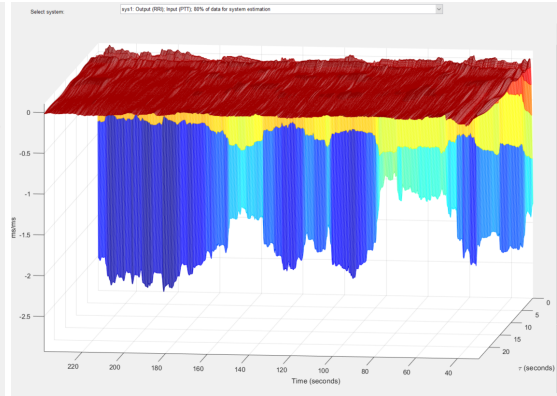


Figura 4.24 – Resposta ao impulso do sistema RRI→PTT em tempo variante, do sujeito s3 em posição sentado em repouso.

Na última subaba 3.5, o ganho, fase e valor de coerência, na banda de frequência de 0 a 0,5 Hz da TF do sistema RRI→PTT são obtidas, utilizando o sujeito s3, da base de dados *Pulse Transit Time PPG Dataset*, na condição sentado em repouso. A Figura mostra as áreas absolutas em LF e HF, com e sem o limiar de coerência, 4.25:

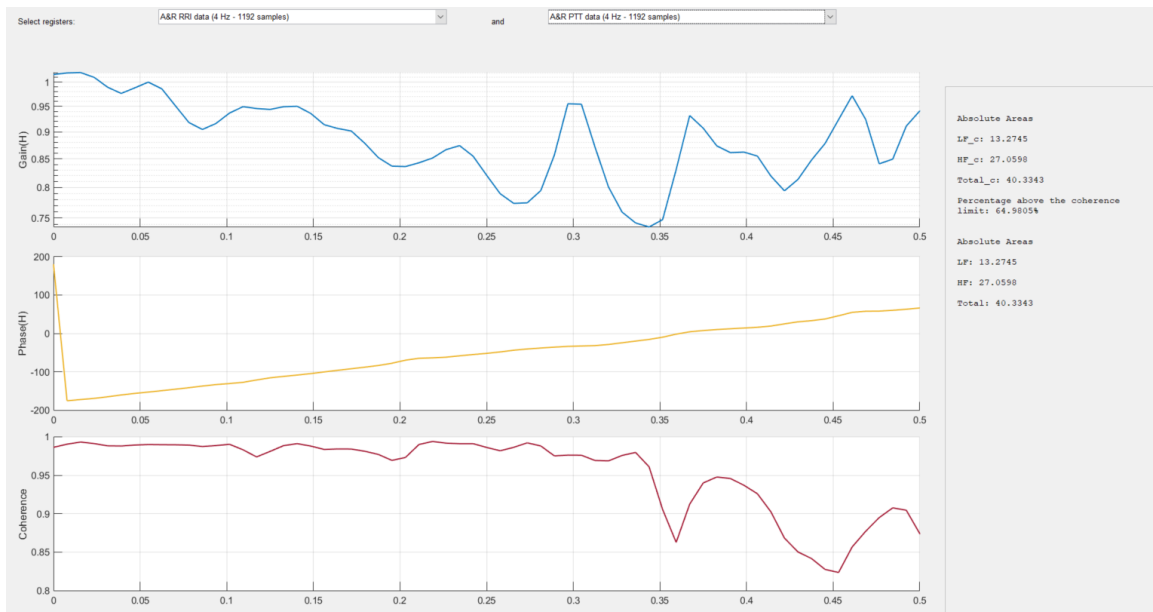


Figura 4.25 – Ganho, fase e valor de coerências da TF do sistema RRI→PTT do sujeito s3 em posição sentado em repouso. Fonte: Autor.

5 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE HRV E PRV

Com os novos módulos e funcionalidades desenvolvidas para o sinal de PPG, este capítulo tem por objetivo detalhar o procedimento padronizado de pré-processamento dos sinais de ECG e PPG dos sujeitos utilizados, descritos na Seção 4.1, para que estejam no formato e qualidade esperados para a análise. Além disso, visa-se descrever a abordagem utilizada na extração de índices espectrais e descritores temporais para a realização das respectivas análises comparativas entre o HRV e o PRV nos domínios da frequência e do tempo respectivamente e os métodos estatísticos de comparação utilizados.

5.1 Pré-processamento

5.1.1 Filtragem dos sinais de ECG e PPG

Em relação ao sinal ECG, é sabido que a existência de ruídos podem afetar a extração de variáveis a partir dos sinais de referência, não obstante a filtragem deste sinal é contextual e deve ser realizada apenas quando estritamente necessário, por exemplo, para o caso em que a presença do ruído induz uma ambiguidade no reconhecimento das partes do ECG (Nayak; Soni; Bansal, 2012).

Deste modo, na subaba 2.1, optou-se por aplicar os filtros digitais do CRSIDLab apenas quando havia clara ambiguidade na identificação das partes do ECG em decorrência de algum tipo de ruído. Em específico, utilizou-se, quando necessário, o filtro *notch* passa-bandas de 60 Hz quando detectado possíveis interferências de baixa frequência provavelmente provenientes da rede elétrica. Após a aplicação deste primeiro filtro, caso ainda houvesse a existência de ruídos de alta frequência, aplicou-se o filtro passa-baixas de 35 Hz para retirar o ruído muscular, como recomendado em (CARVALHO, 2001).

Já para o sinal de PPG, quando necessário, aplicou-se somente o novo filtro Chebyshev Tipo II de ordem 4 para retirar o ruído de alta frequência. Para todos os sujeitos utilizados, a aplicação deste filtro foi suficiente para retirar esse tipo de ruído. Adicionalmente, como descrito na Subseção 2.1.3, o sinal de PPG é comumente obtido invertido, então a nova funcionalidade de *flip* em amplitude quando necessário.

5.1.2 Extração das variáveis do ECG e PPG

Para extrair o HRV do sinal de RRI, na subaba 2.2, utilizou-se o algoritmo implementado por (Pan; Tompkins, 1985) para identificação dos picos R, o qual está disponível no

CRSIDLab. Já para a identificação do PEAK e do NADIR do PPG a cada ciclo de batimento, utilizou-se o algoritmo que detecta o PEAK a partir do pico R e, em seguida, detecta o NADIR a partir do PEAK imediatamente anterior, conforme detalhado na Subseção 4.2.4.

Com os picos R e os respectivos pontos PEAK e NADIR identificados, realizou-se uma inspeção visual a fim de garantir que os pontos foram marcados corretamente, detectar ectópicos, caso existam, e para garantir a correta correspondência de pontos entre os dois sinais.

5.1.3 Tratamento de ectópicos

Na subaba 2.3, a fim de evitar a diminuição do número de amostras do sinal, optou-se por utilizar o método da interpolação cúbica para tratar os batimentos ectópicos no sinal RRI obtido e, posteriormente, extrair o HRV, como sugerido em (Peltola, 2012). Em sequência, optou-se por extrair o PRV a partir do PPI obtido entre os picos do PPG. Observa-se, na interface do CRSIDLab, as séries temporais de um sujeito tratado. Por fim, identificou-se o ponto de referência do PPG_{DP} e se calculou a série temporal do PTT.

5.1.4 Alinhamento e reamostragem

Como descrito em 4.2.6, torna-se necessário reamostrar os sinais de RRI e PTT a uma mesma taxa para uma futura análise a nível de sistemas. Optou-se por utilizar o método de interpolação de Berger, visto que este produz o melhor resultados em relação à resolução espectral, suavidade de espectro e reprodução de picos (Berger *et al.*, 1986). Como F_s , escolheu-se 4 Hz, uma vez que a maior frequência cardíaca encontrada no sinal de RRI está em torno de 1,5 Hz, que respeita o critério de Nyquist ($F_s \geq 2F_{\text{máx}}$) e é uma taxa comumente utilizada em experimentos espectrais, pois permite calcular estimativas confiáveis entre DC e 1 Hz, banda de frequências na qual o SNA possui uma resposta significativa (Chen; Hu; Lin, 2018).

Com o intuito de garantir a estacionariedade dos sinais, ou seja, garantir que suas respectivas propriedades estatísticas (como a média, variância e autocovariância) não mudam ao longo do tempo, aplicou-se também um *detrend* polinomial de 5ª ordem, como realizado por (Jo, 2002).

Como referencial, definiu-se o início e o final do sinal de RRI. Deste modo, nos extremos dos sinais, para o tratamento de lacunas, partiu-se do pressuposto que os dados fora da borda possuem dados próximos ao de borda, optou-se utilizar por utilizar a opção de *Constant padding (border values)*, a qual repete os valores da primeira e da última amostra.

5.2 Análise dos sinais

5.2.1 Análise univariada: densidade espectral de potência

Nesta abordagem, define-se por análise univariada o envolvimento de apenas um sinal como objeto de estudo e análise, no caso, no domínio espectral (Oliveira *et al.*, 2019). Nesta etapa, a PSD dos sinais de RRI e PPI é calculada, de forma individualizada, a fim de se verificar as áreas por banda de frequência de interesse. O método de cálculo da PSD utilizado foi o de *Welch*.

Inicialmente, definiu-se a resolução de 2048 pontos para o cálculo da TDF, janelamento de *Hanning*, número de 256 amostras por segmento com uma taxa de sobreposição de 50% (128 amostras). O fato do número de pontos ser uma potência de 2 permite uma maior eficiência computacional (Semmlow, 2014). Optou-se pelo janelamento de *Hanning* pelo fato deste proporcionar uma estimativa espectral mais suavizada e, ao mesmo tempo, apresentar picos claramente delineados em bandas de baixa e alta frequências (Singh *et al.*, 2004).

Como proposição, os índices espectrais, ou áreas absolutas da PSD, dos sinais de RRI e PPI dos sujeitos em posição senta e em repouso serão extraídos. Em sequência, os resultados, em cada banda de frequência, serão comparados entre ambos a fim de analisar se há diferença significativa, baseando-se em critérios estatísticos descritos na Seção 2.3, entre os marcadores de HRV e PRV para a análise univariada no domínio da frequência, indicando ou não se o PRV pode ser ou não um substituto do HRV para análises de variabilidade.

5.2.2 Análise multivariada: resposta ao impulso invariante do sistema

Para análise multivariada, utilizou-se uma abordagem a nível de sistema para o estudo das variabilidades e gerar informações não apenas a respeito das oscilações das variáveis de forma individualizada, mas também de um mecanismo neural regulatório ou sistema responsável pela geração destas oscilações (Oliveira *et al.*, 2019). Como modelo de análise, montou-se o sistema com entrada PTT e saída RRI.

Em (Khoo; Wang; Chalacheva, 2011; Khoo; Chalacheva, 2016), há a proposição de um novo marcador da função autonômica, BRS_{PTT} , baseado em um sistema como saída RRI e entrada PTT. Além disso, os resultados evidenciaram que, principalmente na posição supina, há uma forte correlação entre o novo marcador de sensibilidade do barorreflexo e o marcador clássico obtido a partir do sinal de SBP, BRS_{SBP} . Deste modo, utilizou-se PTT como um substituto do ABP neste sistema que estima a sensibilidade do barorreflexo.

Para a estimação da RI do modelo, adotou-se o modelo LBF com polinômios de ordem $n_{b1} = 1$ e $n_{b2} = 12$ e atrasos $n_{k1} = -8$ e $n_{k2} = 8$ a fim de se impor limites de causalidade, como sugerido em (Jo, 2002). Dividiu-se 80% (240 segundos) das amostras do dado para estimação e 20% (60 segundos) para a validação. Adicionalmente, a fim de evitar aliasing,

utilizou-se um filtro de Kaiser (passa-baixas) com $F_s = 0,5$ Hz, visto que os sinais de interesse estão contidos na faixa de frequência abaixo de 0,4 Hz (Jo, 2002; Silva, 2017).

Como proposição deste trabalho, será estimada a RI dos sujeitos em posição sentada e em repouso e, a fim de realizar uma análise comparativa entre o HRV e PRV, os descritores compactos do SNA serão extraídos para os dois sistemas, ambos com entrada PTT e saídas RRI para um e PPI para o outro. Esta análise visa verificar se há diferença significativa entre estes descritores destes dois sistemas, os quais variam apenas a entrada, o que pode indicar se o PRV pode ser ou não um substituto do HRV para este caso.

5.2.3 Análise de coerência: função de resposta em frequência do sistema

Como última análise, dada a entrada e a saídas dos dois sistemas, obteve-se a FRF para cada um. O janelamento de *Hanning* será utilizado e serão calculadas as áreas das bandas de LF e HF desconsiderando e considerando um limiar de coerência de 0,5.

Como proposição, essas áreas de ganho da FRF nas bandas LF e HF serão calculadas para, comparativamente, verificar se há diferenças significativas para o caso em que a saída do sistema varia entre os sinais de RRI e PPI. Novamente, esta comparação visa investigar se o PRV pode ser ou não um substituto do HRV para estudos de variabilidade.

5.2.4 Análise estatística

A fim de, por meio de métricas estatísticas, comparar os índices espectrais, descritores compactos e áreas de ganho da FRF obtidos para as análises univariada, multivariada e de coerência entre dos marcadores do HRV e PRV, aplicaram-se os testes de *Bland-Altman* e o teste *One-way ANOVA* a fim de se verificar diferença estatística significativa entre os resultados.

De início, verificou-se a normalidade da distribuição das amostras por meio do teste de *Shapiro-Wilk*, que é um teste relativamente robusto para poucas amostras (Mendes; Pala, 2003). Se a distribuição das amostras fosse normal, o teste *ANOVA* foi diretamente aplicado. Caso contrário, aplicou-se uma transformação logarítmica em base 10 a fim de normalizar dos dados, como indicado em (Keene, 1995). Em último caso, caso a amostra não apresentasse distribuição normal pelas aplicações do teste de *Shapiro-Wilk* e da transformação logarítmica, utilizou-se o teste *ANOVA On Ranks*, que se baseia no mesmo princípio do *One-Way ANOVA* e, por ser não-paramétrico, pode ser aplicado para distribuições não-normais.

Como detalhado na Seção 2.3, a análise de variância retorna um valor-p que indica, quando valor-p < 0,05, diferença significativa entre os conjuntos de dados. Para a análise em questão, esse valor vai mensurar o nível de diferença estatística para os resultados obtidos do mesmo tipo de análise para o HRV e o PRV. Para realizar essa análise, utilizou-se o *software Sigma Plot*.

Complementarmente, com o intuito de melhor observar a diferença comparativa entre pares de amostras de PRV e de HRV (com grandezas normalizadas pela transformação logarítmica na base 10) com a média destes mesmos pares, construiu-se o gráfico de *Bland-Altman*. Inicialmente, a fim de obter a média e o desvio padrão dessa diferença, realizou-se um teste T de uma amostra. Em seguida, traçaram-se linhas horizontais da média, linhas horizontais dos LOAs, bem como seus respectivos ICs superior e inferior. Esta análise foi realizada no *software IBM SPSS Statistics*.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após todo o pré-processamento e análises realizadas, este capítulo evidencia os resultados obtidos e a interpretação fisiológica gerados por meio de marcadores estatísticos. O enfoque está direcionado para a comparação entre os marcadores do HRV e PRV e se estes possuem diferenças significativas, especificamente na posição sentada em repouso, para indicar uma possível substituição do HRV pelo PRV como índice de variabilidade da atividade autonômica.

Como padrão, a linha preta tracejada com pontos representa a linha de equivalência em (0,0), as linhas pretas pontilhadas representam os LOAs superior e inferior, a região entre a linha azul representa o IC do LOA superior, a linha vermelha representa o IC da média e a linha laranjada representa o IC do LOA inferior. A demarcação dos LOAs, da média e de seus respectivos ICs utilizada nos gráficos de Bland-Altman dos resultados é exemplificada na Figura 6.1, a fim de se entender o padrão utilizado.

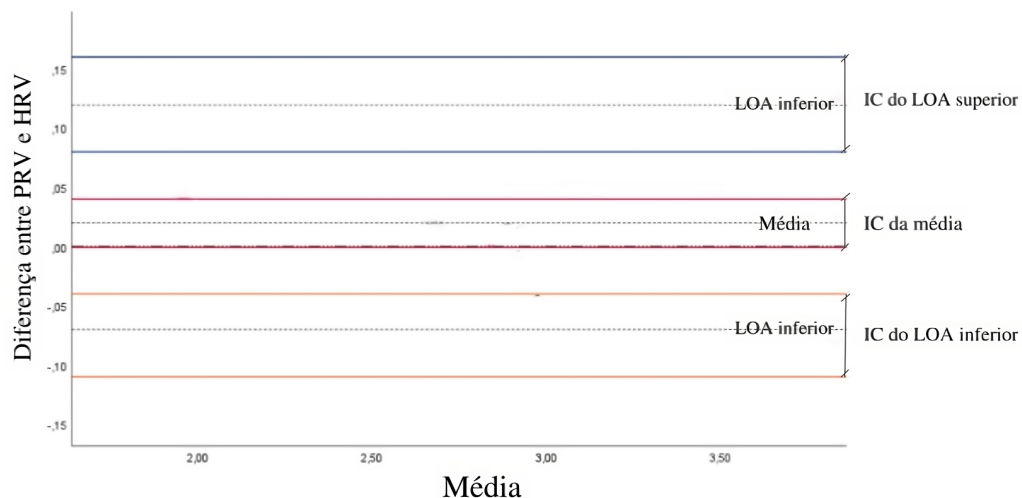


Figura 6.1 – Gráfico de Bland-Altman arbitrário com os LOAs superior e inferior, média e seus respectivos ICs.

6.1 Análise univariada

Os índices espectrais, explicitados no formato **média** \pm **SD** na Tabela 6.1, foram obtidos conforme detalhado na Subseção 5.2.1.

Tabela 6.1 – Índices espectrais de HRV e PRV aplicando o teste *One-Way ANOVA*. Observação: os asteriscos (*) indicam que os valores foram normalizados em uma transformação \log_{10} .

Método	Índice Espectral	Marcador		Valor-p
		HRV	PRV	
Welch	LF* ¹	3,004 \pm 0,370	3,026 \pm 0,377	0,744
	HF	2,400 \pm 0,528	2,667 \pm 0,601	0,178
	LF/HF*	0,604 \pm 0,357	0,359 \pm 0,378	0,061

A partir da aplicação do teste *One-Way ANOVA*, observa-se, na Tabela 6.1, que não houve diferença estatisticamente significativa entre os índices espectrais obtidos, na posição sentada em repouso, a partir do HRV e do PRV para nenhuma das áreas LF, HF e da razão LF/HF. Especificamente, os valores-p para LF e HF foram relativamente distantes do limiar de diferença estatística (valor-p < 0,05). Por outro lado, a razão LF/HF foi comparativamente mais próxima deste limiar apesar de ainda não o atingir.

Em termos fisiológicos, a área HF é relacionada como um indicador da modulação vagal de HRV, visto que estímulos simpáticos são substancialmente atenuados em frequências acima de 0,15 Hz. Na área LF, há controvérsias se esta representa somente a atividade simpática ou uma combinação entre as atividades simpática e vagal. Já para a razão LF/HF é utilizada como um índice de “equilíbrio simpatovagal”, sendo o aumento deste valor um indicativo do aumento da atividade simpática e vice-versa (Jo *et al.*, 2003).

Os gráficos de Bland-Altman, com a diferença comparativa entre os valores de LF, HF e LF/HF de HRV e PRV, são explicitados nas Figuras 6.2, 6.3 e 6.4 respectivamente.

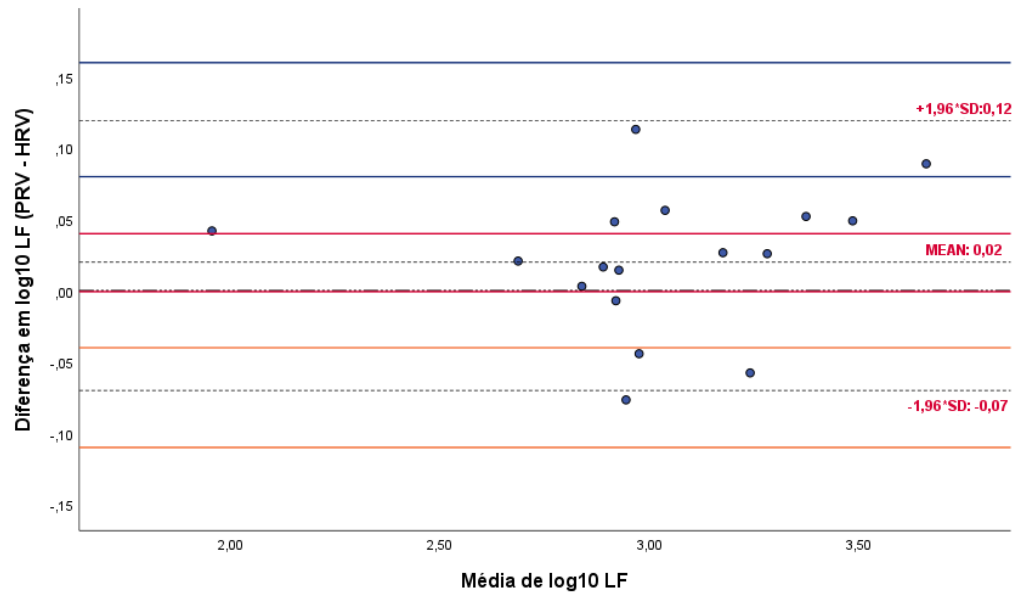


Figura 6.2 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF HRV})$ obtidos a partir da PSD ao longo da média de cada par destas variáveis.

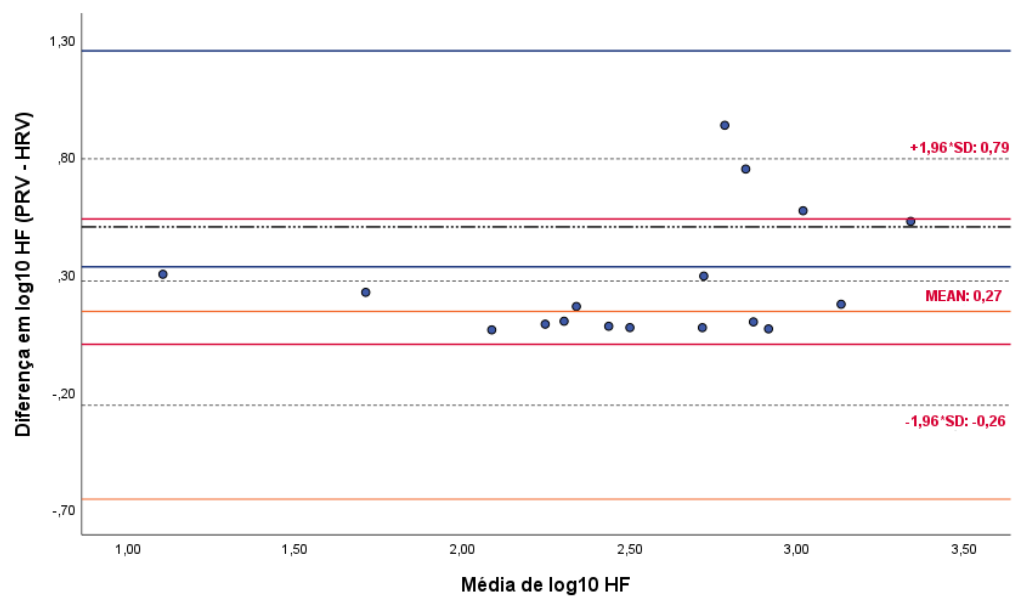


Figura 6.3 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{HF PRV})$ e $\log_{10}(\text{HF HRV})$ obtidos a partir da PSD ao longo da média de cada par destas variáveis.

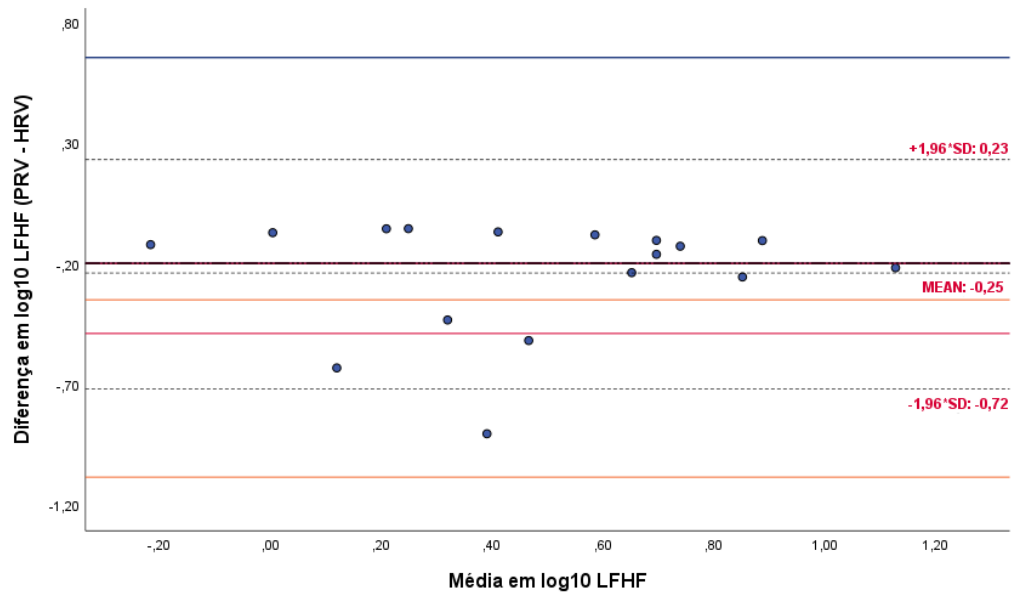


Figura 6.4 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF}/\text{HF PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF}/\text{HF HRV})$ obtidos a partir da PSD ao longo da média de cada par destas variáveis.

A partir das Figuras 6.2, 6.3 e 6.4, pode-se observar que, para os três índices espectrais, a linha de equivalência, a qual indicaria uma hipótese inicial de que não há discrepância entre os índices obtidos a partir do PRV e do HRV, está localizada no IC da média. Esse fato é um indicativo que o viés do respectivo índice obtido a partir do PRV e do HRV não é considerável e, deste modo, as diferenças entre os índices obtidos por PRV e HRV estão todas localizadas nas regiões do LOA inferior e superior, que são os limiares de diferença aceitáveis (Bunce, 2009; Giavarina, 2015).

A distribuição das amostras evidencia que não há relação entre o nível de discrepância da diferenças das amostras e o nível de medição, visto que a variabilidade destas diferenças não aumenta com o aumento da média do $\log_{10}\text{LF}$, mas sim se distribui para cima e para baixo da linha de média. Deste modo, para este caso, os LOAs são válidos (Bunce, 2009).

6.2 Análise multivariada

Como detalhado na Subseção 5.2.2, os descritores compactos do SNA foram obtidos e explicitados, na Tabela 6.2, com formato **média** \pm **SD**.

Tabela 6.2 – Descritores compactos do SNA do sistema de saída RRI e entradas HRV ou PRV, aplicando o teste *One-Way ANOVA*.

Entrada	Descritor Compacto	Saída		Valor-p
		HRV	PRV	
PTT	IRM	0,574 \pm 0,206	0,484 \pm 0,243	0,254
	LF DG*	-0,039 \pm 0,099	-0,039 \pm 0,100	0,593
	HF DG*	-0,105 \pm 0,098	-0,130 \pm 0,126	0,850

Os resultados obtidos a partir da aplicação do teste *One-Way ANOVA*, na Tabela 6.2, evidenciam que não houve diferença estatística significativa entre os descritores compactos obtidos pela RI dos sistemas fisiológicos com entrada PTT e saída variando entre HRV e PRV, para o caso da posição sentada em repouso. Os descritores IRM, LF DG e HF DG obtidos se mostraram bastantes distantes do limiar valor-p $< 0,05$.

Fisiologicamente, os descritores obtidos a partir da RI se mostraram promissores como indicadores da função autonômica e, comparativamente, mais sensíveis que descritores univariados de HRV. Adicionalmente, o aumento do ganho IRM do barorreflexo, no caso representado alternativamente pelo BRS_{PTT} , indica um aumento da atividade vagal. Já o DG LF indica uma disfunção do barorreflexo (Oliveira *et al.*, 2019).

Os gráficos de Bland-Altman, com a diferença comparativa entre os valores de IRM, LF DG e HF DG dos sistemas, com entrada PTT e saída RRI ou PPI, são mostrados nas Figuras 6.5, 6.6 e 6.7 respectivamente.

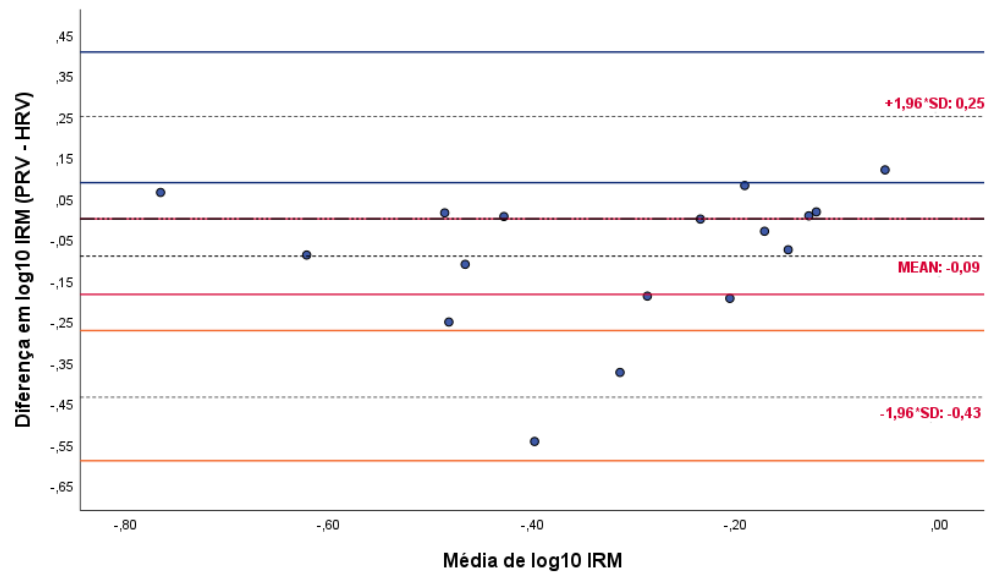


Figura 6.5 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores \log_{10} (IRM PRV) e \log_{10} (IRM HRV) obtidos a partir da RI ao longo da média de cada par destas variáveis.

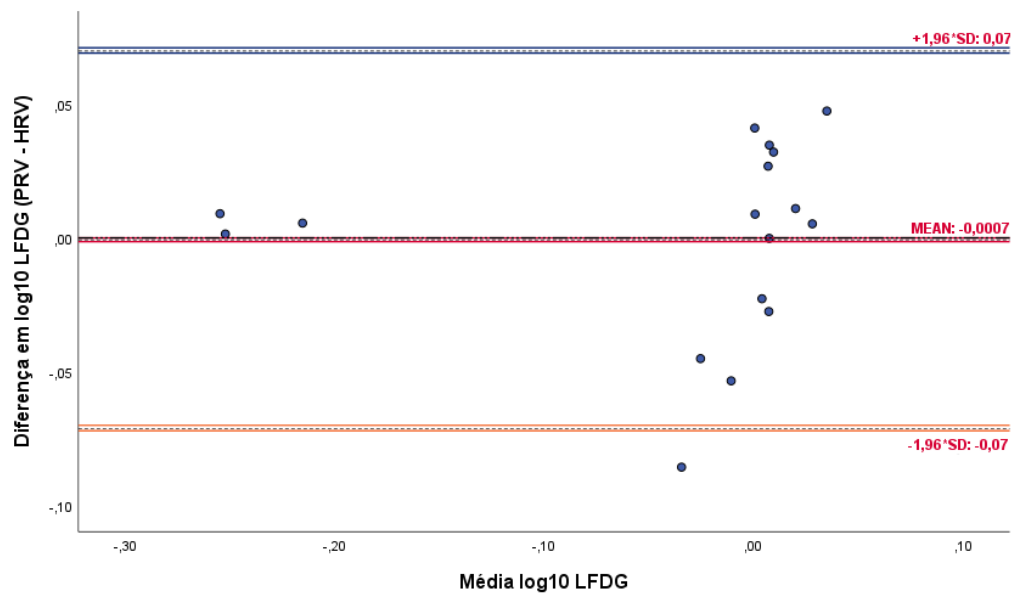


Figura 6.6 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores \log_{10} (LF DG PRV) e \log_{10} (LF DG HRV) obtidos a partir da RI ao longo da média de cada par destas variáveis.

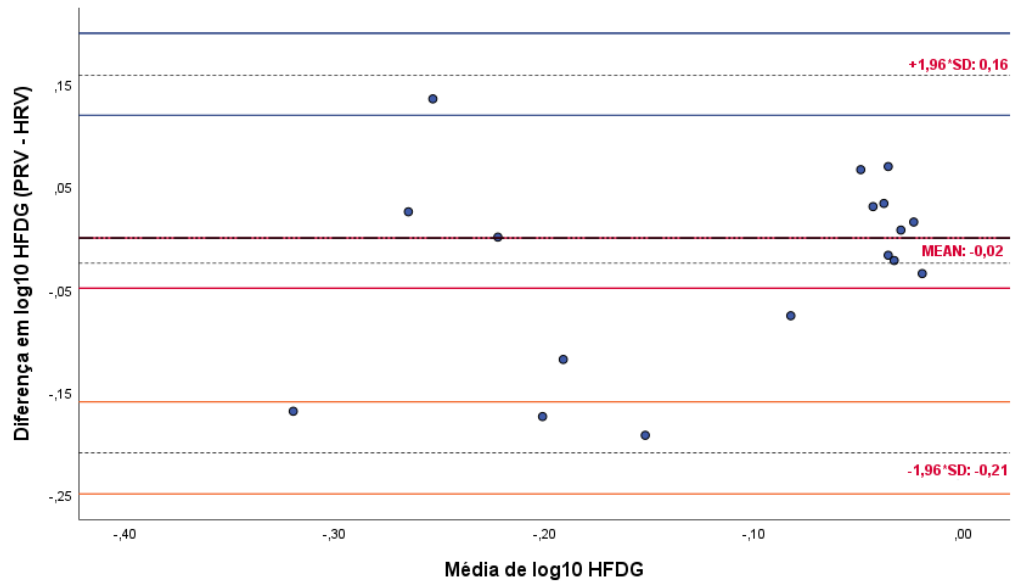


Figura 6.7 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{HF DG PRV})$ e $\log_{10}(\text{HF DG HRV})$ obtidos a partir da RI ao longo da média de cada par destas variáveis.

Nas Figuras 6.5 e 6.7, observa-se que, para os descritores compactos IRM e HF DG, a linha de equivalência está localizada aproximadamente no limiar superior do IC da média, o que indica um viés aceitável e pouco significativo. Já para o descritor LF DG, na Figura 6.6, essa linha está ligeiramente acima do IC da média e indica um viés significativo.

Em relação a distribuição das amostras, para o IRM e HF DG, estas se distribuem para cima e para baixo da linha de média e é evidente que não há relação entre o nível de discrepância da diferenças das amostras e o respectiva média, uma vez que a variabilidade destas diferenças não aumenta com o aumento da média do \log_{10} . Diante disso, os LOAs são válidos para esse caso e as diferenças entre os índices obtidos por PRV e HRV estão dentre dos limiares de diferença aceitáveis.

De encontro, para o LF DG, nota-se que a variabilidade das diferenças das amostras aumentam com o aumento da média. Assim sendo, os LOAs inferior e superior são claramente muito largos em pequenas diferenças entre os descritores obtidos pelos sistemas com PPI e RRI. Apesar disso, apenas uma amostra se localiza fora do LOA e do IC inferior e a maioria das amostras se concentram dentro da região delimitada pelos limiares de diferença.

6.3 Análise de coerência

Novamente, as áreas de ganho da FRF foram obtidas a partir do detalhamento descrito na Subseção 5.2.3. Na tabela 6.3, os resultados obtidos estão na forma **média ± SD**.

Tabela 6.3 – Áreas de ganho da FRF (com e sem o limiar de coerência) da função de transferência do sistema, aplicando o teste *One-Way ANOVA*. Observação: o subscrito c indica que se leva em consideração o limiar de coerência de 0,5.

Entrada	Área de Ganho da FRF	Saída		Valor-p
		HRV	PRV	
PTT	LF _c * ²	1,079 ± 0,098	1,079 ± 0,098	0,904
	HF _c *	1,342 ± 0,154	1,228 ± 0,258	0,209
	LF*	1,079 ± 0,098	1,091 ± 0,111	0,744
	HF*	1,367 ± 0,109	1,412 ± 0,115	0,102

Como pode ser visualizado na Tabela 6.3, após a aplicação do teste *One-Way ANOVA*, novamente não houve diferença estatisticamente significativas entre as áreas de ganho da FRF (considerando e desconsiderando o limiar de coerência de 0,5) dos sistemas definidos na análise multivariada.

Em uma abordagem a nível de sistemas, o estudo da função de transferência se mostra uma abordagem poderosa em torno do estudo do comportamento do sistema não somente por evidenciar as características de ganho e de fase, mas também por permitir o cálculo de uma medida de confiança dos resultados, a coerência. Nas bandas LF e HF, o valor de coerência é um indicativo do comportamento do sistema e da confiabilidade dos resultados obtidos (Berger *et al.*, 1986).

Os gráficos de Bland-Altman, com a diferença comparativa entre os valores de LF_c e HF_c das áreas de ganho da FRF dos sistemas, com entrada PTT e saída RRI ou PPI, são visualizados nas Figuras 6.8, 6.9 respectivamente.

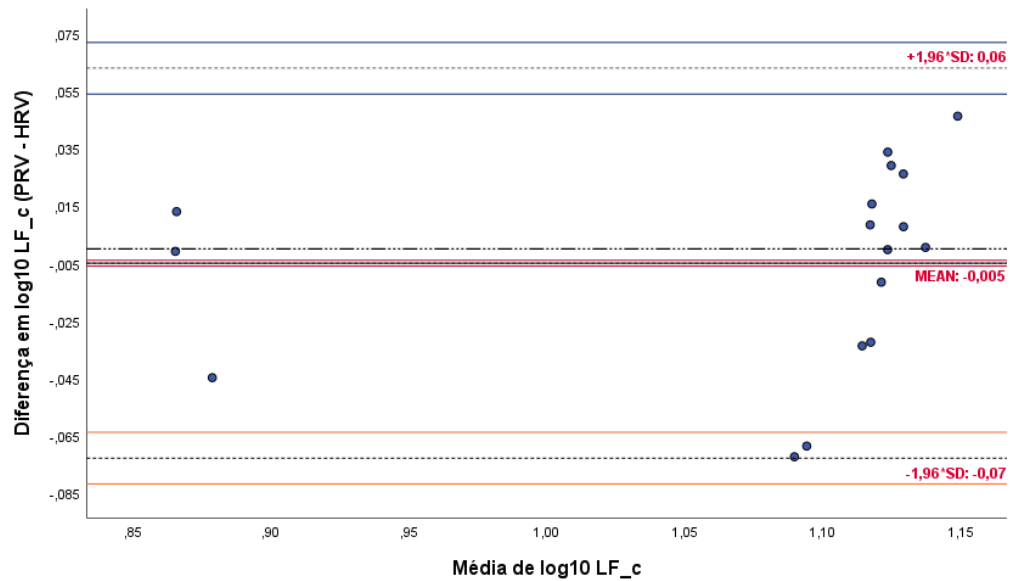


Figura 6.8 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF}_c \text{ PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF}_c \text{ HRV})$ obtidos a partir da FRF (com limia de coerência 0,5) ao longo da média de cada par destas variáveis.

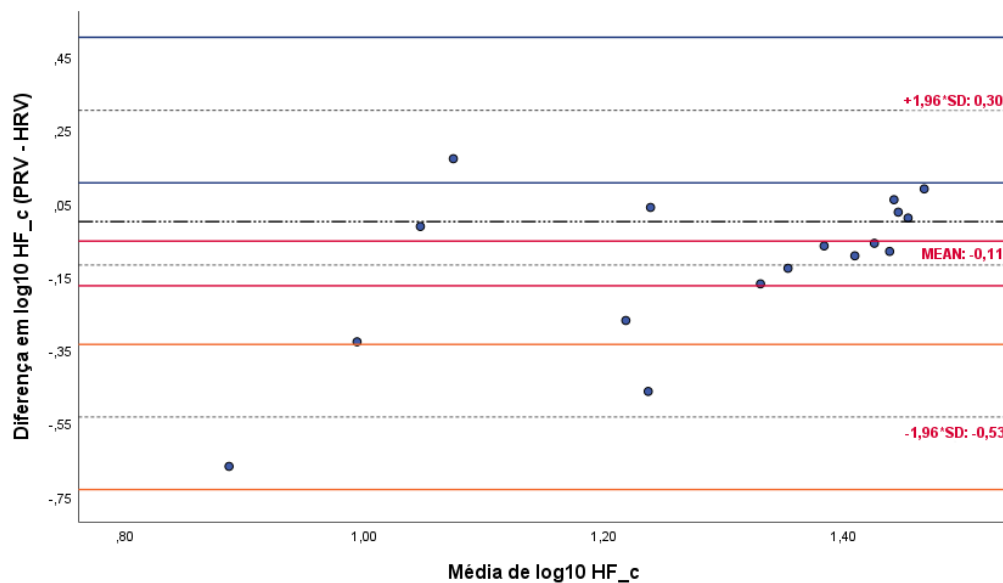


Figura 6.9 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{HF}_c \text{ PRV})$ e $\log_{10}(\text{HF}_c \text{ HRV})$ obtidos a partir da FRF (com limiar de coerência 0,5) ao longo da média de cada par destas variáveis.

Considerando o limiar de coerência de 0,5, observa-se, nas Figuras 6.8 e 6.9, que há um viés considerável entre as diferenças das amostras, já que a linha de equivalência não está dentro do IC da média.

Em LF_c (Figura 6.8), é notório o aumento da variabilidade das diferenças com o aumento da média, além do fato destes valores serem, principalmente, valores maiores de

média. Assim sendo, é difícil precisar se os LOAs são completamente adequados para o índice em questão. Não obstante, todas as amostras se localizam dentro dos LOAs superior e inferior e, portanto, as diferenças entre as áreas de ganho obtidas por PRV e HRV estão localizadas dentro dos limiares de diferença aceitáveis.

Por outro lado, na Figura 6.9, pode-se verificar que a variabilidade das diferenças diminui com o aumento da média e grande parte das amostras serem valores maiores de média. Diante disso, os LOAs inferior e superior são muito largos para essa distribuição. Apesar desse fato, apenas uma amostra está localizada fora do LOA inferior, mas ainda dentro do seu IC, e as demais amostras estão inseridas dentro dos limiares de diferença delimitados.

Já desconsiderando o limiar de coerência, os gráficos de Bland-Altman, com a diferença comparativa entre os valores de LF, HF das áreas de ganho da FRF dos sistemas, com entrada PTT e saída RRI ou PPI, são mostrados nas Figuras 6.10, 6.11 respectivamente.

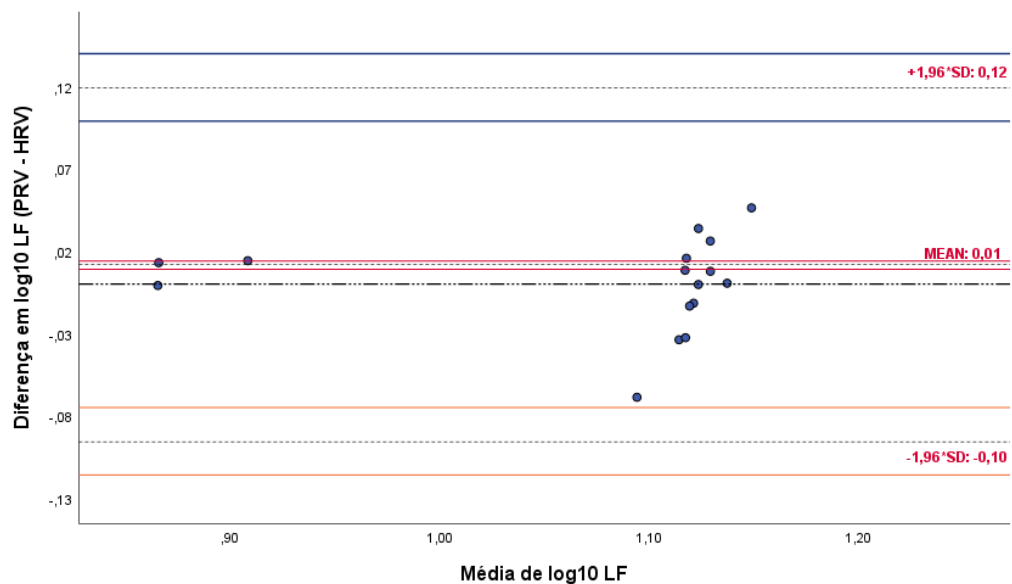


Figura 6.10 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{LF PRV})$ e $\log_{10}(\text{LF HRV})$ obtidos a partir da FRF (sem limiar de coerência) ao longo da média de cada par destas variáveis.

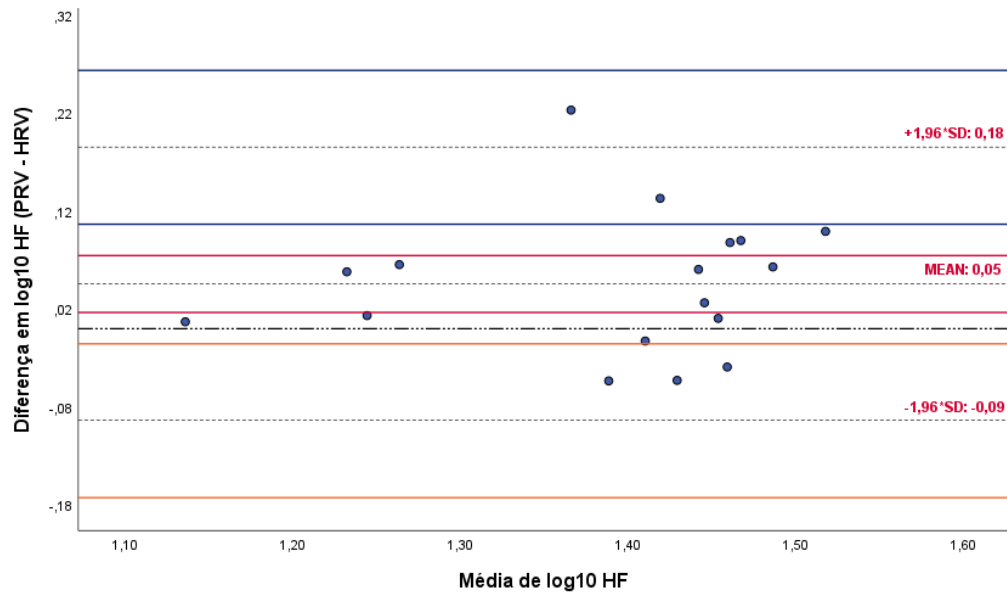


Figura 6.11 – Gráfico de *Bland-Altman* da distribuição da diferença entre os valores $\log_{10}(\text{HF PRV})$ e $\log_{10}(\text{HF HRV})$ obtidos a partir da FRF (sem limiar de coerência) ao longo da média de cada par destas variáveis.

Desconsiderando o limiar de coerência, a partir das Figuras 6.10 e 6.11, as linhas de equivalência estão fora do IC. Visualiza-se também o aumento da variabilidade das diferenças com o aumento da média para as áreas de ganho LF e HF. Diante disso, os LOAs superior e inferior são muito largos para valores de média pequenos. Para LF, todas as amostras estão inseridas dentro dos LOAs inferior e superior e, para HF, apenas uma amostra está localizada fora do LOA superior (mas dentro do IC). Por conseguinte, as diferenças dessas áreas de ganho obtidas por PRV e HRV estão dentro dos limites de diferença aceitáveis.

7 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi detalhado os novos módulos de pré-processamento e análise, incorporados à *toolbox* CRSIDLab, do sinal fisiológico PPG, outros sinais extraídos a partir de componentes deste sinal (amplitude, pico, vale, PPI), sinal extraído a partir do intervalo de tempo entre o pico R do ECG e um determinado ponto do PPG (PTT) e um outros sinal fisiológico não relacionado ao PPG, mas sim à ABP (MAP). Além desses novos módulos, descreveu-se o processo de adaptação dos módulos pré-existent, os quais foram adaptados para a utilização dos novos sinais obtidos.

Como forma de realizar uma análise comparativa entre HRV e PRV de uma base de dados real, utilizou-se estes novos módulos criados e adaptados para realizar o pré-processamento, análises espectral, temporal da IR e das áreas de ganho da FRF. Com os índices e descritos obtidos por estes processos, realizou-se uma análise estatística comparativa a fim de mensurar se há diferença significativa entre os resultados obtidos quando se utilizou o sinal de RRI ou de PPI, os quais representam HRV e PRV respectivamente.

Em outras palavras, este estudo comparativo visou verificar, como amplamente investigado na literatura, se o PRV pode ser utilizado como um substituto do HRV em estudos de variabilidade e regulação autonômica. Nos moldes deste estudo, com sujeitos em posição sentada e em repouso, o teste ANOVA para as análises univariadas, multivariadas e de coerência não apresentou valor- $p < 0,05$, que é o limiar para indicar diferença significativa entre os resultados. Assim sendo, este teste não indicou discrepância considerável entre os índices obtidos nas três análises, indicando que, neste caso de posição sentada e em repouso, o PRV poderia ser utilizado como um possível substituto ao HRV nos estudos de variabilidade.

Como uma outra alternativa de análise, os gráficos de Bland-Altman também foram gerados a fim de se verificar a distribuição das diferenças das amostras com as suas respectivas médias. Como se verificou por meio dos resultados, os resultados evidenciaram que a maioria das amostras se concentraram dentro dos limiares de diferença aceitáveis. Em algumas situações, o viés da diferença entre PRV e HRV foi considerável e os LOAs largos para valores pequenos de médias. Diante disso, para estes casos, estudos que considerem métricas fisiológicas para redimensionar os LOAs seriam um alternativa.

Pode-se concluir que, para a situação sentado e em repouso avaliada neste trabalho, as análises estatísticas ANOVA e pelo gráfico de Bland-Altman demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa (quando houve amostra fora do LOA no gráfico de Bland-Altman, foi desprezível por se apenas uma amostra) entre os índices e descritores obtidos pelo PRV e HRV. Assim sendo, há um indicativo que o PRV pode ser utilizado com um substituto do HRV em estudos de variabilidade para situações de repouso sentado.

7.1 Trabalhos futuros

Como trabalhos futuros, seria relevante investigar, por meio das mesmas métricas estatísticas, se há diferença estatística significativa entre resultados obtidos a partir do PRV e HRV para sujeitos em outras situações, como em posição supina, cabeça erguida e outras situações variantes no tempo, como mudança de postura, caminhada e corrida.

Ademais, com a obtenção do sinal de PTT gerado pelo CRSIDLab, uma nova contribuição seria utilizar algoritmos de otimização e inteligência artificial para estimar a ABP a partir do PTT. Como discutido no escopo deste trabalho, o sinal de PTT é facilmente obtido e uma estimativa precisa de ABP a partir deste sinal seria uma contribuição de grande valia para estudos científicos e aplicações práticas da área médica.

Referências

- AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F. A.; SHANNON, D. C.; BERGER, A. C.; COHEN, R. J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**, American Association for the Advancement of Science (AAAS), v. 213, n. 4504, p. 220–222, jul. 1981. ISSN 1095-9203. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.6166045>. Citado na p. 20.
- BADILINI, F.; PAGANI, M.; PORTA, A. Heartscope: A software tool addressing autonomic nervous system regulation. In: . [S.l.: s.n.], 2005. v. 32, p. 259 – 262. ISBN 0-7803-9337-6. Citado na p. 43.
- BANERJEE, R.; SINHA, A.; CHOUDHURY, A. D.; VISVANATHAN, A. Photoecg: Photo-plethysmography to estimate ecg parameters. In: **2014 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)**. IEEE, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/ICASSP.2014.6854434>. Citado na p. 53.
- BERGER, R. D.; AKSELROD, S.; GORDON, D.; COHEN, R. J. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, BME-33, n. 9, p. 900–904, 1986. Citado nas pp. 40, 66 e 77.
- BLAND–ALTMAN Plot. 2024. https://en.wikipedia.org/wiki/Bland%E2%80%93Altman_plot. [Accessed 18-05-2024]. Citado nas pp. 10 e 41.
- BUNCE, C. Correlation, agreement, and bland–altman analysis: Statistical analysis of method comparison studies. **American Journal of Ophthalmology**, Elsevier BV, v. 148, n. 1, p. 4–6, jul. 2009. ISSN 0002-9394. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2008.09.032>. Citado na p. 73.
- CARVALHO, J. L. A. D. Ecglab - manual. 2001. Citado nas pp. 43, 51 e 65.
- CATAI, A. M.; PASTRE, C. M.; GODOY, M. F.; SILVA, E. d.; TAKAHASHI, A. C.; VANDERLEI, L. C. Heart rate variability: Are you using it properly? standardisation checklist of procedures. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 24, n. 2, p. 91–102, 2020. Citado na p. 47.
- CHEN, H.-K.; HU, Y.-F.; LIN, S.-F. Methodological considerations in calculating heart rate variability based on wearable device heart rate samples. **Computers in Biology and Medicine**, v. 102, 08 2018. Citado na p. 66.
- CLIFFORD, G.; TARASSENKO, L. Quantifying errors in spectral estimates of hrv due to beat replacement and resampling. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 52, n. 4, p. 630–638, abr. 2005. ISSN 0018-9294. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/tbme.2005.844028>. Citado nas pp. 47 e 55.

- CLIFFORD, G. D. Signal processing methods for heart rate variability analysis. *In: . [S.l.: s.n.], 2002. Citado nas pp. 28, 32, 54 e 55.*
- DING, X.; YAN, B. P.; ZHANG, Y.-T.; LIU, J.; ZHAO, N.; TSANG, H. K. Pulse transit time based continuous cuffless blood pressure estimation: A new extension and a comprehensive evaluation. **Scientific Reports**, Springer Science and Business Media LLC, v. 7, n. 1, set. 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-11507-3>. Citado nas pp. 20 e 29.
- DOĞAN, N. Ö. Bland-altman analysis: A paradigm to understand correlation and agreement. **Turkish journal of emergency medicine**, Elsevier, v. 18, n. 4, p. 139–141, 2018. Citado nas pp. 41 e 42.
- ECTOPIC beat. 2023. https://en.wikipedia.org/wiki/Ectopic_beat. [Accessed 13-05-2024]. Citado nas pp. 9 e 32.
- FINE, J.; BRANAN, K. L.; RODRIGUEZ, A. J.; BOONYA-ANANTA, T.; AJMAL; RAMELLA-ROMAN, J. C.; MCSHANE, M. J.; COTÉ, G. L. Sources of inaccuracy in photoplethysmography for continuous cardiovascular monitoring. **Biosensors**, MDPI AG, v. 11, n. 4, p. 126, abr. 2021. ISSN 2079-6374. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/bios11040126>. Citado na p. 52.
- GIAVARINA, D. Understanding bland altman analysis. **Biochemia Medica**, Croatian Society for Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, v. 25, n. 2, p. 141–151, 2015. ISSN 1846-7482. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2015.015>. Citado nas pp. 41, 42 e 73.
- GOLDBERGER, A. L.; AMARAL, L. A. N.; GLASS, L.; HAUSDORFF, J. M.; IVANOV, P. C.; MARK, R. G.; MIETUS, J. E.; MOODY, G. B.; PENG, C.-K.; STANLEY, H. E. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. **Circulation**, v. 101, n. 23, p. e215–e220, 2000. Circulation Electronic Pages: <http://circ.ahajournals.org/content/101/23/e215.full> PMID:1085218; doi: 10.1161/01.CIR.101.23.e215. Citado na p. 45.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; ESBÉRARD, C. A.; NETO, J. C.; JUNIOR, A. M.; SOARES, A. V. A.; DELCORO, A.; MARTINS, B. d. A. L.; COANA, C.; SITNIK, D.; ALFARO, D.; FUTURO, D. A. O.; BUASSALY, F.; FILHO, H. d. M.; MAGALHÃES, L. A.; PIMENTEL, L. S. B.; SANDE, M. D.; NASCIMENTO, M. I. C.; BOTELHO, M. G.; OLIVEIRA, N. G. d.; SANTOS, R. R.; MOGAMI, R.; RACHMAN, S.; AFFECHE, S. C.; PINTO, V. d. S.; VARGA, V. R. d. S. **Tratado de Fisiologia Médica**. [S.l.]: Elsevier, 2006. Citado nas pp. 24 e 33.
- GUZMAN, J. H.; COUDERC, J.-P.; TSOURI, G. R. Accurate hemodynamic sensing using video plethysmography with high quality cameras. *In: 2019 13th International Symposium on Medical Information and Communication Technology (ISMICT)*.

- IEEE, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/ISMICT.2019.8743955>. Citado na p. 32.
- JAVORKA, M.; EL-HAMAD, F.; CZIPPELOVA, B.; TURIANIKOVA, Z.; KROHOVA, J.; LAZAROVA, Z.; BAUMERT, M. Role of respiration in the cardiovascular response to orthostatic and mental stress. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, American Physiological Society, v. 314, n. 6, p. R761–R769, jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00430.2017>. Citado na p. 19.
- JO, J.; BLASI, A.; VALLADARES, E.; JUÁREZ, R.; BAYDUR, A.; KHOO, M. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome during sleep. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 167, p. 128–36, 01 2003. Citado na p. 71.
- JO, J. A. (Ed.). **Linear and Nonlinear Model-Based Assessment of Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) During Wakefulness and Sleep**. [S.l.]: USC, 2002. Citado nas pp. 20, 36, 37, 66, 67 e 68.
- KAMATH, M. V.; WATANABE, M.; UPTON, A. **Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis**. CRC Press, 2016. ISBN 9781466576056. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1201/b12756>. Citado nas pp. 10, 19, 28, 33 e 34.
- KAUFMANN, T.; SÜTTERLIN, S.; SCHULZ, S. M.; VÖGELE, C. Artifact: a tool for heart rate artifact processing and heart rate variability analysis. **Behavior Research Methods**, Springer Science and Business Media LLC, v. 43, n. 4, p. 1161–1170, maio 2011. ISSN 1554-3528. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3758/s13428-011-0107-7>. Citado na p. 43.
- KEENE, O. N. The log transformation is special. **Statistics in Medicine**, v. 14, n. 8, p. 811–819, 1995. Citado na p. 68.
- KHOO, M. C. **Physiological control systems: analysis, simulation, and estimation**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2018. Citado nas pp. 10, 20, 37 e 38.
- KHOO, M. C.; CHALACHEVA, P. Model-derived markers of autonomic cardiovascular dysfunction in sleep-disordered breathing. **Sleep Medicine Clinics**, Elsevier BV, v. 11, n. 4, p. 489–501, dez. 2016. ISSN 1556-407X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.07.003>. Citado na p. 67.
- KHOO, M. C. K. Modeling of autonomic control in sleep-disordered breathing. **Cardiovascular Engineering**, v. 8, p. 30–41, 2008. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:25949113>. Citado nas pp. 10 e 37.
- KHOO, M. C. K.; WANG, W.; CHALACHEVA, P. Monitoring ultradian changes in cardiorespiratory control in obstructive sleep apnea syndrome. In: **2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. IEEE, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090363>. Citado na p. 67.

- KILPATRICK, D.; JOHNSTON, P. Origin of the electrocardiogram. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 13, n. 4, p. 479–486, ago. 1994. ISSN 0739-5175. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/51.310988>. Citado na p. 27.
- KLABUNDE, R. E. **CV Physiology | Mean Arterial Pressure — cvphysiology.com**. 2023. <https://cvphysiology.com/blood-pressure/bp006>. Citado nas pp. 9 e 28.
- KUUSELA, T. Methodological aspects of baroreflex sensitivity analysis. In: _____. **Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis**. CRC Press, 2012. p. 43–58. ISBN 9781466576056. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1201/b12756-5>. Citado na p. 33.
- KUUSELA, T. Methodological aspects of heart rate variability analysis. In: _____. [S.l.: s.n.], 2012. p. 9–42. ISBN 978-1-4398-4980-4. Citado na p. 34.
- LEÃO, R. N.; SILVA, P. M. d. Impedance cardiography in the evaluation of patients with arterial hypertension. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018. ISSN 2359-4802. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20180048>. Citado na p. 31.
- LIANG, Y.; ELGENDI, M.; CHEN, Z.; WARD, R. An optimal filter for short photoplethysmogram signals. **Scientific Data**, Springer Science and Business Media LLC, v. 5, n. 1, maio 2018. ISSN 2052-4463. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/sdata.2018.76>. Citado nas pp. 51 e 52.
- LIN, W.-H.; SAMUEL, O. W.; LI, G. Reply to comment on ‘new photoplethysmogram indicators for improving cuffless and continuous blood pressure estimation accuracy’. **Physiological Measurement**, IOP Publishing, v. 39, n. 9, p. 098002, set. 2018. ISSN 1361-6579. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6579/aadf17>. Citado nas pp. 9, 30 e 31.
- LOPES, S.; ROSSO, S. **Bio**. 1. ed. [S.l.]: Saraiva, 2002. v. 2. Citado nas pp. 9, 24, 25 e 26.
- LUI, H.-W.; CHOW, K.-L. A novel calibration procedure of pulse transit time based blood pressure measurement with heart rate and respiratory rate. In: **2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)**. IEEE, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/EMBC.2018.8513364>. Citado nas pp. 9 e 31.
- MAESTRI, R.; PINNA, G. D. Polyan: A computer program for polyparametric analysis of cardio-respiratory variability signals. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, Elsevier BV, v. 56, n. 1, p. 37–48, abr. 1998. ISSN 0169-2607. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-2607\(98\)00004-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-2607(98)00004-2). Citado na p. 43.
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. The autonomic nervous system. In: _____. **Human Anatomy & amp; Physiology**. 19. ed. [S.l.]: Pearson Education, Inc., 2019. p. 531–553. Citado nas pp. 19, 25, 26 e 27.

- MEHRGARDT, P.; KHUSHI, M.; POON, S.; WITHANA, A. **Pulse Transit Time PPG Dataset**. PhysioNet, 2022. Disponível em: <https://physionet.org/content/pulse-transit-time-ppg/>. Citado nas pp. 10, 45 e 46.
- MEJÍA-MEJÍA, E.; MAY, J. M.; TORRES, R.; KYRIACOU, P. A. Pulse rate variability in cardiovascular health: a review on its applications and relationship with heart rate variability. **Physiological Measurement**, IOP Publishing, v. 41, n. 7, p. 07TR01, ago. 2020. ISSN 1361-6579. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6579/ab998c>. Citado nas pp. 19 e 53.
- MENDES, M.; PALA, A. Type i error rate and power of three normality tests. **Information Technology Journal**, v. 2, 02 2003. Citado na p. 68.
- NAYAK, S.; SONI, M.; BANSAL, D. Filtering techniques for ecg signal processing. **IJREAS**, v. 2, 01 2012. Citado na p. 65.
- NOVAK, V.; QUISPE, R. **Cerebromicrovascular Disease in Elderly with Diabetes**. PhysioNet, 2022. Disponível em: <https://physionet.org/content/cded/1.0.1/>. Citado nas pp. 11 e 57.
- OLIVEIRA, F. M. G. S. A.; SILVA, L. S. C. B.; LEITE, C. R. M.; REIS, C. A. d.; BINSFELD, P. C.; (ORG.), S. d. S. R. F. R. Capítulo 7 - sinais e sistemas fisiológicos: Uma abordagem interdisciplinar. In: _____. **Novas tecnologias aplicadas à saúde : desenvolvimento de sistemas dinâmicos : conceitos, aplicações e utilização de técnicas inteligentes e regulação**. [S.l.]: EDUERN, 2019. p. 117–144. Disponível em: <https://ppgcc.ufersa.edu.br/wp-content/uploads/sites/42/2019/07/novas-tecnologias-vol2-final3.pdf>. Citado nas pp. 32, 35, 36, 67 e 74.
- PAN, J.; TOMPKINS, W. J. A real-time qrs detection algorithm. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, BME-32, n. 3, p. 230–236, 1985. Citado na p. 65.
- PARK, J.; SEOK, H. S.; KIM, S.-S.; SHIN, H. Photoplethysmogram analysis and applications: An integrative review. **Frontiers in Physiology**, Frontiers Media SA, v. 12, mar. 2022. ISSN 1664-042X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.808451>. Citado nas pp. 9, 29 e 33.
- PELTOLA, M. Role of editing of r-r intervals in the analysis of heart rate variability. **Frontiers in Physiology**, v. 3, 2012. Citado nas pp. 32 e 66.
- PERAKAKIS, P.; JOFFILY, M.; TAYLOR, M.; GUERRA, P.; VILA, J. Kardia: A matlab software for the analysis of cardiac interbeat intervals. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 98, p. 83–9, 11 2009. Citado na p. 43.
- PEÑAZ, J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. In: **Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering**. Germany, Dresden: [s.n.], 1973. v. 104. Citado na p. 20.
- PILZ, N.; PATZAK, A.; BOTHE, T. L. The pre-ejection period is a highly stress dependent parameter of paramount importance for pulse-wave-velocity based applications.

- Frontiers in Cardiovascular Medicine**, Frontiers Media SA, v. 10, fev. 2023. ISSN 2297-055X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2023.1138356>. Citado nas pp. 9 e 30.
- ROBBE, H. W.; MULDER, L. J.; RÜDDEL, H.; LANGEWITZ, W. A.; VELDMAN, J. B.; MULDER, G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. **Hypertension**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 10, n. 5, p. 538–543, nov. 1987. ISSN 1524-4563. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.10.5.538>. Citado na p. 40.
- RODRÍGUEZ-LIÑARES, L.; LADO, M.; VILA, X.; MÉNDEZ, A.; CUESTA, P. ghrv: Heart rate variability analysis made easy. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, Elsevier BV, v. 116, n. 1, p. 26–38, ago. 2014. ISSN 0169-2607. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.04.007>. Citado na p. 43.
- RODRÍGUEZ-LIÑARES, L.; MÉNDEZ, A.; LADO, M.; OLIVIERI, D.; VILA, X.; GÓMEZ-CONDE, I. An open source tool for heart rate variability spectral analysis. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 103, p. 39–50, 01 2011. Citado na p. 43.
- ROSS, A.; WILLSON, V. L. One-way anova. In: _____. **Basic and Advanced Statistical Tests**. SensePublishers, 2017. p. 21–24. ISBN 9789463510868. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/978-94-6351-086-8_5. Citado nas pp. 40 e 41.
- SCHREZENMAIER, C.; SINGER, W.; SWIFT, N. M.; SLETTEN, D.; TANABE, J.; LOW, P. A. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. **Archives of Neurology**, American Medical Association (AMA), v. 64, n. 3, p. 381, mar. 2007. ISSN 0003-9942. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.3.381>. Citado na p. 33.
- SEMMLOW, B. G. J. L. (Ed.). **BIOSIGNAL and MEDICAL IMAGE PROCESSING**. [S.l.]: CRC Press, 2014. ISBN 9780429099656. Citado nas pp. 10, 34, 35, 36, 39 e 67.
- SHIRWANY, N. A.; ZOU, M.-h. Arterial stiffness: a brief review. **Acta Pharmacologica Sinica**, Springer Science and Business Media LLC, v. 31, n. 10, p. 1267–1276, ago. 2010. ISSN 1745-7254. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2010.123>. Citado na p. 21.
- SILVA, L. S. C. B. da. **Quantitative analysis of the autonomic nervous system: toolbox development and application**. Tese (Doutorado), 2017. Citado nas pp. 10, 21, 39, 43, 51, 53 e 68.
- SILVA, L. S. C. B. da; OLIVEIRA, F. M. G. S. Crsidlab: A toolbox for multivariate autonomic nervous system analysis using cardiorespiratory identification. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 24, p. 728–734, 2020. Citado nas pp. 43, 51 e 53.

- SILVERTHORN, D. U.; JOHNSON, B. R.; OBER, W. C.; GARRISON, C. W.; SILVERTHORN, A. C. Fisiologia cardiovascular. In: _____. **Human physiology: An integrated approach**. [S.l.]: Pearson, 2016. p. 465–507. Citado nas pp. 9, 25, 26 e 27.
- SINGH, D.; VINOD, K.; SAXENA, S. C.; DEEPAK, K. K. Effects of RR segment duration on HRV spectrum estimation. **Physiological Measurement**, IOP Publishing, v. 25, n. 3, p. 721–735, jun 2004. Citado na p. 67.
- SKRAPARI, I.; TENTOLOURIS, N.; PERREA, D.; BAKOYIANNIS, C.; PAPAZAFIROPOULOU, A.; KATSILAMBROS, N. Baroreflex sensitivity in obesity: Relationship with cardiac autonomic nervous system activity. **Obesity**, Wiley, v. 15, n. 7, p. 1685–1693, jul. 2007. ISSN 1930-739X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2007.201>. Citado na p. 33.
- STRICHARTZ, R. S. **A guide to distribution theory and Fourier transforms (studies in advanced mathematics)**. [S.l.]: World Scientific, 2003. Citado na p. 35.
- SUN, S.; BRESCH, E.; MUEHLSTEFF, J.; SCHMITT, L.; LONG, X.; BEZEMER, R.; PAULUSSEN, I.; NOORDERGRAAF, G. J.; AARTS, R. M. Systolic blood pressure estimation using ecg and ppg in patients undergoing surgery. **Biomedical Signal Processing and Control**, Elsevier BV, v. 79, p. 104040, jan. 2023. ISSN 1746-8094. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104040>. Citado nas pp. 30 e 31.
- TAKAZAWA, K.; TANAKA, N.; FUJITA, M.; MATSUOKA, O.; SAIKI, T.; AIKAWA, M.; TAMURA, S.; IBUKIYAMA, C. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. **Hypertension**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 32, n. 2, p. 365–370, ago. 1998. ISSN 1524-4563. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.32.2.365>. Citado na p. 21.
- TARVAINEN, M.; NISKANEN, J.-P.; LIPPONEN, J.; RANTA-AHO, P.; KARJALAINEN, P. Kubios hrv – heart rate variability analysis software. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 113, 08 2013. Citado na p. 43.
- Task Force. Task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, p. 1043–1065, 1996. Citado nas pp. 34, 46 e 47.
- VERMA, A. K.; AAROTALE, P. N.; DEHKORDI, P.; LOU, J.-S.; TAVAKOLIAN, K. Relationship between ischemic stroke and pulse rate variability as a surrogate of heart rate variability. **Brain Sciences**, MDPI AG, v. 9, n. 7, p. 162, jul. 2019. ISSN 2076-3425. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci9070162>. Citado na p. 20.
- WESTWICK, D. T.; KEARNEY, R. E. **Identification of Nonlinear Physiological Systems**. Wiley, 2003. ISBN 9780471722960. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/0471722960>. Citado nas pp. 39 e 40.

YUDA, E.; SHIBATA, M.; OGATA, Y.; UEDA, N.; YAMBE, T.; YOSHIZAWA, M.; HAYANO, J. Pulse rate variability: a new biomarker, not a surrogate for heart rate variability. **Journal of Physiological Anthropology**, Springer Science and Business Media LLC, v. 39, n. 1, ago. 2020. ISSN 1880-6805. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40101-020-00233-x>. Citado na p. 19.