



ESTUDO DA CAUSALIDADE ENTRE A VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA E A PRESSÃO ARTERIAL CONSIDERANDO-SE A
INFLUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Diogo Simões Fonseca

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador (es): Antonio Mauricio Ferreira Leite
Miranda Sá.

David Martin Simpson

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2012

ESTUDO DA CAUSALIDADE ENTRE A VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA E A PRESSÃO ARTERIAL CONSIDERANDO-SE A
INFLUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Diogo Simões Fonseca

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA
(COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE
DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá, D.Sc

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc

Prof. Alessandro Beda, Ph.D

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

FEVEREIRO DE 2012

Fonseca, Diogo Simões

Estudo da causalidade entre a variabilidade da frequência cardíaca e a pressão arterial considerando-se a influência respiratória/ Diogo Simões Fonseca. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2012.

VIII, 129 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Antonio Mauricio Leite Ferreira

Miranda de Sá,

David Martin Simpson.

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2012.

Referências Bibliográficas: p. 77-83.

1. Variabilidade da frequência cardíaca. 2. Arritmia sinusal respiratória 3. Amostras ausentes 4. Coerência direcionada. I. Sá, Antonio Mauricio Leite Ferreira Miranda de. *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Rita e Elio, pela dádiva da vida e pelo apoio incondicional nesta caminhada.

À Aninha, minha noiva, obrigado pelo amor, cumplicidade e pela paciência nesta etapa tão árdua.

Aos meus familiares, Davi, meu irmão, Maria e Cláudio, sogra e sogro, pelo apoio e companheirismo.

Aos meus orientadores, Antonio Mauricio e David Simpson, obrigado, pelas idéias, sugestões e principalmente por estarem **sempre** dispostos a me ajudar.

Aos meus amigos de turma no PEB, em especial Aldo, Aluízio, Beatriz, Cátia, Danilo, Dilermando, Gustavo, Mariá e Paulão, pela amizade, idéias e contribuições diveASRs na elaboração deste trabalho.

Aos queridos Alexandre e D. Edna que resolvem todas nossas questões burocráticas na secretaria do PEB.

Ao Professor David Sérgio da Faculdade de Engenharia da UFJF, pelo contato inicial com a Engenharia Biomédica e por me incentivar a buscar o PEB/COPPE – UFRJ.

À CAPES, CNPQ, FAPERJ e a “Royal Society – Southampton UK”, pelo apoio financeiro.

Obrigado a todos que me deram o suporte necessário para a conclusão desta etapa, e nunca deixaram de acreditar.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

ESTUDO DA CAUSALIDADE ENTRE A VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA E A PRESSÃO ARTERIAL CONSIDERANDO-SE A
INFLUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Diogo Simões Fonseca

Fevereiro/2012

Orientadores: Antonio Mauricio Leite Ferreira Miranda de Sá

David Martin Simpson

Programa: Engenharia Biomédica

Este trabalho investiga as relações de causalidade existentes entre variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial levando em consideração o instante respiratório do sujeito. Esta preocupação ocorre devido à presença da arritmia sinusal respiratória, fenômeno que pode interferir na adequada interpretação da variabilidade da frequência cardíaca como índice de atividade autonômica. Para este estudo, o sinal de variabilidade da frequência foi decomposto no sinal durante a inspiração, e durante a expiração, com lacunas de amostras ausentes nos instantes não desejados. As relações de causalidade foram estudadas a partir do conceito de causalidade de Granger e a modelagem autorregressiva adaptada para o uso a partir das amostras disponíveis. Esta técnica foi testada por simulação e aplicada a dados reais de um banco de dados. A técnica, apesar de suas limitações, mostrou-se promissora no estudo da VFC diferenciando-se instantes respiratórios, avaliando o impacto ocasionado pela arritmia sinusal respiratória.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

STUDY OF CAUSALITY BETWEEN HEART RATE VARIABILITY AND
BLOOD PRESSURE CONSIDERING BREATHING INFLUENCE

Diogo Simões Fonseca

February/2012

Advisors: Antonio Mauricio Leite Ferreira Miranda de Sá

David Martin Simpson

Department: Biomedical Engineering

This work investigates the causal relationships between heart rate variability and blood pressure, taking in account the individual's breathing instant. This concern is due to the presence of the respiratory sinus arrhythmia, a phenomenon that can mislead the proper interpretation of heart rate variability as an index of autonomic activity. For this study the HRV signal was decomposed into the signal during inspiration and expiration with missing sample gaps in unwanted instants. The causal relationships have been studied with the Granger's causality concept and the autoregressive modeling over available samples was adopted to be used. This technique was tested by simulation and applied to a real data set. Despite its limitations, the technique has shown to be promising in the heart rate variability study in different instants, assessing the impact of respiratory sinus arrhythmia.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Objetivo	4
1.2	Objetivos específicos:.....	4
2	Fundamentos teóricos	5
2.1	Mecanismos de regulação cardiovascular	5
2.1.1	Sistema nervoso autonômico	5
2.2	Índices indiretos do controle autonômico sobre o sistema cardiovascular	8
2.2.1	Variabilidade da frequência cardíaca	8
2.2.2	Variabilidade da pressão arterial.....	11
2.2.3	Sensibilidade do Barorreflexo:.....	12
2.3	A influência da respiração no controle cardiovascular	12
2.4	Identificação de sistemas:.....	14
2.5	Identificação de sistemas para sequências de dados com lacunas de amostras ausentes:	21
3	Revisão de literatura	24
4	Métodos	29
4.1	Processamento dos dados:	32
4.2	Análise estatística	34
5	Simulação da análise de dados com lacunas de amostras ausentes, mimetizando intervalos respiratórios	36
5.1	Resultados	37
5.2	Discussão.....	42
5.3	Conclusão	43
6	Resultados.....	44
6.1	Modelo VFC x Fluxo respiratório	44
6.2	Modelo PAS x Fluxo respiratório	51

6.3	Modelo VFC x PAS	59
7	Discussão	67
8	Conclusão.....	75
9	Referências Bibliográficas	77
10	Apêndice	84

1 Introdução

Responsável por conduzir oxigênio, hormônios e nutrientes a todos os tecidos do corpo humano, bem como remover os resíduos metabólicos dos mesmos, o sistema cardiovascular é fundamental na manutenção da homeostasia do organismo. Sendo assim, a necessidade metabólica individual dos tecidos influencia o fluxo de sangue disponível através deste sistema para os mesmos (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006).

Alterações de fluxo locais podem ser efetuadas por meio de variações no diâmetro das artérias e arteríolas as quais irrigam estas regiões (controle agudo), ou pela variação do tamanho físico e da quantidade de vasos que atendem a determinada área (controle de longo prazo) a fim de se manter o fluxo sanguíneo estável (GUYTON, HALL, 2006).

O fluxo sistêmico, por sua vez, é controlado pela complexa interação de parâmetros hemodinâmicos como a frequência cardíaca (FC); pressão arterial sistólica (PAS), a qual é regulada pelo diâmetro arteriovenoso que, por sua vez, modifica a resistência vascular periférica; e parâmetros metabólicos como a concentração de CO_2 , O_2 e H^+ . A frequência cardíaca e as variações no diâmetro arteriovenoso alteram o fluxo sanguíneo de forma sistêmica permitindo melhor direcionamento do sangue e possibilitando uma forma de controle rápido da PAS (GUYTON, HALL, 2006).

O fato do fluxo sanguíneo não ser controlado somente de forma sistêmica evita o trabalho cardíaco desnecessário, sendo cada órgão ou tecido do corpo irrigado pela quantidade de sangue necessária à sua demanda. Este processo é responsável pela manutenção constante do fluxo sanguíneo a despeito das variações pressóricas, estando presente no sistema músculo-esquelético, no sistema renal, no encéfalo, entre outros órgãos e sistemas (PANERAI, 1998).

Sob o ponto de vista sistêmico, o sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha papel importante na regulação da FC e da PAS. O equilíbrio adequado entre a ação simpática e parassimpática proporciona níveis pressóricos e de débito cardíaco (DC) adequados para a manutenção de funções vitais e por isso possui grande relevância clínica. O equilíbrio das ações do SNA, no entanto, é influenciado por outros fatores não relacionados diretamente ao sistema nervoso central como o barorreflexo,

além disto, outros fatores independentes da atividade vagal, como o mecanismo respiratório, interferem nos índices mensurados tornando as interações neste sistema ainda mais complexas.

Técnicas de análise da variabilidade do ritmo cardíaco têm sido propostas e utilizadas no estudo do controle autonômico do sistema cardiovascular. Estes estudos abordam a avaliação do risco clínico cardíaco, e a relação entre atividades cognitivas e funções fisiológicas (BERNTSON *et. al.*, 1997).

No entanto, a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e o controle autonômico da circulação não é unânime entre pesquisadores. Há aqueles que defendem que a primeira pode ser considerada como um indexador da última e aqueles que defendem a não existência plena desta relação, com boas argumentações em ambos os lados (PARATI *et. al.*, 2006, BEDA, 2007, BEDA *et. al.*, 2007).

Um dos argumentos contrários a este relacionamento envolve a arritmia sinusal respiratória (ASR), responsável por modificações do ritmo cardíaco durante o ciclo respiratório. Credita-se à ASR a quantificação da atividade vagal, o que, por sua vez, estabeleceria um prognóstulo a respeito da saúde cardiovascular do sujeito (MALIK *et. al.*, 1996, BERNTSON *et. al.*, 1997). Porém, a ASR pode ser influenciada não somente por estímulos neurais autonômicos, mas também por estímulos mecânicos, como insuflar o pulmão, ou estímulos químicos, como a hipercapnia ou a hipóxia, por exemplo (YASUMA, HAYANO, 2004). Além disto, a ASR pode ainda apresentar diferentes padrões de ocorrência devido a diferenças nos padrões respiratórios entre os sujeitos (CAMMANN, MICHEL, 2002).

Uma vez que a arritmia sinusal respiratória é um fenômeno biológico relacionado aos diferentes instantes respiratórios, estudar separadamente estes instantes pode auxiliar na compreensão mais adequada deste fenômeno. Uma forma de realizar esta separação seria, a partir do sinal original, criar dois novos sinais, um para a inspiração e outro para a expiração, com lacunas de amostras ausentes separando cada instante. Desta forma, uma metodologia que permita a abordagem de sinais com lacunas de amostras ausentes, em especial no domínio da frequência, deve ser desenvolvida.

A abordagem de sinais com lacunas de amostras ausentes é promissora e útil no processamento de sinais biomédicos. Um exemplo para sua aplicação é no processamento de sinais que tiveram artefatos removidos tornando o sinal descontínuo.

Em geral, para a análise destes segmentos, utiliza-se apenas a porção contínua existente e se descarta o restante do sinal ou, muitas vezes, são utilizadas técnicas de interpolação que atribuem valores às amostras ausentes. No entanto, este último procedimento nem sempre é adequado, pois, dependendo da qualidade e do padrão de perda das amostras, a interpolação pode ocasionar a criação de amostras distorcidas prejudicando a eficiência do modelo estudado. Desta forma, lidar com sinais que possuem sequências de amostras ausentes não é algo trivial (ALINAGHI, 2009, GHEYAS, SMITH, 2010).

Assim, este trabalho busca investigar, por meio de técnicas capazes de abordar sequências de dados com padrões de amostras ausentes, a relação entre mecanismo respiratório, a VFC, e a PAS como índices de avaliação do controle autonômico cardiovascular.

1.1 Objetivo

Este trabalho tem por objetivo geral analisar as interações entre VFC, PAS, ASR, aplicadas ao estudo do controle autonômico, considerando o instante do ciclo respiratório do sujeito e aplicar modelos capazes de explorar as relações de causalidade existentes neste sistema.

Para isto, uma nova abordagem é proposta, onde lacunas de amostras ausentes seriam utilizadas nos instantes inspiratórios ou expiratórios a fim de explorar os índices acima relacionados nestes diferentes instantes. Desta forma, os modelos seriam gerados a partir da abordagem descrita para sequências de dados com amostras ausentes.

1.2 Objetivos específicos:

Investigar a aplicabilidade do método de mínimos quadrados sobre as amostras disponíveis por meio de modelos que utilizem dados simulados com lacunas de amostras ausentes, em padrões que mimetizem os instantes respiratórios de um sujeito. Inclusive explorando as relações de causalidade do sistema.

Investigar a relação direta e causal existente entre a respiração, VFC e PAS para instantes inspiratórios e instantes expiratórios.

Investigar a partir de modelos que explorem a relação causal do sistema cardiovascular os mecanismos de origem da ASR e a influência dos instantes respiratórios na mesma.

2 Fundamentos teóricos

Neste capítulo, será abordado como ocorre o mecanismo de regulação cardiovascular e o papel do sistema nervoso autonômico (SNA) no mesmo. Também serão explorados os índices indiretos que quantificam o desempenho do SNA, bem como a influência da respiração no controle cardiovascular autonômico.

2.1 Mecanismos de regulação cardiovascular

O fluxo cardiovascular é controlado, quase em sua totalidade, pelo sistema nervoso autonômico (GUYTON, HALL, 2006). Tal controle é responsável pelo direcionamento do fluxo sanguíneo global por meio da força de contração e da frequência cardíaca capaz de proporcionar desta forma, um controle rápido da pressão arterial.

2.1.1 Sistema nervoso autonômico

O sistema nervoso autonômico é responsável pelo controle da maior parte das funções viscerais nos seres humanos. Duas das características importantes deste sistema são a rapidez e a intensidade dos estímulos gerados no controle visceral. Por exemplo, a frequência cardíaca pode ser elevada em duas vezes no prazo de 3 a 5 segundos; a pressão arterial pode ser elevada a níveis extremos, ou reduzida a ponto de gerar desmaios em 10 a 15 segundos (GUYTON, HALL, 2006). Isto demonstra a importância deste sistema no mecanismo autorregulatório de curto prazo. Esta complexa rede de neurônios e gânglios pode ser dividida em dois subsistemas: simpático e parassimpático.

O sistema nervoso autônomo simpático é amplamente distribuído e não controla apenas as vísceras, sendo também responsável pelo controle da pele e dos músculos da parede torácica (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006). Este sistema é formado por fibras simpáticas advindas dos neurônios motores de T1 a L2 que se unem à cadeia ganglionar para que, a partir daí, formem fibras responsáveis pela inervação simpática (Figura 1).

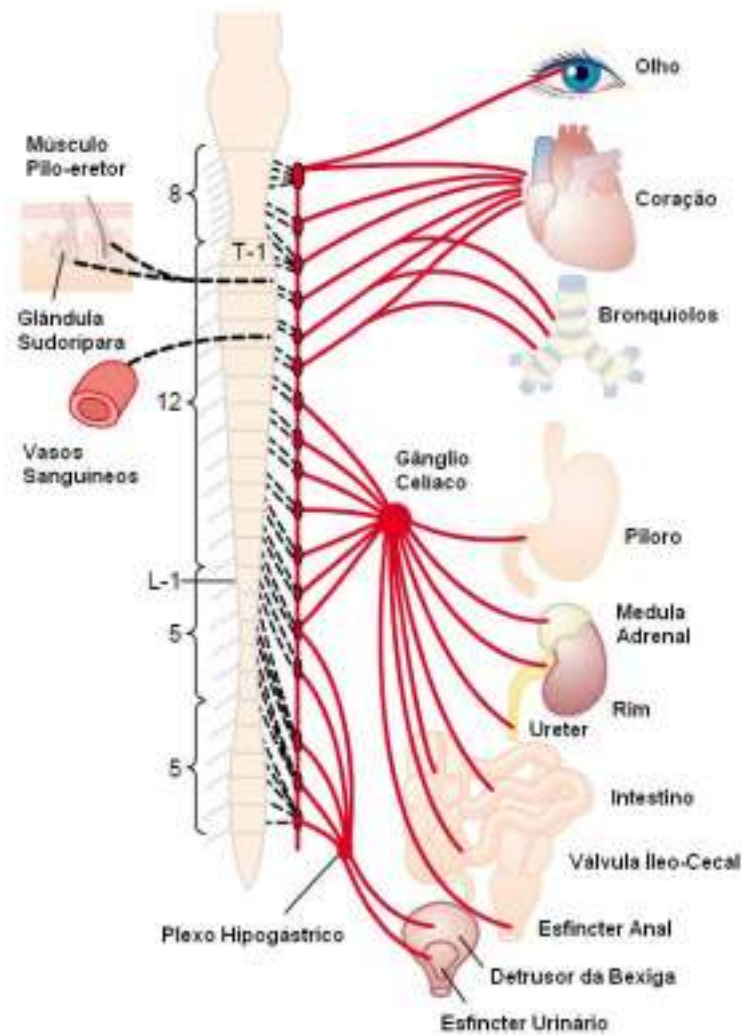


Figura 1: Sistema Nervoso Autônomo Simpático [Adaptado de Guyton, Hall, 2006]

O sistema parassimpático é menos distribuído quando comparado ao simpático, atingindo estruturas da cabeça, pescoço e vísceras abdominais, não sendo atuante na pele (BERNE, LEVY, 1990). As fibras parassimpáticas são oriundas de células cerebrais e emergem, em sua maior parte, junto às raízes nervosas dos III, XII, IX e X pares de nervos cranianos, além disto, fibras adicionais vêm da segunda e terceira raízes nervosas sacrais (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006). O nervo vago, X par craniano, contém aproximadamente 75% das fibras parassimpáticas inervando vísceras torácicas e abdominais como coração, pulmão, estômago, pâncreas, fígado, entre outras por isso, o estímulo parassimpático também é conhecido como estímulo vagal (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006) (Figura 2).

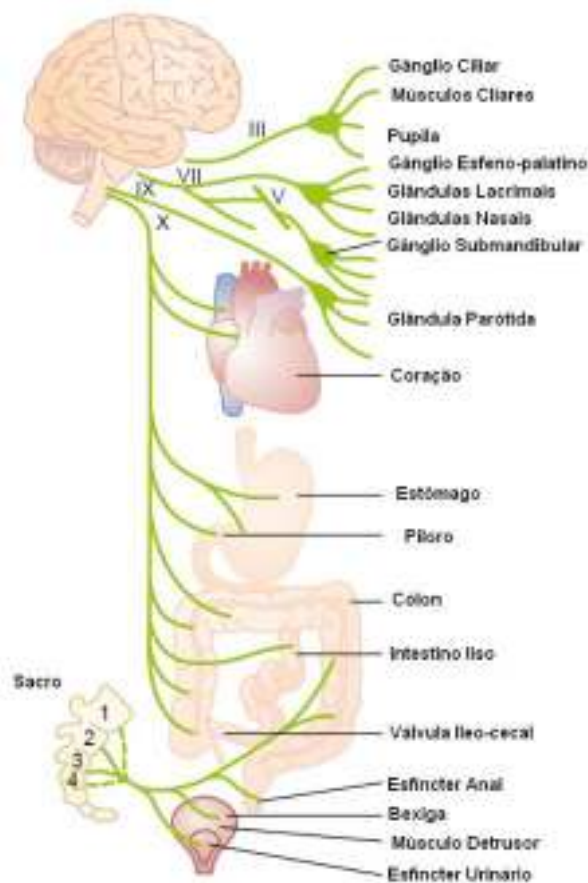


Figura 2: Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático [Adaptado de Guyton, Hall, 2006]

Além das diferenças quanto à origem neurológica das fibras, da anatomia periférica e das funções exercidas, os neurotransmissores responsáveis pela mediação química dos impulsos nervosos também são diferentes – adrenalina e noradrenalina nas fibras simpáticas; acetilcolina e noradrenalina nas parassimpáticas (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006). Muitas vísceras são inervadas por ambos os sistemas, pois este é um mecanismo duplo onde a ação de um equilibra a do outro. Como exemplo, na regulação da frequência cardíaca, o sistema autônomo simpático modula a ação do nódulo sinoatrial, elevando a frequência cardíaca, ao passo que a atividade parassimpática reduz esta frequência.

Assim, o sistema nervoso central tem papel fundamental na regulação da atividade destes dois sistemas. O hipotálamo e o sistema límbico são estruturas hierarquicamente superiores responsáveis por esta mediação (BERNE, LEVY, 1990, BEDA, 2007). Desta forma, processos cognitivos como carga excessiva de trabalho e

estresse psicológico, os quais estão relacionados a estas áreas, afetariam o processo de regulação autonômica (BEDA, 2007).

2.2 Índices indiretos do controle autonômico sobre o sistema cardiovascular

Parâmetros descritores da atividade autonômica são de difícil obtenção direta, pois o uso de eletrodos invasivos requer algum nível de anestesia, fato este que afetaria o objeto de estudo. Desta forma, estas informações são adquiridas indiretamente a partir da mensuração de outras variáveis como a variabilidade da frequência cardíaca, a variabilidade da pressão arterial e a sensibilidade do barorreflexo (BEDA, 2007). A mensuração não invasiva destes índices permite uma visão geral sobre o controle autonômico e seu possível efeito de modulação do sistema cardiovascular, guardando relações importantes entre este controle e possíveis estados patológicos.

2.2.1 Variabilidade da frequência cardíaca

O coração é dotado de um sistema especializado capaz de gerar impulsos elétricos sincronizados a partir do nódulo sinoatrial (NSA) e, conduzi-los por toda sua área, proporcionando contrações rítmicas do músculo cardíaco (GUYTON, HALL, 2006). O NSA é constituído por um conjunto de células cardíacas especializadas, estando localizado na porção superior póstero-lateral da parede do átrio direito. O NSA quase não possui fibras musculares contráteis e todo estímulo elétrico gerado é diretamente transmitido a todo o átrio (GUYTON, HALL, 2006) (Figura 3).

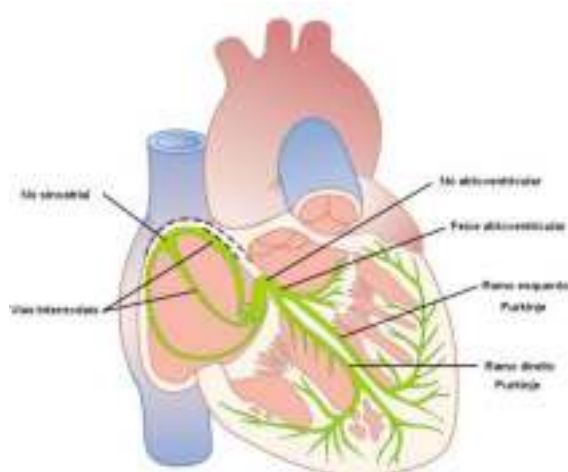


Figura 3: Sistema de condução cardíaco [Adaptado de Guyton, Hall, 2006]

O estímulo gerado inicialmente no NSA é transmitido por vias internodais ao nódulo atrioventricular (NAV), outro conjunto de células cardíacas especializadas localizadas na porção ínfero-posterior do átrio direito. O NAV, ao receber o estímulo do NSA, promove um atraso da ordem de 0,16 segundo no pulso elétrico gerado pelo segundo para, em seguida, estimular as paredes ventriculares pelo sistema especializado de fibras de Purkinje (GUYTON, HALL, 2006).

O NSA é considerado o marca-passo cardíaco, pois suas células autoexcitáveis possuem um ciclo de atividade mais veloz em comparação ao NAV e às fibras de Purkinje, os quais também são constituídos de células com capacidade autoexcitatória (GUYTON, HALL, 2006). No entanto, a atividade do NSA não é completamente independente, sendo modulada pelo sistema nervoso autonômico por meio das ações simpáticas e parassimpáticas, de modo a suprir a demanda metabólica do organismo naquele instante (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006, BEDA, 2007, SILVA, 2009).

Tendo em vista este controle, o processo de despolarização das fibras cardíacas, e consequente contração muscular, sofre constante influência do sistema nervoso, apresentando comportamento variável ciclo a ciclo. O termo variabilidade da frequência cardíaca (VFC) surgiu junto ao estudo deste comportamento, por meio da análise das oscilações de frequências cardíacas instantâneas bem como das oscilações nos intervalos de pulsos cardíacos consecutivos (MALIK *et. al.*, 1996).

Assim, a frequência cardíaca se tornou uma importante alternativa não invasiva para o estudo da modulação do sistema autonômico (MALIK *et. al.*, 1996). As variações existentes entre cada batimento cardíaco, com o sujeito em repouso, representam o ajuste do mecanismo regulatório batimento a batimento (BEDA, 2007).

A atividade simpática e parassimpática direcionadas ao NSA são caracterizadas por estímulos altamente sincronizados com os batimentos do coração. Estes são modulados por mecanismos centrais, como o centro respiratório e vasomotor, e periféricos, como as oscilações na pressão arterial e os movimentos respiratórios (BEDA, 2007). Estas oscilações geram flutuações rítmicas na descarga eferente neural que por sua vez levam a alterações no período do ciclo cardíaco (BEDA, 2007).

A VFC pode ser analisada por diferentes métodos, sendo a análise no domínio do tempo a forma mais simples (MALIK *et. al.*, 1996). Em um registro contínuo de

ECG cada complexo QRS é detectado, então cada intervalo RR (intervalo entre complexos QRS adjacentes resultante da despolarização sinusal) ou frequência cardíaca instantânea é definida.

Variáveis como o intervalo RR médio, a FC média, a diferença entre o menor e o maior intervalo RR, entre outras, são obtidas para a análise da VFC no domínio do tempo (MALIK *et. al.*, 1996). Outras opções de análise no domínio do tempo envolvem medidas estatísticas como o desvio padrão do intervalo RR (SDRR), o desvio padrão do intervalo RR médio calculado a partir de curtos períodos (SDARR), e o valor médio quadrático das diferenças entre intervalos RR sucessivos (RMSSD) (MALIK *et. al.*, 1996).

Portanto, diversas técnicas são propostas para o estudo da VFC no domínio do tempo. No entanto, muitas delas são correlacionadas, sendo recomendado o uso das seguintes técnicas: SDRR (estimativa global da VFC); SDARR (estimativa dos componentes de longo prazo da VFC) e a RMSSD (estimativa de curto prazo da VFC) (MALIK *et. al.*, 1996).

A VFC também é analisada no domínio da frequência através da análise da densidade espectral de potência, informando a energia do sinal em função de suas componentes de frequência, podendo ser analisada por aquisições de curta duração (2 a 5 min.) ou em aquisições longas com prazo de 24 horas, por exemplo. Aquisições de curta duração são comumente empregadas sendo possível distinguir três componentes espectrais principais: muito baixa frequência (VLF); baixa frequência (LF); alta frequência (HF) (MALIK *et. al.*, 1996, BERNTSON, 1997).

Sabe-se que a postura do sujeito interfere nas componentes de muito baixa frequência (VLF - 0 – 0.05 Hz), porém, não se sabe ao certo a sua origem fisiológica (BERNTSON, 1997, BEDA, 2007), devendo esta ser avaliada com cautela e preferencialmente excluída da análise da densidade de energia espectral (MALIK *et. al.*, 1996, BERNTSON, 1997, BEDA, 2007).

Sugere-se que as componentes de baixa frequência (LF - 0.05 – 0.15 Hz) são originadas a partir da interação da atividade simpática com a atividade parassimpática (BERNTSON, 1997, BEDA, 2007). Porém este conceito é controverso, alguns autores acreditam que as componentes de baixa frequência marcam a atividade simpática, enquanto outros acreditam que tanto a atividade simpática quanto a parassimpática são

responsáveis por essas componentes (MALLIANI *et. al.*, 1991, MALIK *et. al.*, 1996, BERNTSON, 1997).

Componentes de alta frequência (HF - 0,15 – 0,5 Hz) são relacionadas predominantemente à atividade parassimpática, sendo afetadas pelo bloqueio vagal (parassimpático), quase não afetadas pelos componentes simpáticos, e fortemente moduladas pela respiração (MALIK *et. al.*, 1996, BERNTSON, 1997).

Sendo assim, a energia total presente na banda de alta frequência da VFC tem sido utilizada como índice que reflete o controle autonômico parassimpático, ao passo que, mesmo de forma contrária, a energia da banda de baixa frequência tem sido utilizada como índice de atuação do sistema autonômico simpático (BERNTSON, 1997, BEDA, 2007).

Para estimar a VFC em baixas frequências e a VFC em altas frequências, obtém-se o ciclo cardíaco a partir do registro do ECG e a energia total do espectro nas respectivas bandas é calculada por métodos não paramétricos baseados na transformada rápida de Fourier (FFT) ou métodos paramétricos autorregressivos (AR) (BERNTSON, 1997, BEDA 2007).

2.2.2 Variabilidade da pressão arterial

Como dito anteriormente, o SNA também é responsável pelo controle rápido da pressão arterial, mantendo níveis pressóricos estáveis e garantindo o suprimento adequado de sangue às demandas metabólicas do organismo (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006). Este mecanismo autorregulatório é exercido pela modulação da resistência vascular periférica, da FC e do débito cardíaco (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006, BEDA, 2007).

Define-se variabilidade da pressão arterial (VPA), como a flutuação da PAS batimento a batimento do coração (BEDA, 2007). Estudos a respeito da VPAS e da VFC são relacionados e possuem uma abordagem similar no domínio da frequência, apresentando a análise das oscilações da PAS divididas em duas bandas de frequência, cada qual relacionada a uma origem simpática ou parassimpática (MALPAS, 2002, BEDA, 2007).

As variações em alta frequência (0,15 – 0,5 Hz) estão relacionadas à variação da pressão intratorácica promovida pelo ciclo respiratório, não podendo, portanto, serem

consideradas como influência autonômica (BEDA 2007). No entanto, as oscilações em alta frequência estimulam os barorreceptores carotídeos os quais desencadeiam respostas do SNA (MALPAS, 2002).

Por sua vez, as variações de baixa frequência (0,05 - 0,15 Hz) são atribuídas à modulação do controle simpático, aumentando a energia no espectro de frequências quando o SNA simpático exerce ação excitatória e reduzindo quando a ação é inibitória (SCHÄCHINGER, 2001).

A partir do sinal de PA colhido de forma não invasiva extrai-se a PAS e utilizam-se as mesmas técnicas de processamento no domínio da frequência descritas para a VFC (BEDA, 2007).

2.2.3 Sensibilidade do Barorreflexo:

Os barorreceptores são células existentes na parede do seio carotídeo responsáveis por identificar variações na pressão arterial auxiliando o organismo no seu controle (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006). Portanto, estímulos mecânicos nestes receptores levam a respostas reflexas do SNA, o aumento da pressão arterial leva ao predomínio da ação parassimpática ao passo que a ação simpática é desencadeada ao ocorrer uma queda nos níveis da PA (BERNE, LEVY, 1990, GUYTON, HALL, 2006, BEDA, 2007). O índice mais comum para estimativa da sensibilidade do barorreflexo é a mudança no período do ciclo cardíaco pela variação unitária da PAS ou média, ou seja, as flutuações da PAS e do período do ciclo cardíaco em um dado instante de tempo (BEDA, 2007).

2.3 A influência da respiração no controle cardiovascular

A frequência do ritmo respiratório influencia a atividade autonômica sobre o SNA ocasionando o fenômeno chamado de arritmia sinusal respiratória (ASR) (YASUMA, HAYANO, 2004, BEDA, 2007). Fenômeno que traduz a sincronia entre a respiração e a frequência cardíaca, durante o qual se observa a redução dos intervalos RR durante a inspiração e o seu prolongamento durante a expiração (CAMMANN, MICHEL, 2002, YASUMA, HAYANO, 2004).

Segundo Yasuma e Hayano papel da arritmia sinusal respiratória está ligado à função de melhorar as trocas gasosas, pois um maior volume de sangue venoso estaria disponível a cada batimento cardíaco (YASUMA, HAYANO, 2004). Estudo

desenvolvido por HAYANO *et. al.* 1996, baseado em implementação artificial da a ASR, encontrou que esta foi responsável por reduzir o espaço morto fisiológico, transformando-o em volume corrente, reduzir o shunt fisiológico, transformando-o em débito cardíaco, e, desta forma, aumentado a absorção de oxigênio por todo o sistema. Concluiu-se, assim, que a perfusão seria ajustada à ventilação para cada ciclo respiratório evitando batimentos desnecessários durante a expiração e uma proporcionando ventilação eficaz durante a inspiração (YASUMA, HAYANO, 2004).

Em função do sincronismo existente entre a ASR e a FC, o componente da banda HF na análise da VFC (0,15 – 0,5 Hz) traria informações a respeito da ASR, e por consequência, refletiria a modulação parassimpática na FC (CAMMANN, MICHEL, 2002). No entanto, a largura da banda HF não corresponderia às variações dos padrões respiratórios entre sujeitos, desta forma as causas desta variabilidade de padrões, bem como o seu efeito na VFC, deveriam ser considerados e investigados nos estudos que abordem a VFC, porém isto tem sido negligenciado (CAMMANN, MICHEL, 2002).

Uma vez que a variabilidade da ASR é grande entre sujeitos, ou mesmo em um mesmo sujeito devido aos diferentes padrões respiratórios, o balanço simpático – vagal, índice elaborado a partir da relação entre as bandas LF e HF, tem seu resultado influenciado por estas diferenças (YASUMA, HAYANO, 2004).

As fibras cardíacas vagais eferentes são disparadas preferencialmente durante a expiração, e esta relação é mantida por meio de estímulos mediados por quimiorreceptores e barorreceptores mesmo após a ressecção do nervo vago (JEWETT, 1964, KUNZE, 1972). Os pulmões, durante a inspiração, também participam deste mecanismo inibindo a atividade vagal e provocando o aumento da FC por meio de fibras pulmonares eferentes, as quais transmitem informações dos mecanorreceptores pulmonares (DAVIDSON, GOLDNER, MCCLOSKEY, 1976).

As fibras parassimpáticas originadas do nervo vago têm maior relevância na geração da ASR ao passo que a contribuição das fibras simpáticas possui pouca importância. Durante a inspiração, a atividade vagal é praticamente abolida encurtando o intervalo RR no ECG, ao passo que durante a expiração, a atividade vagal torna-se máxima aumentando o intervalo RR no ECG (YASUMA, HAYANO, 2004).

A magnitude da ASR tem sido utilizada como medida da atividade cardíaca vagal e clinicamente representa a “idade cardíaca” ou a “reserva cardiorrespiratória”, a ASR evita batimentos desnecessários durante a expiração fornecendo um atraso fisiológico para o sistema cardiopulmonar (YASUMA, HAYANO, 2004).

O relacionamento entre a ASR e o barorreflexo também tem sido tema de debates recentes (ECKBERG, 2009; KAREMAKER, 2009). O questionamento seria se a ASR tem origem a partir do barorreflexo ou seria relativa à ação de um mecanismo central. ECKBERG (2009) defende que a ASR é um fenômeno de origem central, independente das alterações na pressão arterial do sujeito, ao passo que KAREMAKER (2009) postula que a ASR é um fenômeno de origem reflexa às informações vindas dos barorreceptores. KAREMAKER (2009) argumenta que, caso toda ASR fosse devida somente ao controle central, oscilações relacionadas à frequência respiratória não seriam identificadas somente na pressão sistólica, mas também seriam percebidas na pressão diastólica. Por sua vez, ECKBERG (2009) questiona como respostas barorreflexas do intervalo RR poderiam ocorrer antes das variações de pressão arterial ocorrerem. PORTA (2009) sugere que uma abordagem considerando-se o conceito de causalidade de Granger seja utilizada para estudar estes questionamentos.

Como visto, ainda se faz necessário esclarecer a ocorrência da ASR nos índices cardiovasculares, desta forma, medidas que não levem em consideração o padrão respiratório do sujeito podem indicar de forma errônea a informação clínica fornecida por estes índices.

2.4 Identificação de sistemas:

Neste item serão abordadas técnicas de identificação de sistemas como modelos autorregressivos univariáveis (AR) e multivariáveis (MAR).

Em determinadas situações, existe o conhecimento prévio das relações de entrada e saída de um sistema. Nesses casos, é possível se prever o valor de uma saída para uma dada entrada. Entretanto, existem casos onde não se conhece o conjunto de equações matemáticas que regem essas relações. Desta forma, técnicas de identificação de sistemas são alternativas importantes no processo de modelagem, pois necessitam apenas dos sinais de entrada e de saída para elaborar um modelo matemático que explique a relação entre os mesmos (AGUIRRE, 2000).

O sinal obtido para o estudo VFC é resultado da iteração de múltiplos fatores fisiológicos, entre estes, destacam-se a atividade do SNA, o fluxo respiratório, a PAS e o barorreflexo. Assim, estudar as relações entre estas variáveis é importante para a compreensão do funcionamento do SNA.

Como visto anteriormente, o processo de identificação de sistemas é intimamente ligado ao estabelecimento de uma função de transferência capaz de relacionar um sinal de entrada com outro de saída, unindo em um único processo as interações da entrada para a saída (*feedforward*) e de realimentação (*feedback*). Tem-se, com isso, um sinal de saída (y) resultante de um processo de filtragem, que é modelado pela função de transferência $H(z)$, da entrada x , e um ruído aditivo n (Figura 4).



Figura 4: Representação de um sistema linear com entrada (x) saída (y)

Assumindo esse modelo linear, a modelagem autorregressiva (AR) pode ser utilizada a fim de se estudar o comportamento deste sistema. De acordo com esta, os valores atuais de um sinal são expressos em função de amostras passadas pertencentes à própria série temporal (BOX, JENKINS, 1976, TAKALO, HYTTI, IHALAINEN, 2005).

A dependência de amostras futuras em relação a amostras passadas pode ser estimada pela função de autocorrelação, a qual pode ser definida como a média do produto de uma amostra $x[n]$, com outra amostra da mesma série separadas por um intervalo de k amostras ($x[n+k]$), sendo estimada como:

$$\hat{r}_{xx}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^{N-k} x[n]x[n+k] \quad (1)$$

O modelo AR de uma série temporal é baseado na ponderação de amostras anteriores desta acrescida de um erro (BOX, JENKINS, 1976, TAKALO, HYTTI, IHALAINEN, 2005), sendo definido como:

$$x[n] = \sum_{i=1}^M a_i x[n-i] + \varepsilon[n] \quad (2)$$

onde $x[n]$ é o valor atual da série temporal, a_1, \dots, a_M são coeficientes de predição, M é a ordem do modelo indicando o número de valores passados utilizados na previsão do valor futuro, e $\varepsilon[n]$ representa o erro de previsão para um passo adiante, ou seja, é a diferença entre o valor previsto e o valor real da amostra.

O modelo AR para uso em identificação de sistemas é utilizado com um filtro de análise onde a amostra atual e as amostras passadas servem como entradas para a previsão do valor de saída atual, podendo ser escrita na forma:

$$\varepsilon[n] = x[n] - \sum_{i=1}^M a_i x[n-i] \quad (3)$$

sendo os coeficientes de predição normalmente estimados utilizando-se o método dos mínimos quadrados.

O modelo autorregressivo é importante não somente para estimar valores futuros, mas também para a análise de informações no domínio da frequência. O espectro de um sinal indica como a energia é distribuída em função de suas componentes de frequência, sendo aquela uma variável matematicamente igual à variância medida no domínio do tempo (TAKALO, HYTTI, IHALAINEN, 2005).

Sendo assim, o espectro pode ser estimado como:

$$\hat{SS}(j\omega) = \frac{\sigma_p^2}{|1 - a_1 e^{-j\omega} - \dots - a_M e^{-jM\omega}|^2} \quad (4)$$

onde os valores de $\sigma_p, a_1, a_2, \dots, a_M$, são encontrados a partir resolução das equações de Yule-Walker (TAKALO, HYTTI, IHALAINEN, 2005).

A análise no domínio da frequência por meio de modelos AR tem especial importância quando os registros a serem trabalhados são de curta duração. Métodos não paramétricos como o método de Welch e o método de Bartlett, quando aplicados a estes registros, geram erros de tendência, sendo os modelos AR uma boa opção. Isto porque os modelos não paramétricos baseados no cálculo da transformada discreta de Fourier (DFT), têm sua resolução em frequência dependente do número de pontos

utilizados para o cálculo, fato que não ocorre nos modelos paramétricos AR (TAKALO, HYTTI, IHALAINEN, 2005).

O inconveniente em se trabalhar com modelos AR está na determinação de sua ordem. Quando o valor de M é muito baixo, os picos de componentes de frequência importantes podem não aparecer e o espectro ficar suavizado por demais, ao passo que valores muito altos de M podem levar ao aparecimento de picos espúrios no espectro (TAKALO, HYTTI, IHALAINEN, 2005).

Neste caso, a decisão da ordem do modelo pode ser baseada a partir de critérios desenvolvidos para identificar o melhor modelo ajustado. Akaike apresentou dois critérios, o “*Final Prediction Error*” (FPE) em 1969 e o “*Akaike Information Criteria*” (AIC) em 1974. Rissanen propôs o “*Minimum Description Length*” (MDL) em 1983, sendo que todos utilizam a variância estimada do erro de predição linear $\left(\hat{\sigma}_{wp}^2 \right)$ em seus cálculos (PROAKIS, MANOLAKIS, 1996).

$$FPE[p] = \hat{\sigma}_{wp}^2 \left(\frac{M + p + 1}{M - p - 1} \right) \quad (5)$$

$$AIC[p] = \ln \hat{\sigma}_{wp}^2 + 2p/M \quad (6)$$

$$MDL[p] = M \ln \hat{\sigma}_{wp}^2 + p \ln M \quad (7)$$

Entre estes critérios, o “*Akaike’s Information Criteria*” (AIC) vem sendo utilizado com maior frequência para a escolha do modelo que melhor se ajusta a um conjunto de dados (PORTA *et. al.*, 2002, FAES *et. al.*, 2004, TAKALO, HYTTI, IHALAINEN, 2005, FAES, NOLLO, 2006).

O modelo linear, no entanto, não prevê a influência dos valores da saída na entrada (realimentação). Portanto, um modelo que envolvesse esta interação seria mais apropriado para a modelagem de índices descritores do sistema cardiorrespiratório como a PAS e a VFC. Isto ocorre em razão destes interagirem entre si, e sem uma relação específica de causalidade devido à complexidade dos mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular (FAES *et. al.*, 2004).

Como as interações não ocorrem de forma puramente linear na relação de estudo proposta, modificações na PAS interferem na VFC e vice-versa, neste ponto o sistema

seria representado por um *loop* fechado onde as variáveis interagem mutuamente, sendo difícil estabelecer uma relação causal (Figura 5) (PORTA *et. al.*, 2002, FAES *et. al.*, 2004).



Figura 5: Representação de um sistema em *loop* fechado

A modelagem AR multivariada (MAR) é a opção para o estudo de sistemas como o apresentado, em especial quando se deseja, não somente, um modelo de série temporal para cada variável, mas também as relações fisiológicas importantes existentes entre estas como o proposto para os estudos da VFC e da PAS (HYTTI, TAKATO, IHALAINEN, 2006).

Sendo assim, este sistema é adequadamente representado por um modelo multivariável onde amostras de saída passadas, além dos valores de entrada atuais e passados, também interferem na saída atual do modelo. Quando o sistema interage de forma aberta, não havendo realimentação do sistema, uma única equação seria capaz de estabelecer o modelo descritor para tal sistema, funcionando como uma regressão múltipla (AGUIRRE, 2000, CHATFIELD, 2004).

$$x_1[t] = -a_1x_1[t-1] \dots - a_nx_1[t-n] + b_1x_2[t-1] \dots + b_nx_2[t-n] + e[t] \quad (8)$$

No entanto, para um sistema onde as variáveis se interagem em um *loop* fechado, não há sentido em considerar uma variável de entrada para o sistema uma vez que elas se interrelacionam. Neste caso, a modelagem por meio de múltiplas séries temporais se fez necessária e o modelo resultante consistiria de duas equações, a saber:

$$x_1[t] = a_{1,1}x_1[t-1] + \dots + a_{1,n}x_1[t-n] + b_{1,1}x_2[t-1] + \dots + b_{1,n}x_2[t-n] + e_1[t] \quad (9)$$

$$x_2[t] = a_{2,1}x_1[t] + \dots + a_{2,n}x_1[t-n] + b_{2,1}x_2[t-1] + \dots + b_{2,n}x_2[t-n] + e_2[t]$$

Esta modelagem permite o estudo das relações de causalidade linear entre as variáveis que compõem este sistema fechado (GRANGER, 1969). Para isto, força-se a

zero os coeficientes $b_{1,n}$ para estudar a relação de x_1 causando x_2 ; ou os coeficientes $a_{2,n}$ para estudar a relação de x_2 causando x_1 .

Assim, a equação (9) pode ser reescrita na forma matricial:

$$\mathbf{X}_t = \Phi \mathbf{X}_{t-1} + \varepsilon_t \quad (10)$$

onde:

$$\varepsilon_t^T = (\varepsilon_{1t}, \varepsilon_{2t}) \quad (11)$$

e

$$\Phi_n = \begin{pmatrix} a_{1n} & b_{1n} \\ a_{2n} & b_{2n} \end{pmatrix} \quad (12)$$

A equação 10 fornece um modelo onde valores de \mathbf{X}_t dependem de amostras passadas \mathbf{X}_{t-1} , formando assim um modelo autorregressivo vetorial. Então a equação 10 pode ser reescrita como:

$$(\mathbf{I} - \Phi_n \mathbf{B}'_n) \mathbf{X}_t = \varepsilon_t \quad (13)$$

onde \mathbf{B}' representa o operador de atraso temporal, \mathbf{I} é a matriz identidade (2x2) e $\Phi \mathbf{B}'$ representa a matriz

$$\begin{pmatrix} a_{1n} \mathbf{B}' & b_{1n} \mathbf{B}' \\ a_{2n} \mathbf{B}' & b_{2n} \mathbf{B}' \end{pmatrix}$$

Realizada a modelagem proposta, torna-se possível obter o auto-espectro e o espectro cruzado a partir de um modelo autorregressivo bivariado. O espectro de potência para x_1 e x_2 são, para $z = e^{j2\pi \cdot f \cdot n}$:

$$S_{11}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot \left[|1 - b_{2,n}(z)|^2 \cdot \lambda_1^2 + |b_{1,n}(z)|^2 \cdot \lambda_2^2 \right] \quad (14)$$

$$S_{22}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot \left[|a_{2,n}(z)|^2 \cdot \lambda_1^2 + |1 - a_{1,n}(z)|^2 \cdot \lambda_2^2 \right] \quad (15)$$

e o espectro cruzado:

$$S_{12}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot \left[(1 - b_{2,n}(z)) \cdot a_{2,n}(z^{-1}) \cdot \lambda_1^2 + b_{1,n}(z) \cdot (1 - a_{1,n}(z^{-1})) \cdot \lambda_2^2 \right] \quad (16)$$

onde:

$$|\Delta(z)|^2 = \left((1 - a_{1,n}(z)) \cdot (1 - b_{2,n}(z)) - b_{1,n}(z) \cdot a_{2,n}(z) \right)^{-1}$$

e, λ_i^2 , a variância do ruído.

Desta maneira, não somente os espectros, mas também a relação de causalidade por meio do estudo da coerência pode ser abordada. Define-se função de coerência como:

$$\gamma_{1,2}^2 = \frac{|S_{12}(f)|^2}{S_{11}(f) \cdot S_{22}(f)} \quad (17)$$

Então, estudando a função de coerência levando em consideração a causalidade entre as variáveis:

$$\gamma_{1 \rightarrow 2}^2 = \gamma_{1,2}^2 \quad |_{b_{1,n}(z)=0} \quad (18)$$

$$\gamma_{2 \rightarrow 1}^2 = \gamma_{2,1}^2 \quad |_{a_{2,n}(z)=0} \quad (19)$$

Os coeficientes são forçados a zero no momento de cálculo dos mesmos para o modelo proposto e, assim como na modelagem AR univariada, a ordem do modelo é de grande importância, e o AIC tem sido utilizado para esta escolha (PORTA *et. al.*, 2002, FAES *et. al.*, 2004, FAES, NOLLO, 2006, HYTTI, TAKATO, IHALAINEN, 2006).

As redes neurais artificiais (ANN) também têm sido utilizadas com objetivo de modelar sistemas, em especial modelos cujas relações são não lineares (BEZERIANOS, PAPADIMITRIOU, ALEXOPOULOS, 1999, PANERAI *et. al.*, 2004, CHACÓN *et. al.*, 2009). Entre as redes utilizadas para esta finalidade se encontram as redes de funções de base radial (RBFN), as redes de recorrência temporal (TLRN) e as redes de múltiplas camadas (MLP) (BEZERIANOS, PAPADIMITRIOU, ALEXOPOULOS, 1999, PANERAI *et. al.*, 2004, CHACÓN *et. al.*, 2009).

As máquinas de vetor de suporte (SVM), do inglês *Support Vector Machines*, são alternativas as ANNs na modelagem de séries temporais com componentes não lineares, tendo sido utilizadas para a identificação de sistemas (CHACÓN *et. al.*, 2009, CHACÓN, ARRAYA, PANERAI, 2010). O uso da SVM em alternativa as ANN é justificado pelo fato de a primeira ser mais robusta e mais generalista do que a segunda (CHACÓN *et. al.*, 2009, CHACÓN, ARRAYA, PANERAI, 2010).

2.5 Identificação de sistemas para sequências de dados com lacunas de amostras ausentes:

Difícilmente, sinais biológicos são obtidos livres de artefatos ou quaisquer outras interferências prejudiciais ao seu processamento. Desta forma, trechos do sinal acabam sendo excluídos, com a formação de lacunas.

É possível classificar a ausência de amostras de um conjunto de dados em três categorias: perdas completamente aleatórias (PCA), perdas aleatórias (PA) e perdas não aleatórias (PNA) (KOIKKALAINEN, HORPPU, 2007, GHEYAS, SMITH, 2010). As PCAs ocorrem quando as amostras ausentes não apresentam qualquer dependência em relação a outras amostras do conjunto de dados, estando relacionadas a medidas incorretas, erros no equipamento, erros de digitação acidentais, entre outras causas (GHEYAS, SMITH, 2010). As PAs ocorrem quando as amostras ausentes apresentam dependência de amostras relacionadas à outra variável do banco de dados, por exemplo: adolescentes são menos susceptíveis a responderem sobre o hábito de fumar (GHEYAS, SMITH, 2010). Já as PNAs ocorrem quando a amostra ausente depende da própria variável em questão, por exemplo, uma questão a respeito do uso de drogas não respondida, sendo o próprio sujeito usuário (GHEYAS, SMITH, 2010).

Em sinais biológicos, geralmente ocorrem PCAs relacionadas a artefatos e interferências de qualquer natureza no sinal coletado. Desta forma, dois procedimentos são comumente utilizados: o descarte de seções onde tenham ocorrido tais interferências, sendo o trabalho realizado no segmento que contenha a maior parte do sinal; ou a interpolação dos segmentos restantes, formando um único sinal onde as lacunas existentes foram interpoladas.

No primeiro caso, o descarte de segmentos gera um espectro com menor resolução quando abordado por técnica não paramétrica, necessitando de um maior número de amostras para se obter um resultado consistente (ALINAGHI, 2009).

Diversos métodos podem ser empregados para interpolação como a linear, a spline cúbica, a SVM e a RBFN. Neste caso, o padrão de ocorrência da perda de dados pode ser determinante no sucesso do método escolhido (BROERSEN, WAELE, BOS, 2004). Por exemplo, a interpolação linear é mais eficiente do que a spline cúbica quando aplicada a sinais de fluxo sanguíneo cerebral com amostras ausentes distribuídas em janelas de pequeno tamanho (ALINAGHI, 2009). No entanto, o processo de interpolação das lacunas com amostras ausentes pode distorcer as informações do conjunto de dados pela inserção de amostras estimadas.

Outros procedimentos buscam estimar as amostras ausentes por meio de aplicações variantes da modelagem autorregressiva. Dentre as quais tem-se o filtro de Kalman, a estimativa e reconstrução iterativa por máxima verossimilhança, e o algoritmo de maximização da expectativa (EM) (ISAKSON, 1993). Dentre estes, o algoritmo EM apresenta melhor desempenho para sequências de dados com amostras ausentes (ISAKSON, 1993, BROERSEN, WAELE, BOS, 2004). PINTELON e SCHOUKENS (1999, 2000) propuseram outra abordagem, onde os dados ausentes eram tratados como parâmetros desconhecidos na identificação do sistema, porém esta abordagem é interessante apenas quando há pouca perda de amostras.

Apesar de existir uma vasta literatura a respeito técnicas de estimativas de valores para sequências de dados com amostras ausentes, pouco se tem a respeito destas aplicadas a sinais biomédicos. SIMPSON, INFANTOSI, BOTERO ROSAS (2001) e SIMPSON, BOTERO ROSAS, INFANTOSI (2005) trabalharam sinais biomédicos de EEG e fluxo sanguíneo cerebral com lacunas de amostras ausentes, estimando as funções de autocorrelação e correlação cruzada a partir das amostras disponíveis. Desta forma os espectros de potência puderam ser estimados por meio da Transformada de Fourier da função de autocorrelação, bem como os espectros cruzados puderam ser estimados para posterior cálculo da coerência entre os sinais.

Baseando-se nos trabalhos acima, ALINAGHI (2009) utilizou modelagem AR na qual os coeficientes do modelo foram calculados pelo método dos mínimos quadrados sobre as amostras disponíveis (LS-A “*least squares over available samples*”). Nesta abordagem, as linhas que contivessem ao menos um valor ausente, representado por um NaN (“*Not a Number*”), seriam excluídas no momento do cálculo

dos coeficientes. Levando em consideração o modelo AR apresentado pela equação 2 (

$$x[n] = \sum_{i=1}^M a_i x[n-i] + \varepsilon[n]), \text{ assumindo } M \text{ igual a } 3, \text{ tem-se:}$$

$$\begin{bmatrix} x[1] \\ x[2] \\ NaN \\ NaN \\ x[5] \\ x[6] \\ x[7] \\ x[8] \\ x[9] \\ NaN \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x[0] & NaN & NaN \\ x[1] & x[0] & NaN \\ x[2] & x[1] & x[0] \\ NaN & x[2] & x[1] \\ NaN & NaN & x[2] \\ x[5] & NaN & NaN \\ x[6] & x[5] & NaN \\ x[7] & x[6] & x[5] \\ x[8] & x[7] & x[6] \\ x[9] & x[8] & x[7] \\ x[9] & x[8] & x[7] \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 \\ a_2 \\ a_3 \end{bmatrix} \quad (20)$$

Desta forma, fica claro que a informação disponível para o cálculo dos coeficientes do modelo AR depende do padrão de ocorrência das amostras ausentes. ALINAGHI (2009) comparou a técnica de LS-A, aplicada a sinais de fluxo sanguíneo cerebral com amostras ausentes, a técnicas de interpolação (linear e spline cúbica), encontrando bons resultados com a aplicação da primeira.

Neste trabalho, a abordagem de dados com lacunas de amostras ausentes está relacionada ao instante respiratório em um dado intervalo de tempo. Este método não será utilizado em razão de artefatos existentes nos sinais colhidos, e sim como uma nova ferramenta para o estudo da VFC e PAS diferenciando-se os instantes respiratórios apresentados. Na seção seguinte serão revisados os procedimentos utilizados para análise da VFC e a influência do mecanismo respiratório sobre a mesma. Também será abordada a gênese da ASR, e, mais adiante, como será realizado o estudo da VFC e da PAS via abordagem por lacunas de amostras ausentes.

3 Revisão de literatura

Conforme discutido no item 2.3 o qual aborda a ASR, o seu uso como indexador da atividade vagal tem sido bastante debatido. As variáveis respiratórias, independentes da atividade vagal, que interferem sobre a ASR têm sido temas de pesquisas recentes, pois poderiam influenciá-la prejudicando seu desempenho como tal indexador (ECKBERG, 2003; DENVER, REED, PORGES, 2007; RITZ, 2009).

Entre estes fatores independentes da atividade vagal cardíaca, pode-se citar as variações na frequência respiratória e no volume corrente (DENVER, REED, PORGES, 2007). De modo geral, os efeitos destes fatores sobre o espectro de potência da VFC têm sido negligenciados levando a erros de interpretação das informações obtidas a cerca da VFC (CAMMANN, MICHEL, 2002). Desta forma, diferentes pontos de vista a respeito do controle do processo respiratório no estudo da ASR têm sido apresentados com o propósito de controlar a influência de mecanismos não vagais na gênese da mesma.

Uma proposta para o estudo da ASR consiste em controlar o mecanismo respiratório fixando-se frequências respiratórias específicas e analisando os efeitos nestas diferentes condições. No entanto, a ASR faz parte de uma complexa interação cardiorrespiratória bidirecional. De um lado sabe-se que a ASR é a modulação da FC por meio da respiração traduzindo a VFC, e o acoplamento cardiorrespiratório é a ativação da respiração a partir da demanda imposta pela atividade cardíaca. Desta forma, ao propor metodologias onde a frequência respiratória torna-se uma variável controlada por um valor fixo, a complexa interação existente entre estas variáveis pode ser desfeita (LARSEN *et. al.*, 2010).

Porém, a possível extinção desta interação ainda não foi testada de forma clara e, os pesquisadores que adotam a metodologia do controle respiratório assumem que a influência cardíaca na respiração não é tão relevante quanto da respiração na frequência cardíaca (LARSEN *et. al.*, 2010). Além desta questão fisiológica, estudos que envolvam atividades cognitivas também seriam afetados por esta metodologia, uma vez que a mesma exige atenção do sujeito na manutenção da frequência respiratória, muitas vezes

marcadas por um metrônomo ou pista visual como luzes ou gráficos em uma tela (LARSEN *et. al.*, 2010).

Utilizando esta metodologia de controle da frequência respiratória, alguns trabalhos se divergem em seus achados, entre o aumento, a manutenção e a redução, da magnitude da ASR gerada por respiração espontânea comparada a gerada por respiração controlada (para uma boa revisão destes trabalhos ver LARSEN, 2010).

Métodos que não utilizem a fixação da frequência respiratória em seu protocolo dependem de uma forma precisa de se obter o sinal respiratório para, a partir deste, utilizar abordagens que possibilitem investigar o efeito da respiração na VFC.

CAMMANN e MICHEL (2002), junto ao ECG coletaram o sinal respiratório por meio da medida da circunferência torácica em voluntários expostos a uma demanda física padronizada. O sinal de ECG foi processado como recomendado pela literatura e dele obtida a série temporal com os valores dos intervalos RR. Cada respiração foi obtida do sinal respiratório por meio de um programa de reconhecimento de padrões. Os autores objetivaram em seu trabalho obter a banda de frequência verdadeira da ASR para cada sujeito. Desta forma, a partir do reconhecimento dos padrões respiratórios, os autores obtiveram as frequências respiratórias em diferentes instantes (repouso e carga física) e utilizaram o valor da frequência média respiratória para determinar a real banda de ocorrência da ASR. Esta abordagem permite conhecer a banda de frequências onde a ASR se encontra e possibilita uma interpretação mais cuidadosa levando em consideração as individualidades no que diz respeito ao mecanismo respiratório.

WILHELM, GROSSMAN, COYLE (2004) testaram um método de correção para ASR que utilizou a análise da função de transferência e três frequências diferentes de respiração controlada, as quais serviram de linha de base para identificar mudanças relacionadas à ASR, em tarefas onde a respiração não foi controlada. As séries temporais dos intervalos RR e as mudanças no volume pulmonar foram coletadas, e a função de transferência relacionando a respiração ao intervalo RR foi estimada nas diferentes frequências de controle, para comparação de sua magnitude com os sujeitos em atividades onde a respiração não foi controlada (WILHELM, GROSSMAN, COYLE, 2004). Os autores concluíram que o método de ajuste da ASR melhorou a estimativa da atividade cardíaca vagal, porém o procedimento de calibração envolvendo a respiração controlada necessitava ser aprimorado (WILHELM, GROSSMAN, COYLE, 2004).

GROSSMAN, WILHELM, SPOERLE (2004) coletaram frequência respiratória, volume corrente e volume/minuto junto às variáveis cardiovasculares FC e ASR. A estimativa quantitativa da ASR foi realizada utilizando o algoritmo pico-vale. A escolha deste algoritmo em detrimento da análise espectral deve-se à facilidade de uso, ao fato de quantificar inspiração a inspiração baseado em uma frequência respiratória real e não em uma banda de frequência respiratória que possa refletir de forma inadequada o mecanismo respiratório do sujeito, além de a quantificação inspiração por inspiração permitir o uso de correções baseadas em parâmetros como a frequência respiratória ou volume corrente (GROSSMAN, WILHELM, SPOERLE,2004). Para analisar a relação da ASR com as variáveis respiratórias os autores utilizaram regressão linear múltipla e encontraram uma relação linear entre a ASR e os parâmetros respiratórios, ao passo que quando aplicada à relação ASR – FC a relação encontrada foi exponencial (GROSSMAN, WILHELM, SPOERLE 2004). Para análises futuras envolvendo a ASR, os autores utilizaram um valor normalizado para a mesma. Este fator de correção foi obtido dividindo-se a ASR pelo volume corrente, e chamado de função de transferência, ou ganho, da ASR em milissegundos por mililitros de mudança do volume corrente (GROSSMAN, WILHELM, SPOERLE, 2004). Desta forma, o monitoramento da respiração e o ajuste da ASR a partir dos índices respiratórios obtidos poderiam melhorar significativamente a análise do controle autonômico a partir da VFC (GROSSMAN, WILHELM, SPOERLE, 2004).

DENVER, REED, PORGES (2007), baseado em um modelo neural de geração da ASR no qual, esta e a frequência respiratória são saídas de um oscilador paralelo em comum (ECKBERG, 2003), afirmam que a frequência da ASR seria igual à frequência respiratória obtida em um sujeito. Os autores relatam que a imposição de um controle respiratório para a análise da VFC e da ASR comprometeria o *feedback* entre a atividade vagal cardíaca e a frequência respiratória (DENVER, REED, PORGES, 2007). Desta forma, baseado neste modelo, os autores defendem que um procedimento de correção para o estudo da ASR não seria necessário. Além disto, os procedimentos de correção seriam baseados em análises de covariância (ANCOVA), o que não seria um procedimento adequado para estes dados, uma vez que a amplitude da ASR e a frequência respiratória não apresentam um relacionamento linear suportado na literatura (DENVER, REED, PORGES, 2007).

SCHULZ *et. al.* (2009) desenvolveram um *toolbox* para MATLAB a fim de corrigir as diferenças individuais nos fatores de confusão de variáveis respiratórias sobre a ASR. Esta abordagem individual se faz necessária uma vez que a influência destes fatores de confusão é variável de sujeito para sujeito (SCHULZ *et. al.* 2009). As variáveis respiratórias monitoradas foram o volume corrente (V_T) e o tempo total do ciclo respiratório (T_{TOT}). O método baseia-se na observação de que a ASR normalizada pelo V_T demonstra uma tendência linear em uma faixa representativa do T_{TOT} , e que modificações em ASR/V_T em um determinado T_{TOT} acompanham de forma bem próxima as alterações cardíacas vagais (SCHULZ *et. al.* 2009). Um procedimento de calibração se faz necessário para se determinar esta faixa normalizada de ASR/V_T em uma faixa representativa de frequências respiratórias. Este é executado por meio de três ou quatro respirações controladas em frequências variadas de 8 a 16 respirações por minuto. O uso desta abordagem tem sido descrito com de fácil interpretação e substancialmente diferentes dos estudos os quais não realizaram este fator de correção (uma boa revisão destes artigos é encontrada em RITZ, 2009).

TIINANEN, TULPPO, SEPPÄNEN (2009) propuseram remover a influência respiratória sobre o sinal de VFC utilizando análise de componentes independentes (ICA). Este método permite decompor um conjunto de dados medidos, sinais, ou variáveis aleatórias em seus subconjuntos (TIINANEN, TULPPO, SEPPÄNEN, 2009). Para a aplicação do algoritmo, seria interessante que o sinal da ASR fosse um dos sinais isoladamente observados, como este é desconhecido, o sinal da respiração é utilizado como um dos observados. Neste trabalho os voluntários tiveram seu ECG adquirido em repouso e o tacograma obtido como recomendado pela literatura. Junto ao ECG a respiração espontânea foi adquirida por um sensor de temperatura e um monitor, sendo posteriormente o sinal processado e sincronizado ao tacograma em 2 Hz de frequência de amostragem. Por meio da ICA, a ASR foi extraída restando apenas o tacograma livre da influência respiratória (TIINANEN, TULPPO, SEPPÄNEN, 2009). Segundo os autores, este método pode ser aplicado de forma eficiente na remoção da ASR dos sinais cardiovasculares podendo também ser aplicado ao sinal de pressão arterial. Em consequência disto, uma análise mais precisa dos índices cardiovasculares, sem a interação da ASR seria possível.

RITZ (2009) contra argumenta DENVER, REED, PORGES (2007), dizendo que os procedimentos de correção da ASR por ele utilizados não são uma abordagem

ANCOVA como dito. Além disto, 8 de 10 estudos desenvolvidos por RITZ *et. al.*, mostraram que a correção da ASR pode fazer a diferença na interpretação final dos resultados (RITZ, 2009). O autor ainda relata que vê o procedimento de correção no domínio do tempo, por ele desenvolvido, não como um padrão ouro, mas uma das melhores soluções encontradas na literatura (RITZ, 2009).

Como visto, a análise da VFC, utilizando a ASR como medida da atividade autonômica do coração apresenta divergências de idéias a respeito de seu uso ou normalização. Estas divergências levam a discussões sobre a validade da VFC como indexador da atividade autonômica cardíaca (PARATI *et. al.*, 2006, TAYLOR, STUNDIGER, 2006), e, inclusive, sobre os mecanismos responsáveis pela gênese da ASR (ECKBERG, 2009, KAREMAKER, 2009).

Desta forma este trabalho busca propor alternativas à análise da VFC, e ao estudo da ASR levando em consideração o comportamento diferenciado nos instantes inspiratório e expiratório, e modelos capazes de explorar as relações de causalidade existentes neste sistema.

4 Métodos

Este estudo foi realizado a partir de um banco de dados já existente, pertencente ao Laboratório de Engenharia Pulmonar do Programa de Engenharia Biomédica COPPE / UFRJ.

Os dados foram coletados de 25 voluntários, adultos jovens (idade média (DP) 25,5 (4,0), 13 homens e 12 mulheres) não fumantes e sem condições clínicas que afetem o sistema cardiorrespiratório.

Estes sujeitos foram submetidos a um protocolo de teste com as seguintes atividades:

- Instruções: antes de cada atividade, um painel de instruções era fixado em um quadro à frente do voluntário descrevendo o que ele deveria fazer em seguida.
- Repouso: voluntário sentou-se confortavelmente em silêncio.
- Leitura: Leitura de um texto em voz alta como se estivesse lendo para alguém por perto.
- ConveASR livre: o voluntário foi solicitado a conveASRr sobre um tópico de sua escolha que envolvesse sua rotina diária ou um livro favorito.
- Teste matemático em silêncio: o voluntário executou uma série de subtrações (repetidas subtrações do número 7 de algarismos aleatórios de 3 dígitos) e as respostas eram escritas.
- Teste matemático em voz alta: mesmo procedimento anterior, porém as respostas às perguntas deveriam ser realizadas em voz alta, como se tivesse alguém por perto.

O teste foi dividido em duas partes:

Parte A:

1. Instruções por escrito sobre as atividades a serem realizadas. Aproximadamente 1 min.

2. Repouso. Duração de 5 min.
3. Instruções. Aproximadamente 1 min.
4. Leitura de Texto. Duração de 5 min.
5. Repouso. Duração de 5 min.
6. Instruções. Aproximadamente 1 min.
7. ConveASR livre. Duração de 5 min.

Parte B:

1. Instruções por escrito sobre as atividades a serem realizadas. Aproximadamente 1 min.
2. Repouso. Duração de 5 min.
3. Instruções. Aproximadamente 1 min.
4. Teste matemático em silêncio. Duração de 5 min.
5. Repouso. Duração de 5 min.
6. Instruções. Aproximadamente 1 min.
7. Teste matemático em voz alta. Duração de 5 min.

Os voluntários permaneceram sentados em posição confortável em uma cadeira com apoio de braços, dentro de uma sala silenciosa com apenas um quadro para instruções à frente. Os pesquisadores e o equipamento ficaram posicionados atrás do voluntário. As instruções foram dadas somente por escrito evitando a influência do pesquisador, bem como erros de interpretação no comando. O tempo de duração das atividades era desconhecido, e o término era sabido quando a próxima ordem escrita fosse dada.

Durante a realização do protocolo, foram adquiridos os seguintes sinais biológicos:

- Eletrocardiograma (ECG): Utilizada uma única derivação (figura 6) para minimizar artefatos de movimentos relacionados à escrita durante os testes de matemática, e ao mesmo tempo gerar gráficos de ECG com picos R bem definidos comparados às derivações padrão. Utilizado monitor de ECG com saída analógica modelo SDM-2000, Dixtal, Brasil.

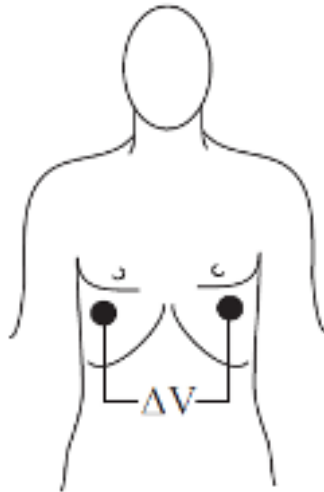


Figura 6: Derivação proposta para a captação do ECG [Extraído de BEDA, 2007]

- Pressão arterial (PA): Aquisição contínua da pressão arterial medida no dedo utilizando o equipamento Portapres® (FMS BV, Holanda) para a extração da série temporal de pressão arterial sistólica.
- Pressão aérea bucal (Pair): Adquirida por transdutor de pressão (modelo 163PC01D48, Honeywell, EUA) ligado a máscara que o voluntário utilizou durante o teste.
- Pressão parcial de CO₂ (P_{CO2}): Adquirida por capnômetro (CO2SMO DX-7100, Dixtal, Brasil), com sensor posicionado no fundo da máscara.
- Áudio: um microfone foi posicionado para captar artefatos ocasionais como tosses e para monitorar os sujeitos nas tarefas as quais era necessário falar.
- Marcas Temporais: O início e o fim de cada atividade era registrado com um dispositivo construído no qual o operador pressionava um botão cada vez que ele desejasse marcar um evento.

Todos os sinais foram adquiridos simultaneamente (após filtragem anti-aliasing para o ECG e para Pair) com frequência de amostragem de 1000 Hz em um PC ligado a uma placa de aquisição (modelo PCI-6024E, National Instruments, EUA), exceto a P_{CO2} a qual foi adquirida utilizando a entrada serial do PC devido à ausência de saída analógica do equipamento. Para o áudio, a frequência de amostragem foi de 1000 Hz, o

que seria baixo para compreensão da fala, mas suficiente para os objetivos mencionados acima.

Para este estudo, foram utilizados somente os sinais para os sujeitos em repouso, durante o primeiro instante, após as instruções iniciais.

4.1 Processamento dos dados:

O ritmo cardíaco e a PAS tiveram suas séries de eventos discretos (DES) estabelecidas a partir do sinal de ECG (DES_{VFC}) e do sinal contínuo de pressão arterial (DES_{VPAS}). No caso do ECG, foi detectado o instante de ocorrência do pico onda R através de algoritmo automático proposto por PAN e TOMPKINS (1985). Para a PAS, o mesmo algoritmo foi adaptado para localizar os instantes de tempo de ocorrência de picos pressóricos. Ambas as séries discretas são representadas como um vetor de dois componentes. Para a DES_{VFC} o primeiro componente é o comprimento do período cardíaco e o segundo o instante de tempo onde cada período cardíaco se encerra. Para a DES_{VPAS} o primeiro componente é o pico de amplitude da PAS e o segundo, o instante de tempo de ocorrência deste pico.

$$DES_{VFC} [i]=[T_{i+1} - T_i, T_i] \quad (21)$$

$$DES_{VPAS} [i]=[F_i, T_i] \quad (22)$$

É sabido que a presença de artefatos pode levar à detecção de falsos picos, gerando assim componentes de frequências espúrios (BERNTSON, 1997). Para garantir a ausência de artefatos, as séries também foram checadas visualmente e editadas quando necessário.

Ao final, as séries discretas foram interpoladas por *spline* cúbica e re-amostradas a 4 Hz como recomendada por MALIK, *et. al.* (1996) a fim de aplicar os métodos para estimar os índices, os quais necessitam de amostras equidistantes.

O fluxo e volume respiratórios foram mensurados por meio de uma máscara com os sensores acoplados. O experimento contou com duas máscaras de tamanhos diferentes oferecendo ao voluntário maior conforto durante a coleta. Diferentes ajustes foram utilizados em testes preliminares para minimizar a resistência ao fluxo aéreo e reduzir o espaço morto os quais influenciam na ocorrência da arritmia sinusal respiratória (BEDA, 2007).

Uma rotina de cálculo da coerência direcionada foi desenvolvida para MATLAB e aplicada aos sinais dos voluntários em repouso. Esta rotina consiste em identificar modelos AR bivariados, tendo como variáveis a VFC, a PAS e o fluxo respiratório (FR), e a partir deste modelo obter os autoespectros e espectros cruzados para o cálculo da coerência. Anteriormente à aplicação da rotina, os sinais de VFC e de PAS tiveram a tendência linear removida e passaram por um filtro passa altas, tipo Butterworth de segunda ordem, em direção direta e reveASR, para remover componentes de frequência inferior a 0,05 Hz, não interessantes para este estudo. Para obter a relação de causalidade entre os valores de coerência, os coeficientes $b_{1,n}$ e $a_{2,n}$ foram forçados a zero para estabelecer a direcionalidade da variável 1 para a 2, e da variável 2 para a 1, respectivamente (maiores detalhes ver sessão de fundamentos teóricos item 2.4).

Para analisar a significância de valores de coerência direcionada estimados, séries *surrogate* têm sido utilizadas para se estipular o limiar de significância dos valores obtidos (PORTA *et. al.*, 2002; FAES *et. al.*, 2004; FAES, NOLLO, 2006; FAES, PORTA, NOLLO, 2010). Esta análise consiste em gerar pares de sinais não correlacionados, porém com as mesmas propriedades estatísticas dos sinais originais e, a partir destes pares, calcular o intervalo de confiança da distribuição amostral dos valores de coerência sob a hipótese nula de nenhuma relação entre os sinais (FAES *et. al.* 2004). Para este estudo, 40 pares de séries surrogate foram geradas para o cálculo do intervalo de confiança, todas as vezes que os valores de coerência fossem estimados. Outro parâmetro para analisar as relações neste estudo foi o ganho da função de transferência em ambas as direções.

Em um primeiro momento, a rotina de cálculo dos valores de coerência foi aplicada aos dados sem levar em consideração a distinção dos instantes respiratórios. Desta forma, os valores calculados possuem interferência da ASR, além disto, nenhum tipo de correção proposta na literatura para a mesma foi realizada. Os modelos AR desenvolvidos relacionaram VFC x PAS, PAS x FR, e VFC x FR, a partir destes foram calculados os valores de coerência simples, coerência direcionada e os valores de ganho das funções de transferência direcionadas para cada sujeito.

Após este procedimento, as informações a respeito dos ciclos respiratórios foram utilizadas. A partir do sinal de fluxo respiratório obtido, os instantes inspiratórios e expiratórios foram calculados e removidos para gerar lacunas no sinal de VFC. Desta

forma, foram obtidos dois sinais de VFC, um apresentando amostras apenas nos instantes expiratórios e outro com apenas instantes inspiratórios.

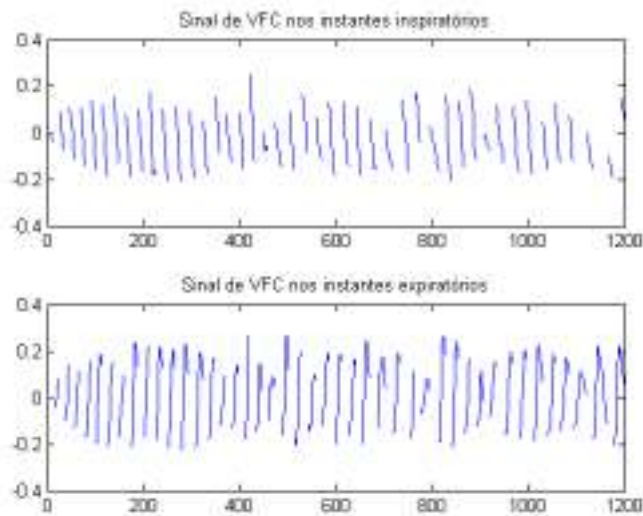


Figura 7: Sinal de VFC apresentando lacunas de amostras ausentes em instantes expiratórios e inspiratórios respectivamente.

Assim, para se observar o comportamento do sinal nos diferentes instantes, inspiratório e expiratório, os respectivos sinais com suas amostras ausentes foram submetidos à rotina para o cálculo da coerência direcionada. Esta abordagem busca compreender a interação entre VFC e PAS nos instantes inspiratórios, expiratórios e suas relações com a ASR, uma vez que, durante a expiração a atividade vagal torna-se máxima e, durante a inspiração, esta é quase abolida (YASUMA, HAYANO, 2004). Esta investigação foi realizada por meio de modelos bivariados em *loop* fechado considerando as relações VFC x Fluxo respiratório; PAS x Fluxo respiratório e VFC x PAS.

A fim de se testar a abordagem aos dados com amostras ausentes acima citados, foram desenvolvidas simulações para assegurar a aplicação desta técnica a sequências de dados com lacunas de amostras ausentes com o tamanho aproximado dos intervalos respiratórios.

4.2 Análise estatística

Calculados valores de coerência simples, direcionadas, e ganhos direcionados; os valores medianos, por banda do sinal (LF e HF, 0 - 0,15 Hz e 0,15 - 0,5 Hz

respectivamente) foram obtidos para os 25 sujeitos em cada modelo proposto, para instantes inspiratórios, expiratórios e para os modelos sem esta distinção.

Desta forma, para cada modelo tem-se 25 valores medianos para cada banda de frequência em diferentes instantes respiratórios. Os valores medianos por banda de frequência de cada modelo em cada instante respiratório foram comparados por meio do teste de Friedman. O teste *post hoc* Tukey HSD foi utilizado para análise grupo a grupo em casos onde o teste de Friedman apontou diferença estatisticamente significativa, sempre com $\alpha = 0,05$.

5 Simulação da análise de dados com lacunas de amostras ausentes, mimetizando intervalos respiratórios

O uso da técnica de mínimos quadrados sobre as amostras disponíveis (SIMPSON, ROSAS, INFANTOSI, 2005), inclusive sua aplicabilidade em processos bivariados em *loop* fechado e no cálculo de coerências direcionadas, foi testado por meio de sinais os quais simularam esta interação.

O procedimento utilizado para recriar os sinais em um processo bivariado interagindo em *loop* fechado foi proposto por PORTA *et. al.* (2002) sendo dado por:

$$y_1[n] = ky_2[n - 2] + w_1[n] \quad (23)$$

$$y_2[n] = \alpha y_1[n] + w_2[n] \quad (24)$$

Substituindo (24) em (23) obtém-se:

$$y_1[n] = \alpha ky_1[n - 2] + kw_2[n - 2] + w_1[n] \quad (25)$$

Apresentado esquematicamente na figura seguinte:

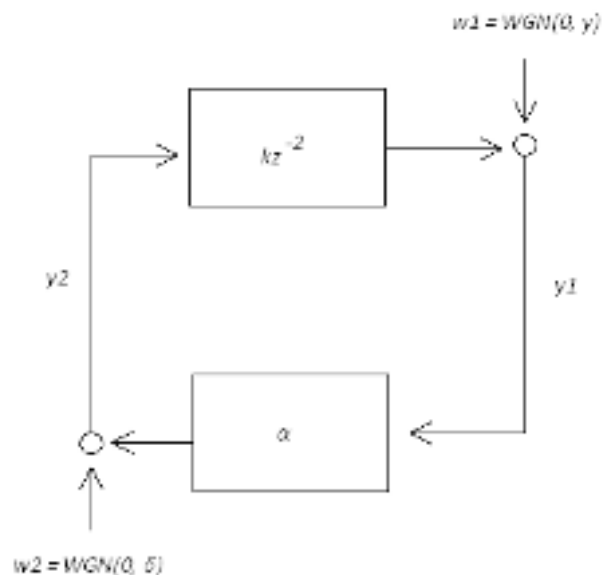


Figura 8: *Loop* fechado linear utilizado nas simulações. O relacionamento em *loop* fechado entre y_1 e y_2 é criado ao determinarmos que a amostra atual de y_1 dependa de uma versão atrasada de duas amostras de y_2 , e esta amostra atual de y_1 exerça influência em y_2 , sendo α e k dois fatores determinantes de ganho. Os ruídos brancos w_1 e w_2 , com suas respectivas variâncias γ e δ são utilizados para confundir as

relações determinísticas entre y_1 e y_2 .

A relação determinística entre y_1 e y_2 pode ser ajustada por meio dos parâmetros de variância γ e δ . Por exemplo, ajustando-se $\delta = 0$ e $\gamma = 1$, o ruído w_2 se torna nulo produzindo uma relação completamente determinística de y_1 para y_2 aumentando o acoplamento de $y_1 \rightarrow y_2$, vice e versa.

A simulação proposta permite avaliar o comportamento da técnica, uma vez que são conhecidas as relações determinísticas entre os sinais e a ASR não ocorre. O fato de não existir a ASR no processo de simulação faz com que os instantes inspiratórios e expiratórios tenham comportamentos iguais ao longo do tempo e, acima de tudo, traduzam aproximadamente o comportamento do sinal completo. Os instantes inspiratórios e expiratórios foram estipulados a partir da relação inspiração/expiração de 0,66. Assim, cada instante inspiratório e expiratório tiveram duração de 2 e 3 segundos respectivamente.

Desta forma, foram gerados 1000 pares de sinais segundo a descrição acima. Os fatores de ganho ficaram ajustados em $\alpha = 0,7$ e $k = -0,7$; os parâmetros descritores das variâncias de w_1 e w_2 foram ajustados em $\gamma = 1$ e $\delta = 0,2$. Assim, ficou estabelecida uma forte relação determinística de y_1 ocasionando y_2 , e uma fraca relação de y_2 ocasionando y_1 . Os instantes expiratórios e inspiratórios foram determinados como descrito acima.

O cálculo dos autoespectros e dos espectros cruzados foi realizado por método autorregressivo, e para obter os parâmetros dos modelos desejados utilizou-se o método dos mínimos quadrados sobre as amostras disponíveis, o que permitiu trabalhar com o sinal apresentando lacunas de amostras ausentes nos instantes inspiratórios ou expiratórios de acordo com o interesse de estudo. A ordem do modelo ficou estabelecida em 4 pois o uso de modelos de ordem mais elevada é inviável, tendo em vista que ao aumentar a ordem, o número de ocorrências de *NaN's* nas linhas da matriz de regressores também aumenta, e desta forma o método não fornece informações suficientes para os cálculos.

5.1 Resultados

Aplicando-se modelagem autorregressiva de ordem 4, para os 1000 pares de sinais gerados como descrito anteriormente e calculando valores de coerência e

coerência direcionada para os dados completos bem como para os dados para intervalos respiratórios específicos obteve-se os resultados apresentados nas figuras 9 a 11:

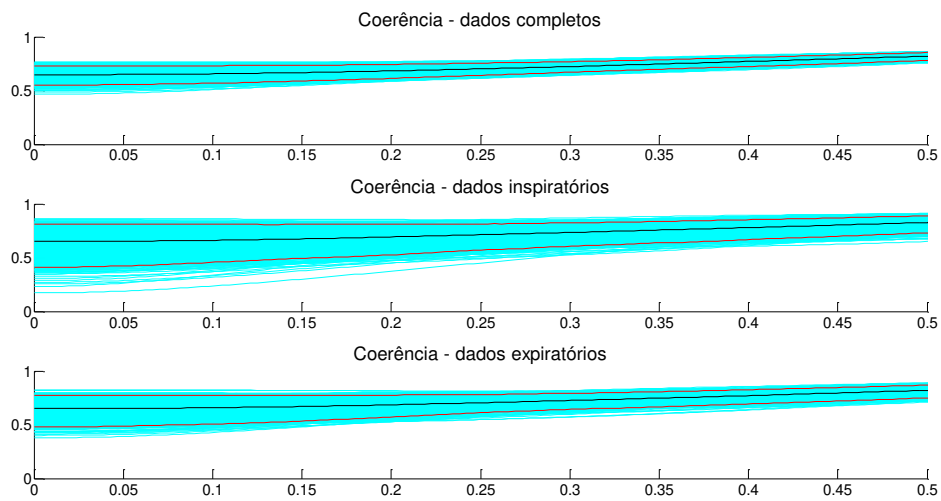


Figura 9: Valores de coerência não direcionada de 0 a 0,5 Hz para os dados simulados, com respectivos valores medianos e percentis de 2,5 e 97,5%, para dados completos, dados em instantes inspiratórios e expiratórios.

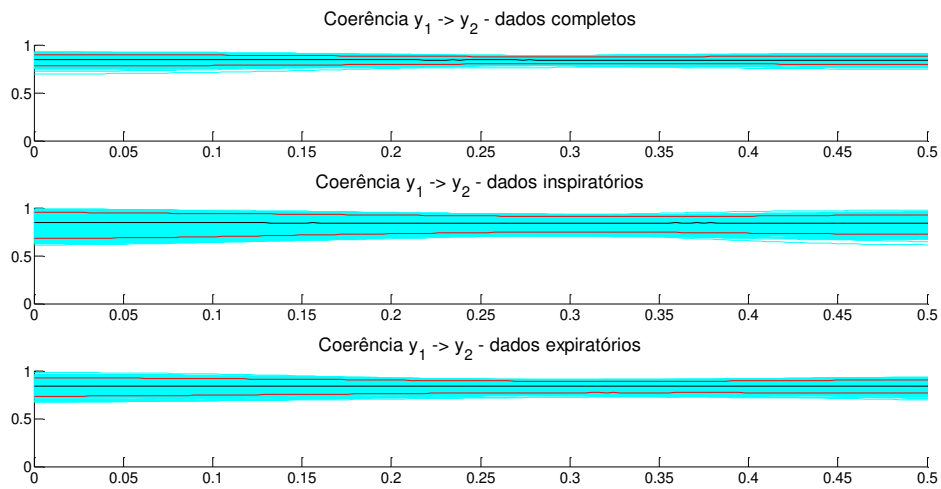


Figura 10: Valores de coerência direcionada ($y_1 \rightarrow y_2$) de 0 a 0,5 Hz para os dados simulados, com respectivos valores medianos e percentis de 2,5 e 97,5%, para dados completos, dados em instantes inspiratórios e expiratórios.

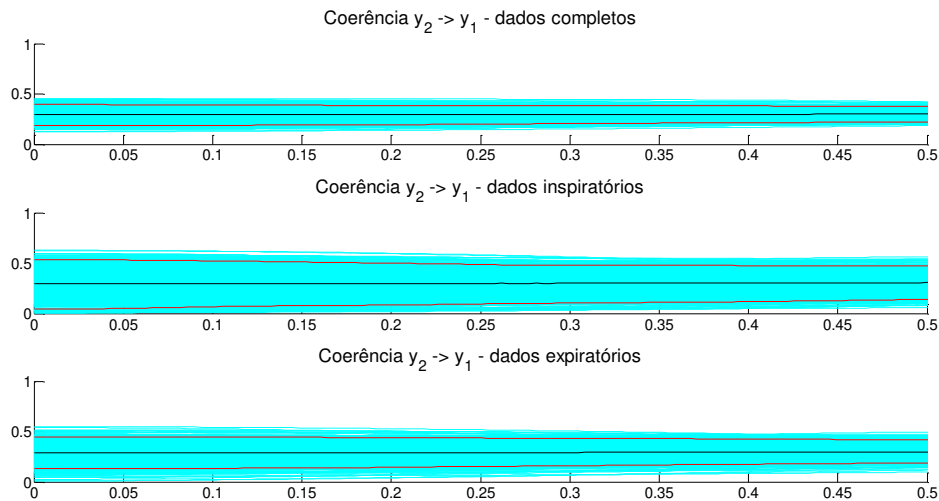


Figura 11 – Valores de coerência direcionada ($y_2 \rightarrow y_1$) de 0 a 0,5 Hz para os dados simulados, com respectivos médianos e percentis de 2,5 e 97,5%, para dados completos, dados em instantes inspiratórios e expiratórios.

Observando-se somente os valores médianos para coerência e coerências direcionadas para os dados completos demonstrados na figura 12:

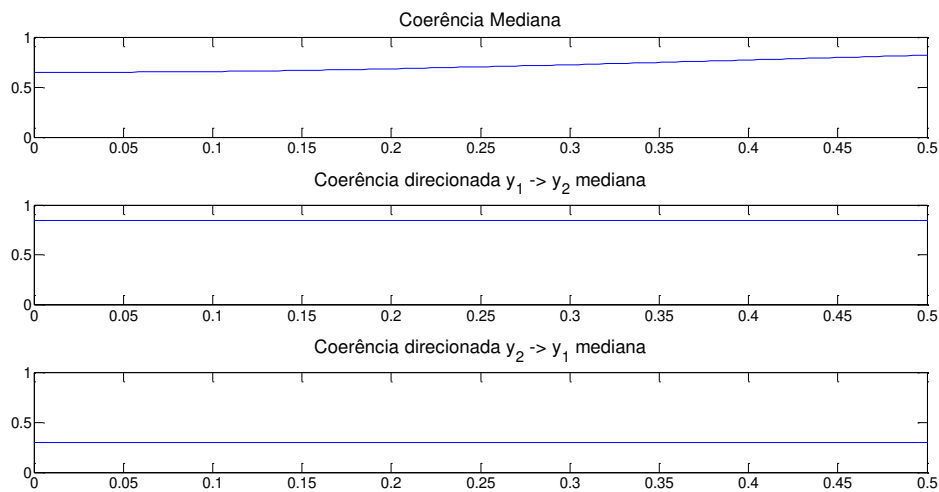


Figura 12: Valores médianos de coerência não direcionada, coerência direcionada de $y_1 \rightarrow y_2$, coerência direcionada de $y_2 \rightarrow y_1$ de 0 a 0,5 Hz.

A figura 12 ilustra a relação determinística impostamente esperada onde tem-se a relação de $y_1 \rightarrow y_2$ (0,84) mais forte comparada à relação de $y_2 \rightarrow y_1$ (0,3).

Analisando os instantes inspiratórios e expiratórios separadamente, tem-se o comportamento demonstrado na figura 13:

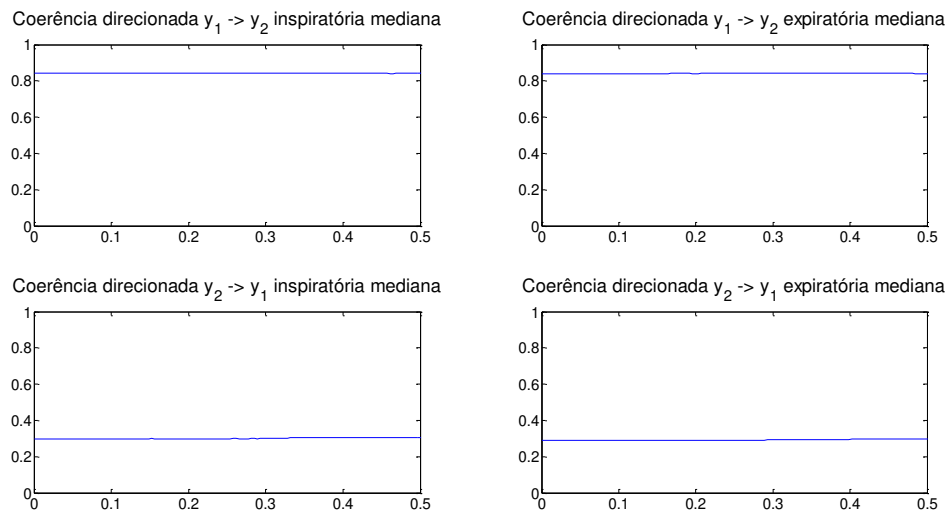


Figura 13: Valores médios para coerência direcionada relacionados aos instantes respiratórios específicos.

Observa-se na figura 13 que os valores esperados para as coerências direcionadas, dados instantes respiratórios específicos, mantiveram-se no patamar inicial no qual o sinal foi processado por inteiro, sem haver diferenças entre os instantes inspiratórios ou expiratórios.

Estatisticamente, pode-se constatar este fato ao estabelecer um intervalo de confiança formado pelos percentis de 2,5 e 97,5% dos dados completos e comparar aos valores medianos obtidos para os dados com lacunas nos instantes respiratórios específicos, verificando que estes se encontram dentro do intervalo de confiança estabelecido como mostrado nas figuras 14 e 15:

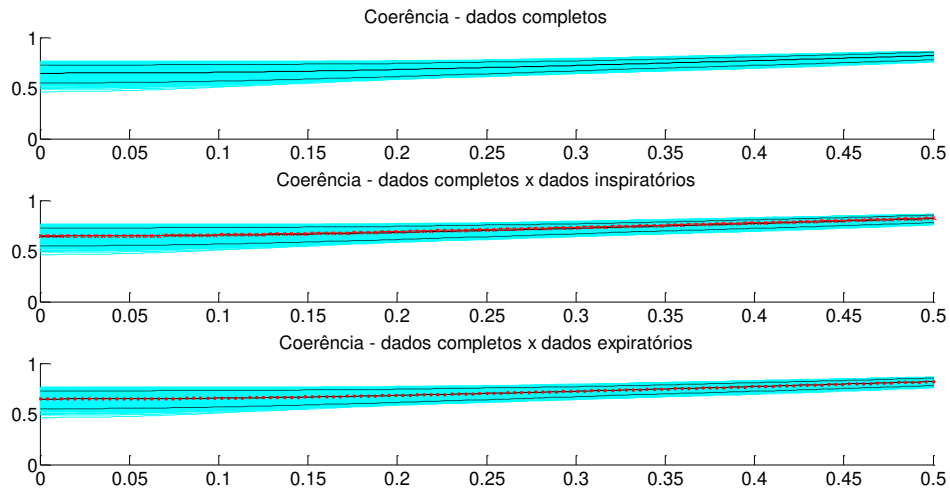


Figura 14: Intervalos de confiança estabelecidos pelos percentis de 2,5 e 97,5% (linha tracejada) e comparação com a mediana dos dados obtidos para instantes inspiratórios e expiratórios, para valores de coerência simples de 0 a 0,5 Hz.

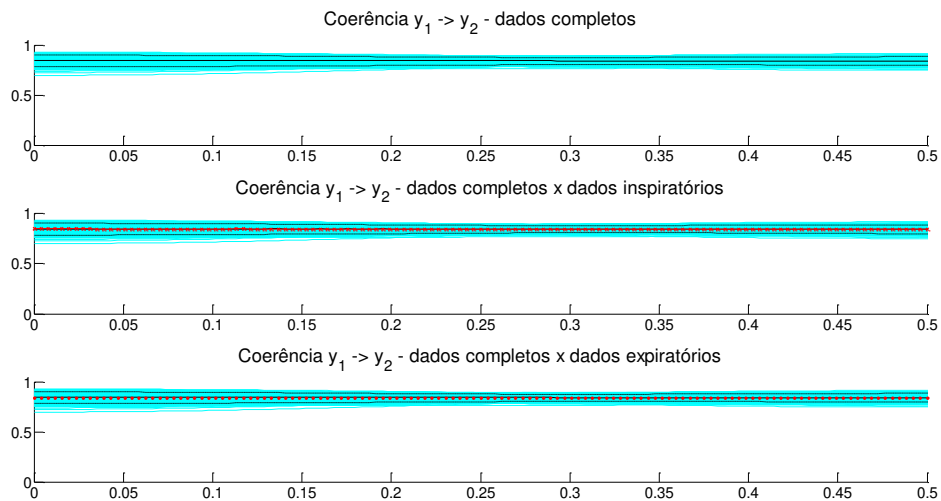


Figura 15: Intervalos de confiança estabelecidos pelos percentis de 2,5 e 97,5% (linha tracejada) e comparação com a mediana dos dados obtidos para instantes inspiratórios e expiratórios, para valores de coerência direcionada $y_1 \rightarrow y_2$ de 0 a 0,5 Hz.

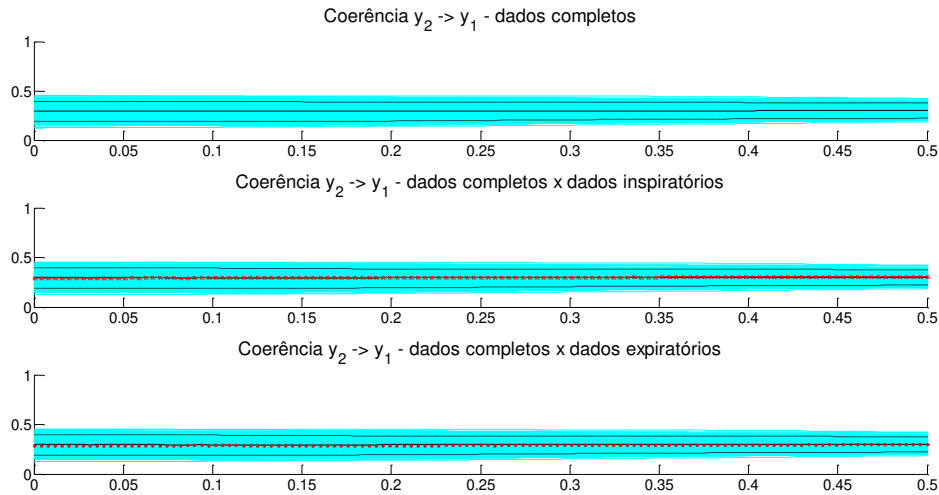


Figura 16: Intervalos de confiança estabelecidos pelos percentis de 2,5 e 97,5% (linha tracejada) e comparação com a mediana dos dados obtidos para instantes inspiratórios e expiratórios, para valores de coerência direcionada $y_2 \rightarrow y_1$ de 0 a 0,5 Hz.

Desta forma a ocorrência de qualquer processo durante um instante respiratório específico, como, por exemplo, a ASR durante a inspiração, poderia ser detectada pela análise em separado de cada instante.

5.2 Discussão

Deve-se levar em consideração a limitação desta abordagem no que diz respeito à ordem do modelo utilizada. Sabe-se que a escolha da ordem do modelo é crítica quando utilizada a abordagem autorregressiva. Critérios como AIC e o MDL foram propostos a fim de auxiliar na escolha do melhor modelo implementado e têm sido utilizados amplamente por pesquisadores para este objetivo (PORTA et. al. 2002; FAES et. al. 2004; FAES, NOLLO, 2006).

Contudo, a abordagem de sinais com lacunas de amostras ausentes também deve levar em consideração o tamanho e distribuição destas lacunas a fim de se gerar o modelo adequado, como exemplificado por meio da simulação. Neste caso, os intervalos inspiratórios e expiratórios foram fixos obedecendo-se uma razão entre os instantes inspiratórios e expiratórios. As lacunas inspiratórias teriam duração de 2 segundos e as expiratórias de 3 segundos, em uma amostragem de 4 Hz, havendo, então, 8 e 12 amostras ausentes por lacuna respectivamente. Assim, a aplicação do método dos

mínimos quadrados sobre as amostras disponíveis utilizando-se modelos AR de ordem superior ao número de amostras ausentes por lacuna não seria viável.

Tal procedimento seria inviável, pois ao formar a matriz de regressores para calcular os coeficientes do modelo, o número de linhas com NaN's pode ser muito alto ou até mesmo pode ocorrer em todas as linhas. Como estas linhas devem ser excluídas no processo de cálculo dos coeficientes do modelo AR na abordagem de mínimos quadrados sobre as amostras disponíveis, as estimativas são imprecisas, devido a singularidades, ou não calculadas, devido à ausência de dados na matriz de regressores. Sendo assim o uso desta abordagem, no que diz respeito à ordem para a escolha do modelo, se limitaria ao número de amostras existentes nas lacunas de cada instante inspiratório ou expiratório. Além disso, como no sinal biológico, as distâncias entre os intervalos inspiratórios e expiratórios não são fixas a distribuição das lacunas pode interferir da mesma forma, gerando um grande número de linhas com NaN's ou até mesmo provocar sua ocorrência em todas as linhas.

5.3 Conclusão

O método de mínimos quadrados sobre as amostras disponíveis é viável à abordagem de sinais de VFC e PAS para identificar diferenças entre instantes respiratórios gerados pela ASR. No entanto, a escolha da ordem do modelo utilizado é limitada à distribuição e tamanho das lacunas geradas para cada abordagem.

6 Resultados

Os dados submetidos à rotina desenvolvida tiveram modelos AR de ordem 1 a 8 elaborados, uma vez que a formação de lacunas nos dados de entrada impossibilita a elaboração de modelos de ordens superiores. Para seleção da ordem do modelo, foi utilizado o Critério de Akaike (AIC) (AKAIKE, 1974, CHATFIELD, 2004, FAES *et al.*, 2004, FAES, NOLLO, 2006) o qual apontou para um modelo de ordem 4 para a maioria dos sujeitos (23 dos 25), sendo esta ordem adotada como padrão para a análise dos dados. Desta forma, a limitação a modelos de ordem 8 não foi importante para a sequências deste estudo.

As análises foram realizadas em situações considerando a influência do instante do fluxo respiratório (inspiração/expiração) e com o sinal completo, sem esta consideração. Então, os valores de coerência, coerência direcionada (em ambas as direções), e o ganho (em ambas as direções) foram obtidos considerando os sinais inteiros (sem influência do instante respiratório), com lacunas durante a expiração (influência do instante inspiratório) e com lacunas durante a inspiração (influência do instante expiratório).

6.1 Modelo VFC x Fluxo respiratório

A influência da respiração (RESP) na VFC, em especial a inspiração, é marcadamente reconhecida conforme revisto na sessão 2.3, daí a importância deste modelo para este estudo.

A figura 17 ilustra a distribuição dos valores medianos de coerência simples e direcionada por banda (LF e HF) para os 25 sujeitos comparando os modelos sem a distinção dos instantes respiratórios com os modelos para instantes inspiratórios e expiratórios. Os valores de coerência por sujeito deste modelo estão disponibilizados no apêndice deste trabalho.

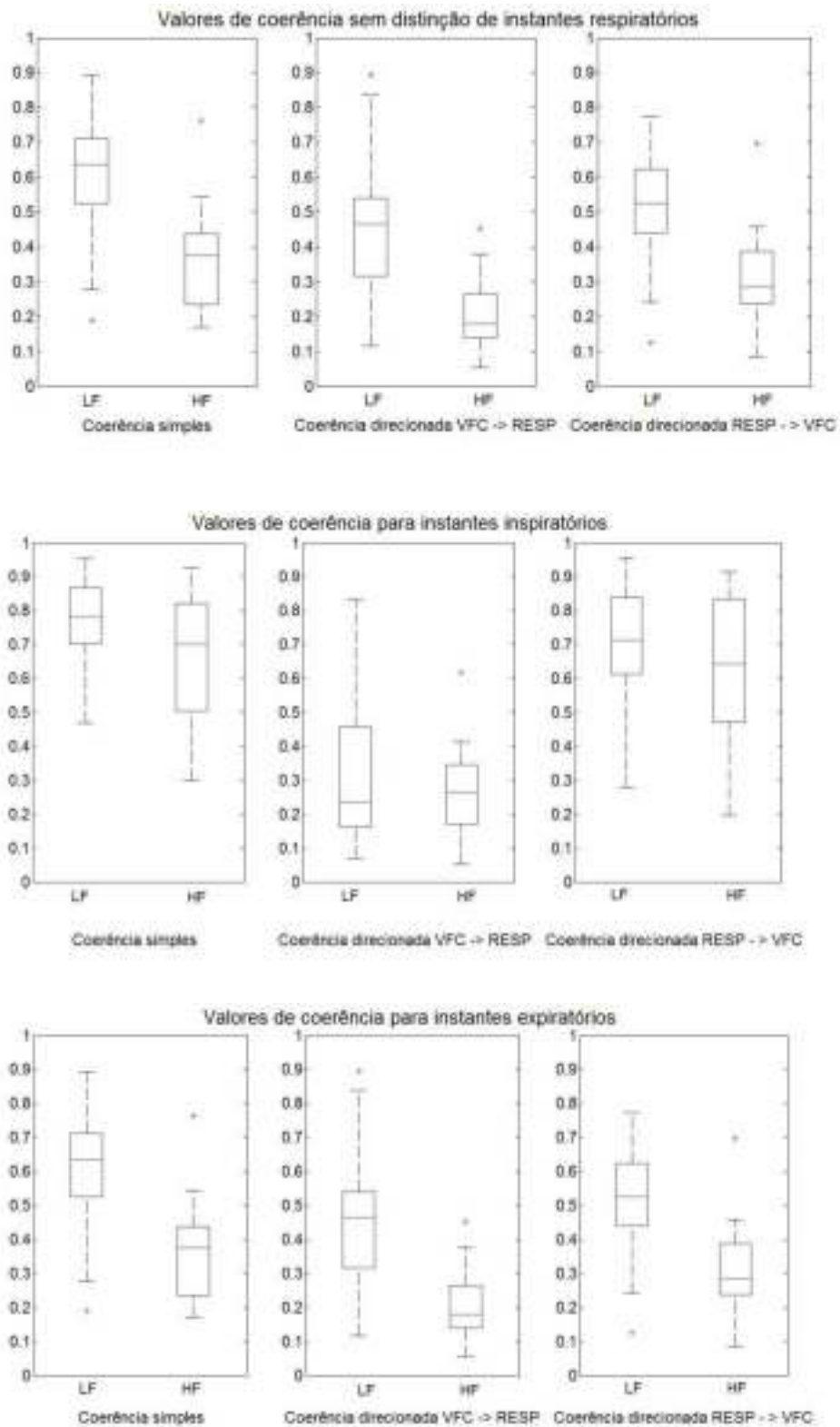


Figura 17: Box plots com a distribuição dos valores medianos de coerência dos 25 sujeitos por banda do sinal.

		Média	Desvio padrão	Mediana
C	LF	0,598	0,179	0,635
	HF	0,669	0,184	0,713
C _{ins}	LF	0,770	0,132	0,780
	HF	0,666	0,1484	0,697
C _{exp}	LF	0,598	0,179	0,635
	HF	0,413	0,132	0,409
C _{VFC→RESP}	LF	0,461	0,122	0,457
	HF	0,295	0,139	0,269
C _{VFC→RESP} INSPIRAÇÃO	LF	0,329	0,221	0,232
	HF	0,280	0,120	0,289
C _{VFC→RESP} EXPIRAÇÃO	LF	0,456	0,207	0,465
	HF	0,242	0,109	0,231
C _{RESP→VFC}	LF	0,631	0,145	0,678
	HF	0,591	0,136	0,627
C _{RESP→VFC} INSPIRAÇÃO	LF	0,700	0,169	0,713
	HF	0,612	0,200	0,635
C _{RESP→VFC} EXPIRAÇÃO	LF	0,518	0,157	0,525
	HF	0,319	0,117	0,303

Tabela 1: Média, desvio padrão e mediana para valores medianos de coerência simples e direcionada por bandas do sinal para o modelo VFC x RESP dos 25 sujeitos.

Testando os valores de coerência simples para a banda LF nos diferentes instantes respiratórios, o teste de Friedman aponta para a diferença estatística entre os grupos ($p=0,00007$). A análise *post hoc* indica diferenças significativas com $p<0,05$ entre a coerência simples e a coerência simples inspiratória; e entre a coerência simples inspiratória e a coerência simples expiratória. Para a banda HF o teste de Friedman

também aponta para uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,000004$). A análise *post hoc* indica diferença significativa com $p<0,05$ entre a coerência simples e a coerência simples expiratória; e entre a coerência simples inspiratória e a coerência simples expiratória.

Para os valores de coerência direcionada VFC→RESP na banda LF e para banda HF, o teste de Friedman não mostrou diferença significativa entre os grupos de diferentes instantes respiratórios ($p=0,06$, $p=0,08$, respectivamente).

Para os valores de coerência direcionada RESP→VFC na banda LF o teste de Friedman aponta para diferença significativa entre os grupos de diferentes instantes respiratórios ($p=0,00003$). A análise *post hoc* indica diferença significativa com $p<0,05$ entre os valores de coerência direcionada RESP→VFC e a coerência direcionada RESP→VFC inspiratória; e entre os valores de coerência direcionada RESP→VFC inspiratória e a coerência direcionada RESP→VFC expiratória. Para banda HF o teste de Friedman também aponta para diferenças estatisticamente significativas ($p=0,000001$). A análise *post hoc* indica diferença significativa com $p<0,05$ entre os valores de coerência direcionada RESP→VFC e a coerência direcionada RESP→VFC expiratória; e entre os valores de coerência direcionada RESP→VFC inspiratória e de coerência direcionada RESP→VFC expiratória.

Os resultados acima descritos estão sumarizados na tabela 2.

Coerência simples			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,00007	<u>Banda HF</u>	0,000004
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins	*p<0,05	C x Cins	-
C x Cexp	-	C x Cexp	*p<0,05
Cins x Cexp	* p<0,05	Cins x Cexp	* p<0,05

Coerência direcionada			
VFC→RESP			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,06	<u>Banda HF</u>	0,08
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins (VFC→RESP)	-	C x Cins (VFC→RESP)	-
C x Cexp (VFC→RESP)	-	C x Cexp (VFC→RESP)	-
Cins x Cexp (VFC→RESP)	-	Cins x Cexp (VFC→RESP)	-

Coerência direcionada			
RESP→VFC			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,00003	<u>Banda HF</u>	0,000001
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins (RESP→VFC)	-	C x Cins (RESP→VFC)	-
C x Cexp (RESP→VFC)	*p<0,05	C x Cexp (RESP→VFC)	*p<0,05
Cins x Cexp (RESP→VFC)	*p<0,05	Cins x Cexp (RESP→VFC)	*p<0,05

Tabela 2: Testes de Friedman e respectivos post hoc Tukey HSD por banda de frequência para os valores de coerência simples e direcionada. Onde C representa valores de coerência sem a distinção do instante respiratório; Cins representa os valores de coerência para os instantes inspiratórios e Cexp para os instantes expiratórios.

A figura 18 mostra os valores medianos para o ganho direcionado VFC→RESP e RESP→VFC por banda (LF e HF) para os 25 sujeitos comparando os modelos sem a distinção dos instantes respiratórios com os modelos para instantes inspiratórios e expiratórios. Os valores do ganho direcionado por sujeito deste modelo estão disponibilizados no apêndice deste trabalho.

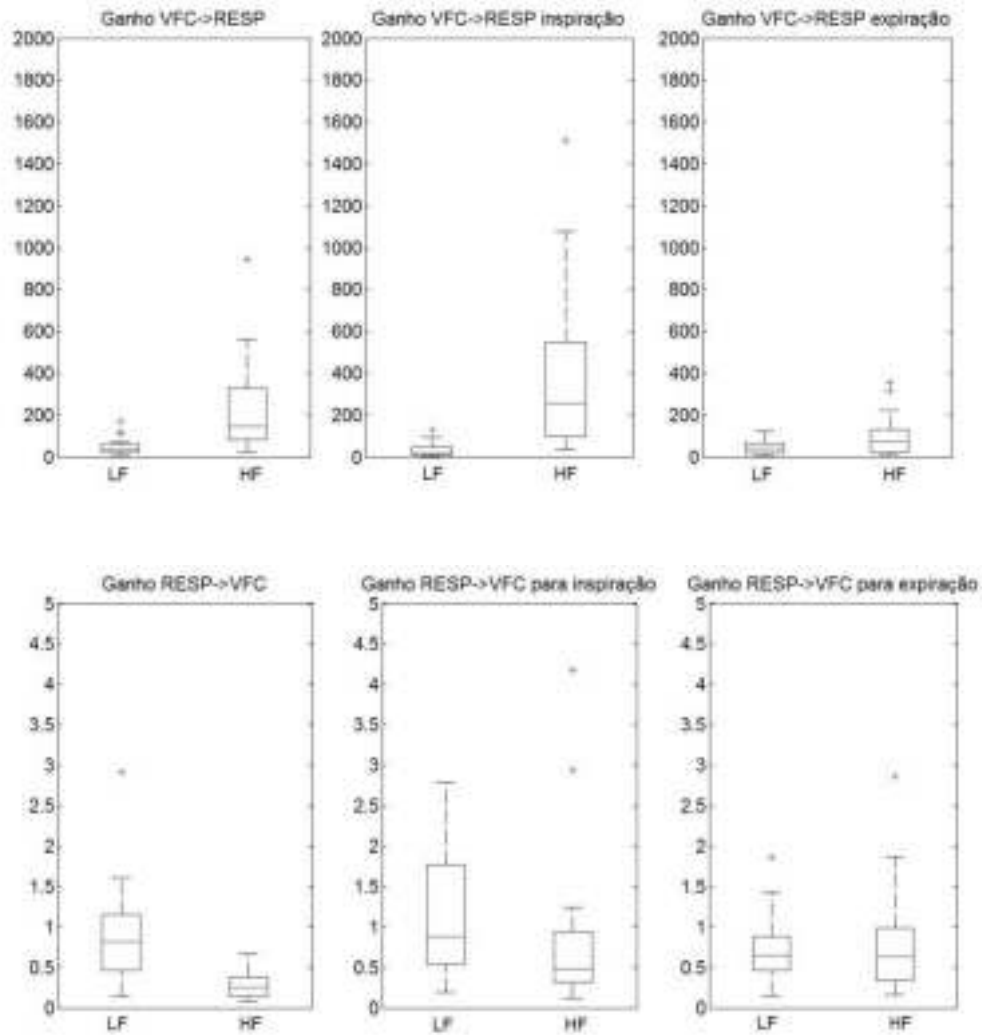


Figura 18: Box plots com valores medianos de ganho direcionado VFC→RESP e RESP→VFC dos 25 sujeitos por banda do sinal.

		Média	Desvio padrão	Mediana
G _{VFC→RESP}	LF	47,04	38,30	35,23
	HF	242,29	199,98	190,25
G _{VFC→RESP} INSPIRAÇÃO	LF	32,24	31,83	19,18
	HF	372,75	399,48	254,75
G _{VFC→RESP} EXPIRAÇÃO	LF	44,94	31,08	40,61
	HF	113,37	89,54	101,22
G _{RESP→VFC}	LF	0,89	0,59	0,81
	HF	0,29	0,15	0,28
G _{RESP→VFC} INSPIRAÇÃO	LF	1,17	0,75	0,88
	HF	0,90	1,00	0,54
G _{RESP→VFC} EXPIRAÇÃO	LF	0,71	0,41	0,65
	HF	0,84	0,64	0,68

Tabela 3: Média, desvio padrão e mediana para valores medianos de ganho direcionado por bandas do sinal para o modelo VFC x RESP dos 25 sujeitos.

Aplicando-se o teste de Friedman aos valores de ganho direcionado VFC→RESP, tem-se que para banda LF não há diferença estatisticamente significativa entre os valores ao se comparar a influência dos diferentes instantes respiratórios $p=0,07$.

No entanto, para a banda HF, o teste informa diferença estatisticamente significativa entre os diferentes instantes respiratórios $p=0,7.10^{-7}$. A análise *post-hoc* indica que há diferença significativa ($p<0,05$) entre o ganho direcionado VFC→RESP durante a expiração e os demais (ganho direcionado VFC→RESP e ganho direcionado VFC→RESP durante a inspiração).

Para o ganho direcionado RESP→VFC a estatística não aponta diferença significativa para a banda LF do sinal $p=0,07$. Para a banda HF, foi identificada diferença estatisticamente significativa ($p=0,0000004$). A análise *post hoc* aponta

diferença significativa ($p < 0,05$) entre os valores de ganho direcionado RESP→VFC e os valores de ganho direcionado durante a inspiração; e para os valores de ganho direcionado RESP→VFC e ganho direcionado RESP→VFC durante a expiração. Os resultados descritos estão sumarizados na tabela seguinte:

Ganho direcionado			
VFC→RESP			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,07	<u>Banda HF</u>	0,00000007
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins	-	G x Gins	-
C x Cexp	-	G x Gexp	* $p < 0,05$
Cins x Cexp	-	Gins x Gexp	* $p < 0,05$
Ganho direcionado			
RESP→VFC			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,07	<u>Banda HF</u>	0,00000004
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
G x Gins	-	G x Gins	* $p < 0,05$
G x Gexp	-	G x Gexp	* $p < 0,05$
Gins x Gexp	-	Gins x Gexp	-

Tabela 4: Testes de Friedman e respectivos post hoc Tukey HSD por banda de frequência para os valores de ganho direcionado. Onde G representa valores de ganho sem a distinção do instante respiratório; Gins representa os valores de ganho para os instantes inspiratórios e Gexp para os instantes expiratórios.

6.2 Modelo PAS x Fluxo respiratório

A figura a seguir apresenta os valores medianos de coerência simples e direcionada por banda (LF e HF) para os 25 sujeitos comparando os modelos sem a distinção dos instantes respiratórios com os modelos para instantes inspiratórios e expiratórios. Os valores de coerência por sujeito deste modelo estão disponibilizados no apêndice deste trabalho.

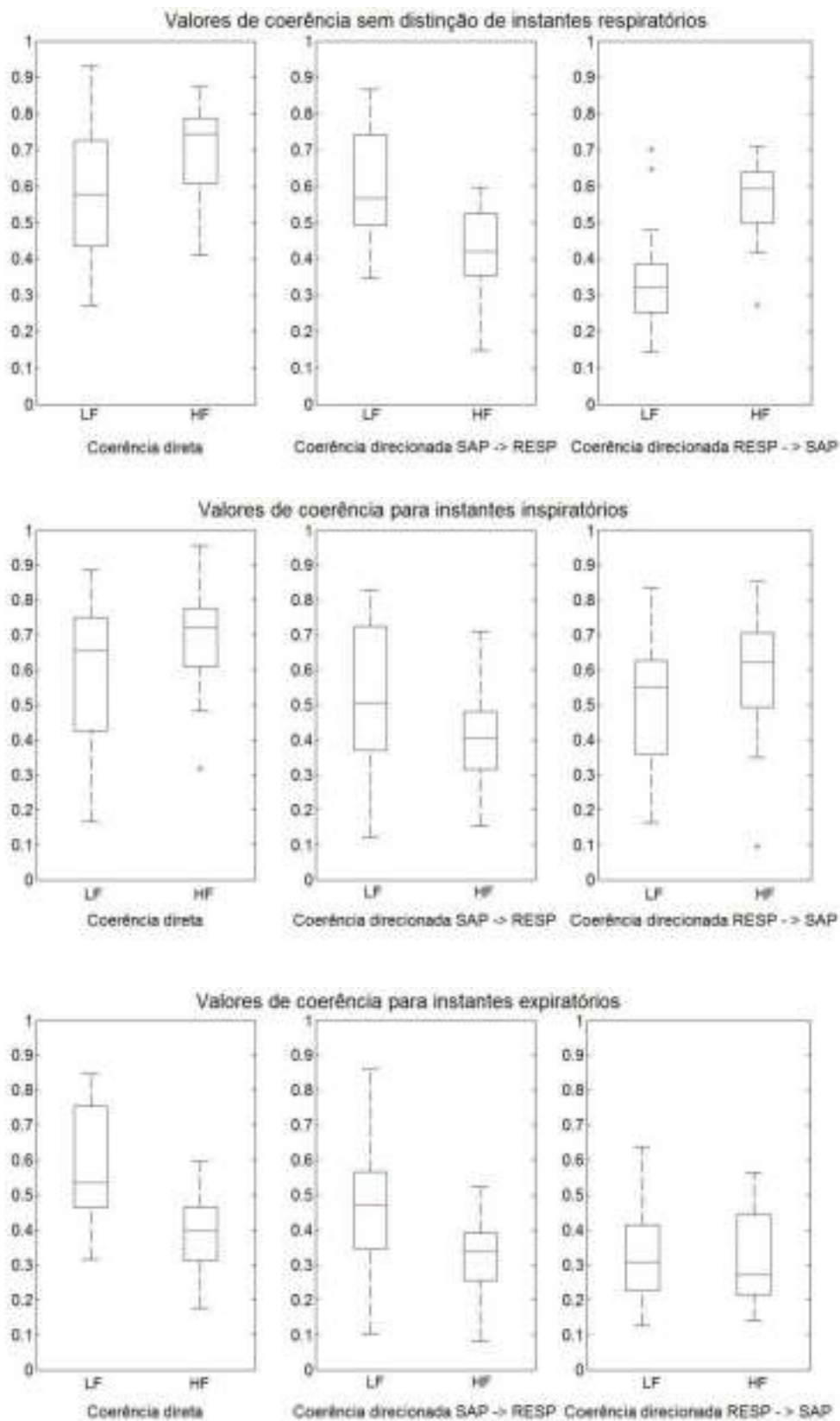


Figura 19: Box plots dos valores medianos de coerência dos 25 sujeitos por banda do sinal.

		Média	Desvio padrão	Mediana
C	LF	0,584	0,202	0,585
	HF	0,703	0,118	0,744
C _{ins}	LF	0,584	0,241	0,653
	HF	0,701	0,147	0,724
C _{exp}	LF	0,604	0,194	0,568
	HF	0,394	0,126	0,397
C _{PAS→RESP}	LF	0,617	0,156	0,586
	HF	0,427	0,121	0,421
C _{PAS→RESP} INSPIRAÇÃO	LF	0,518	0,233	0,523
	HF	0,409	0,137	0,406
C _{PAS→RESP} EXPIRAÇÃO	LF	0,478	0,192	0,475
	HF	0,317	0,115	0,339
C _{RESP→PAS}	LF	0,336	0,134	0,320
	HF	0,563	0,109	0,593
C _{RESP→PAS} INSPIRAÇÃO	LF	0,518	0,163	0,553
	HF	0,601	0,180	0,622
C _{RESP→PAS} EXPIRAÇÃO	LF	0,323	0,133	0,309
	HF	0,328	0,138	0,272

Tabela 5: Média, desvio padrão e mediana para valores medianos de coerência simples e direcionada por bandas do sinal para o modelo PAS x RESP dos 25 sujeitos.

Testando-se os valores de coerência simples para a banda LF nos diferentes instantes respiratórios, o teste de Friedman não aponta para diferença estatística entre os grupos ($p=0,59$). Para a banda HF o teste de Friedman aponta para uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,00000003$). A análise *post hoc* indica diferença

significativa com entre a coerência simples e a coerência simples expiratória; e entre a coerência simples inspiratória e a coerência simples expiratória.

Para os valores de coerência direcionada PAS→RESP na banda LF o teste de Friedman aponta diferença significativa entre os grupos de diferentes instantes respiratórios ($p=0,0015$). A análise *post hoc* indica diferença significativa com $p<0,05$ entre a coerência direcionada PAS→RESP e a coerência direcionada PAS→RESP inspiratória; e entre a coerência direcionada PAS→RESP e a coerência direcionada PAS→RESP expiratória. Para banda HF o teste de Friedman indica diferenças estatisticamente significativas ($p=0,0001$). A análise *post hoc* indica diferença significativa com $p<0,05$ entre a coerência direcionada PAS→RESP e a coerência direcionada PAS→RESP expiratória.

Para os valores de coerência direcionada RESP→PAS na banda LF o teste de Friedman aponta para diferença significativa entre os grupos de diferentes instantes respiratórios ($p=0,0004$). A análise *post hoc* indica diferença significativa com $p<0,05$ entre os valores de coerência direcionada RESP→VFC e de coerência direcionada RESP→VFC inspiratória; e para os valores de coerência direcionada RESP→VFC inspiratória e coerência direcionada RESP→VFC expiratória. Para banda HF o teste de Kruskalwallis também aponta para diferenças estatisticamente significativas ($p=0,000005$). A análise *post hoc* indica diferença significativa com $p<0,05$ entre os valores de coerência direcionada RESP→VFC e a coerência direcionada RESP→VFC expiratória; e entre os valores de coerência direcionada RESP→VFC inspiratória e de coerência direcionada RESP→VFC expiratória.

Os resultados acima descritos estão sumarizados na tabela 3.

Coerência simples			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,59	<u>Banda HF</u>	0,00000003
<i>Post hoc</i>	-	<i>Post hoc</i>	
C x Cins	-	C x Cins	-
C x Cexp	-	C x Cexp	*p<0,05
Cins x Cexp	-	Cins x Cexp	*p<0,05

Coerência direcionada PAS→RESP			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,0015	<u>Banda HF</u>	0,0001
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins (PAS→RESP)	*p<0,05	C x Cins (PAS→RESP)	-
C x Cexp (PAS→RESP)	*p<0,05	C x Cexp (PAS→RESP)	*p<0,05
Cins x Cexp (PAS→RESP)	-	Cins x Cexp (PAS→RESP)	-

Coerência direcionada RESP→PAS			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,0004	<u>Banda HF</u>	0,000005
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins (RESP→PAS)	*p<0,05	C x Cins (RESP→PAS)	-
C x Cexp (RESP→PAS)	-	C x Cexp (RESP→PAS)	*p<0,05
Cins x Cexp (RESP→PAS)	*p<0,05	Cins x Cexp (RESP→PAS)	*p<0,05

Tabela 6: Testes de Friedman e respectivos post hoc Tukey HSD por banda de frequência para os valores de coerência simples e direcionada. Onde C representa valores de coerência sem a distinção do instante respiratório; Cins representa os valores de coerência para os instantes inspiratórios e Cexp para os instantes expiratórios.

A figura 20 mostra os valores médios para o ganho direcionado PAS→RESP e RESP→PAS por banda (LF e HF) para os 25 sujeitos comparando os modelos sem a distinção dos instantes respiratórios com os modelos para instantes inspiratórios e expiratórios. Os valores do ganho direcionado por sujeito deste modelo estão disponibilizados no apêndice deste trabalho.

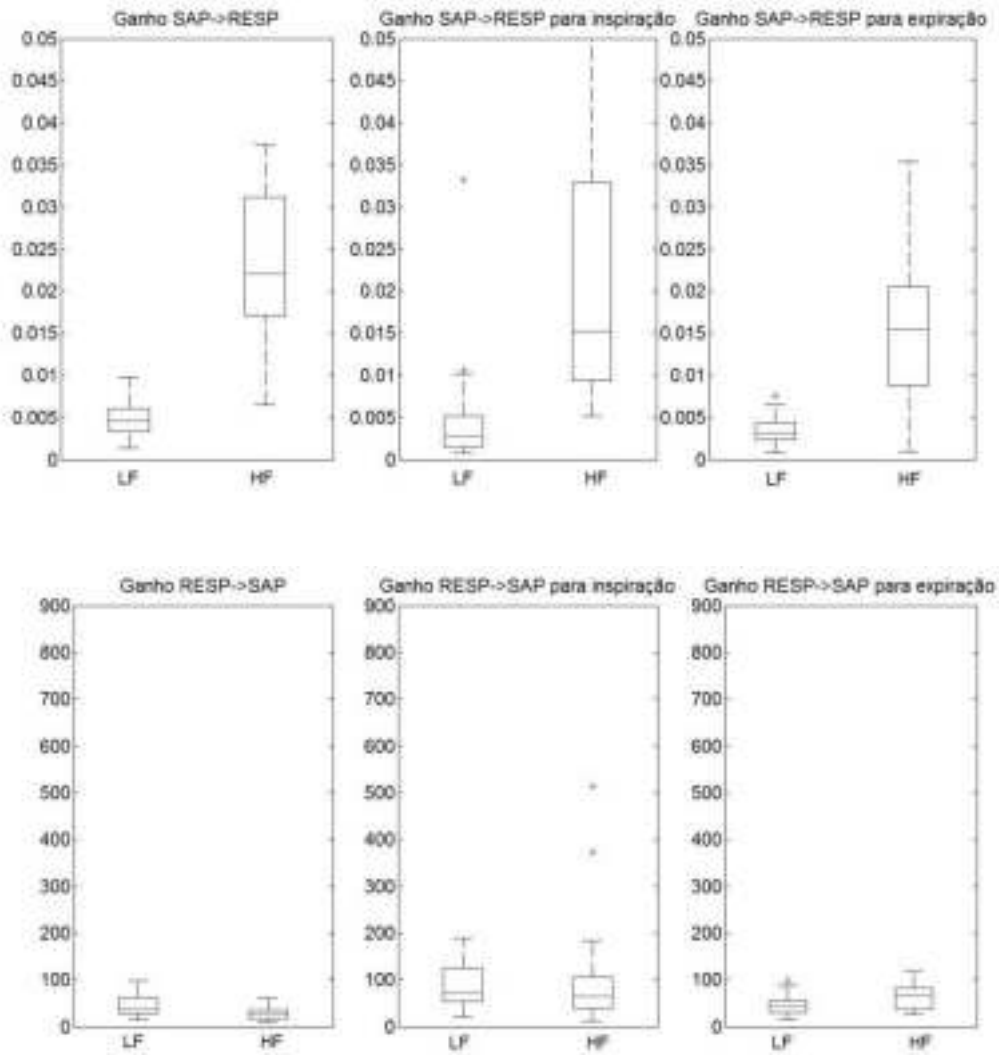


Figura 20: Box plots dos valores medianos de ganho direcionado PAS→RESP e RESP→PAS dos 25 sujeitos por banda do sinal.

		Média	Desvio padrão	Mediana
$G_{PAS \rightarrow RESP}$	LF	0,0049	0,0022	0,0047
	HF	0,0230	0,009	0,0232
$G_{PAS \rightarrow RESP}$ INSPIRAÇÃO	LF	0,0049	0,0066	0,0028
	HF	0,0192	0,0127	0,0150
$G_{PAS \rightarrow RESP}$ EXPIRAÇÃO	LF	0,0035	0,0017	0,0032
	HF	0,0151	0,0079	0,0141
$G_{RESP \rightarrow PAS}$	LF	44,09	23,01	37,71
	HF	30,81	13,36	30,74
$G_{RESP \rightarrow PAS}$ INSPIRAÇÃO	LF	88,76	49,02	71,93
	HF	132,28	177,84	75,91
$G_{RESP \rightarrow PAS}$ EXPIRAÇÃO	LF	45,26	20,33	42,62
	HF	66,86	26,96	66,89

Tabela 7: Média, desvio padrão e mediana para valores medianos de ganho direcionado por bandas do sinal para o modelo PAS x RESP dos 25 sujeitos.

Aplicando o teste de Friedman aos valores de ganho direcionado PAS→RESP tem-se para banda LF uma diferença estatisticamente significativa entre os valores ao se comparar a influência dos diferentes instantes respiratórios ($p=0,02$). A análise *post-hoc* indica que há diferença significativa somente entre o ganho direcionado PAS→RESP e o ganho direcionado PAS→RESP durante a expiração. Para a banda HF, o teste informa diferença estatisticamente significativa entre os diferentes instantes respiratórios ($p=0,04$). A análise *post-hoc* indica que há diferença significativa somente entre o ganho direcionado PAS→RESP e o ganho direcionado PAS→RESP durante a expiração.

Para o ganho direcionado RESP→PAS a estatística aponta diferença significativa para a banda LF do sinal ($p=0,00001$). A análise *post hoc* indica diferença significativa ($p<0,05$) para os valores de ganho direcionado RESP→PAS e valores de

ganho direcionado RESP→PAS inspiratório, e para os valores de ganho direcionado RESP→PAS e valores de ganho direcionado RESP→PAS expiratório.

Para a banda HF, foi identificada diferença estatisticamente significativa ($p=0,00000009$). A análise *post hoc* aponta diferença significativa entre os valores de ganho direcionado RESP→PAS e os valores de ganho direcionado RESP→PAS durante a inspiração; e para os valores de ganho direcionado RESP→PAS e os valores de ganho direcionado RESP→PAS durante a expiração. Os valores de ganho direcionado RESP→PAS para a banda HF durante a inspiração não diferem estatisticamente dos valores durante a expiração.

Os resultados descritos estão sumarizados na tabela seguinte:

Ganho direcionado			
PAS→RESP			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,02	<u>Banda HF</u>	0,04
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins	-	G x Gins	-
C x Cexp	*p<0,05	G x Gexp	*p<0,05
Cins x Cexp	-	Gins x Gexp	-
Ganho direcionado			
RESP→PAS			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,00001	<u>Banda HF</u>	0,00000009
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
G x Gins	*p<0,05	G x Gins	*p<0,05
G x Gexp	-	G x Gexp	*p<0,05
Gins x Gexp	*p<0,05	Gins x Gexp	-

Tabela 8: Testes de Friedman e respectivos post hoc Tukey HSD por banda de frequência para os valores de ganho direcionado. Onde G representa valores de ganho sem a distinção do instante respiratório; Gins representa os valores de ganho para os instantes inspiratórios e Gexp para os instantes expiratórios.

6.3 Modelo VFC x PAS

A figura a seguir apresenta os valores médios de coerência simples e direcionada por banda (LF e HF) para os 25 sujeitos comparando os modelos sem a distinção dos instantes respiratórios com os modelos para instantes inspiratórios e expiratórios. Os valores de coerência por sujeito deste modelo estão disponibilizados no apêndice deste trabalho.

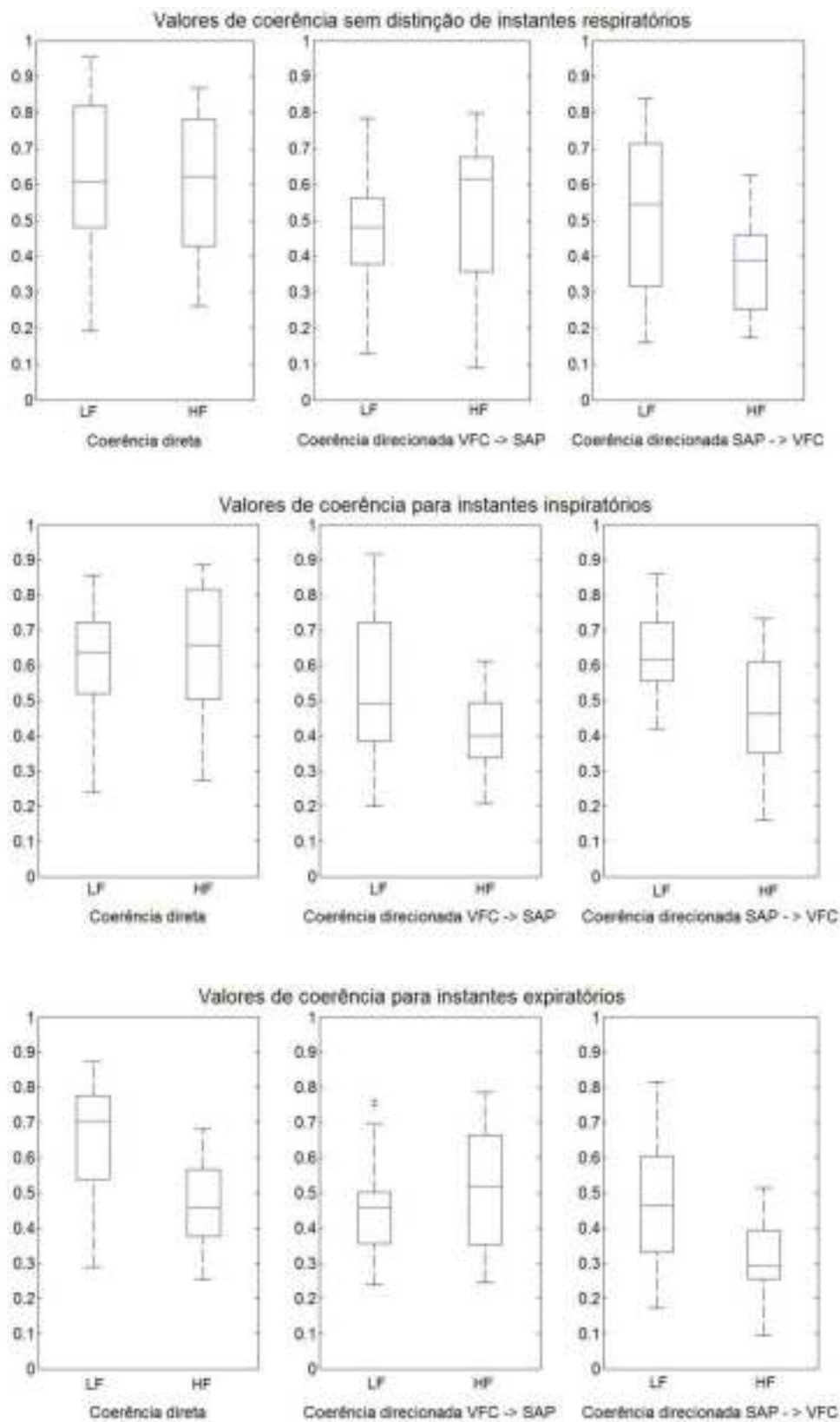


Figura 21: Box plots com valores medianos de coerência dos 25 sujeitos por banda do sinal.

		Média	Desvio padrão	Mediana
C	LF	0,590	0,233	0,581
	HF	0,606	0,188	0,622
Cins	LF	0,619	0,176	0,667
	HF	0,655	0,169	0,659
Cexp	LF	0,643	0,190	0,690
	HF	0,466	0,121	0,459
C _{VFC→PAS}	LF	0,455	0,161	0,484
	HF	0,526	0,203	0,615
C _{VFC→PAS} INSPIRAÇÃO	LF	0,560	0,222	0,509
	HF	0,412	0,115	0,401
C _{VFC→PAS} EXPIRAÇÃO	LF	0,428	0,150	0,410
	HF	0,513	0,173	0,519
C _{PAS→VFC}	LF	0,526	0,221	0,544
	HF	0,373	0,114	0,387
C _{PAS→VFC} INSPIRAÇÃO	LF	0,656	0,139	0,663
	HF	0,475	0,169	0,462
C _{PAS→VFC} EXPIRAÇÃO	LF	0,483	0,177	0,466
	HF	0,309	0,112	0,292

Tabela 9: Média, desvio padrão e mediana para valores medianos de coerência simples e direcionada por bandas do sinal para o modelo VFC x PAS dos 25 sujeitos.

Testando-se os valores de coerência simples para a banda LF nos diferentes instantes respiratórios, o teste de Friedman não aponta para diferença estatística entre os grupos ($p=0,59$). Para a banda HF o teste de Friedman aponta para uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,0001$). A análise *post hoc* indica diferença

significativa entre a coerência simples e a coerência simples expiratória; e entre a coerência simples inspiratória e a coerência simples expiratória.

Para os valores de coerência direcionada VFC→PAS na banda LF o teste de Friedman aponta diferença significativa entre os grupos de diferentes instantes respiratórios ($p=0,009$). A análise *post hoc* indica diferença significativa entre a coerência direcionada VFC→PAS inspiratória e a coerência direcionada VFC→PAS expiratória. Para banda HF o teste de Friedman não indica diferenças estatisticamente significativas ($p=0,08$). Para os valores de coerência direcionada PAS→VFC na banda LF o teste de Friedman aponta diferença significativa entre os grupos de diferentes instantes respiratórios ($p=0,00001$). A análise *post hoc* indica diferença significativa entre a coerência direcionada PAS→VFC e a coerência direcionada PAS→VFC expiratória, e entre a coerência direcionada PAS→VFC inspiratória e a coerência direcionada PAS→VFC expiratória. Para banda HF o teste de Friedman aponta para diferenças estatisticamente significativas ($p=0,000004$). A análise *post hoc* indica diferença significativa entre os valores de coerência direcionada RESP→VFC e de coerência direcionada RESP→VFC expiratória; e entre valores de coerência direcionada RESP→VFC inspiratória e de coerência direcionada RESP→VFC expiratória.

Os resultados acima descritos estão sumarizados na tabela 10:

Coerência simples			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,59	<u>Banda HF</u>	0,0001
<i>Post hoc</i>	-	<i>Post hoc</i>	
C x Cins	-	C x Cins	-
C x Cexp	-	C x Cexp	*p<0,05
Cins x Cexp	-	Cins x Cexp	*p<0,05

Coerência direcionada			
VFC→PAS			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,009	<u>Banda HF</u>	0,08
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins (VFC→PAS)	-	C x Cins (VFC→PAS)	-
C x Cexp (VFC→PAS)	-	C x Cexp (VFC→PAS)	-
Cins x Cexp (VFC→PAS)	*p<0,05	Cins x Cexp (VFC→PAS)	-

Coerência direcionada			
PAS→VFC			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,00001	<u>Banda HF</u>	0,000004
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins (PAS→VFC)	*p<0,05	C x Cins (PAS→VFC)	-
C x Cexp (PAS→VFC)	-	C x Cexp (PAS→VFC)	*p<0,05
Cins x Cexp (PAS→VFC)	*p<0,05	Cins x Cexp (PAS→VFC)	*p<0,05

Tabela 10: Testes de Friedman e respectivos post hoc Tukey HSD por banda de frequência para os valores de coerência simples e direcionada. Onde C representa valores de coerência sem a distinção do instante respiratório; Cins representa os valores de coerência para os instantes inspiratórios e Cexp para os instantes expiratórios.

A figura 22 mostra os valores médios para o ganho direcionado VFC→PAS e PAS→VFC por banda (LF e HF) para os 25 sujeitos comparando os modelos sem a distinção dos instantes respiratórios com os modelos para instantes inspiratórios e expiratórios. Os valores do ganho direcionado por sujeito deste modelo estão disponibilizados no apêndice deste trabalho.

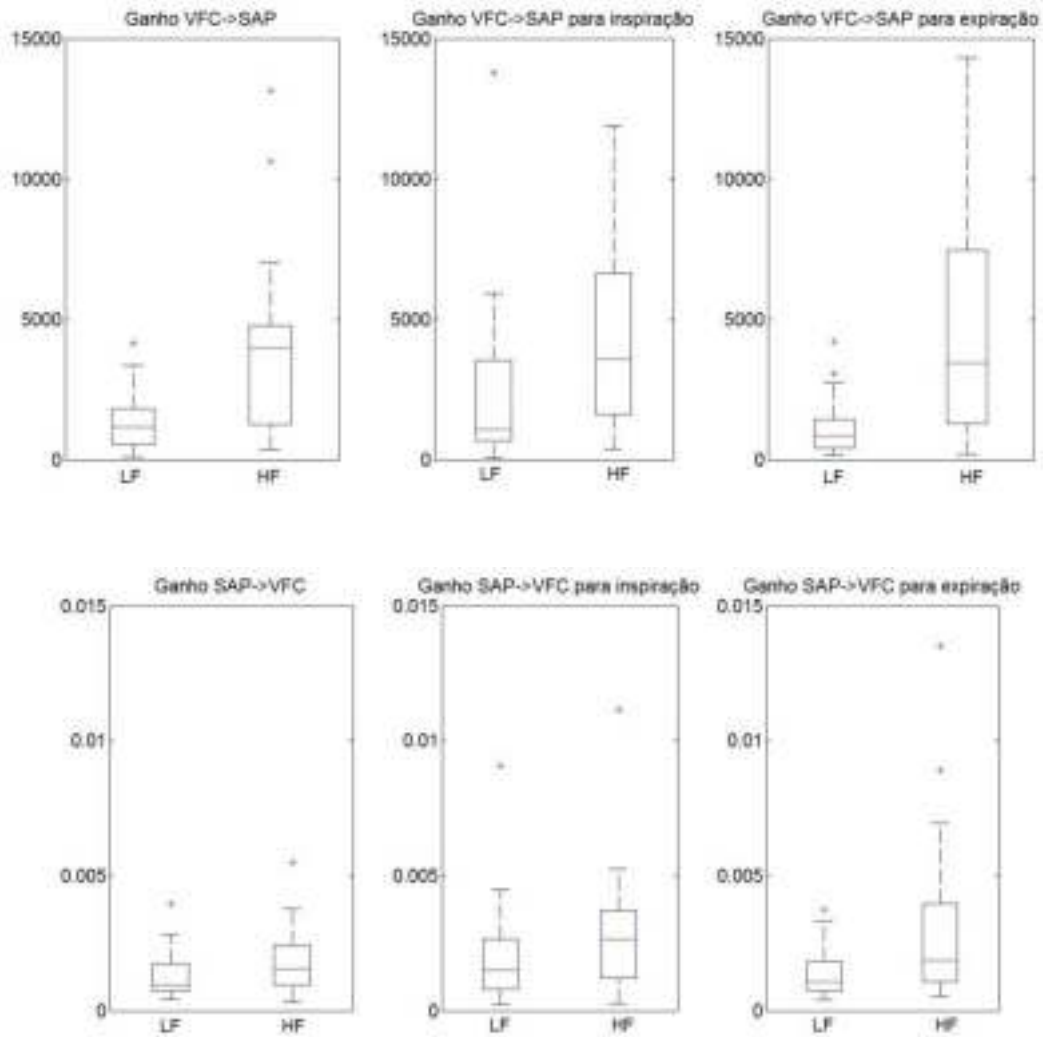


Figura 22: Box plots com valores medianos de ganho direcionado VFC→PAS e PAS→VFC dos 25 sujeitos por banda do sinal.

		Média	Desvio padrão	Mediana
$G_{VFC \rightarrow PAS}$	LF	$1,32e^{+3}$	$1 e^{+3}$	$1,15e^{+3}$
	HF	$3,77e^{+3}$	$2,99e^{+3}$	$3,67e^{+3}$
$G_{VFC \rightarrow PAS}$ INSPIRAÇÃO	LF	$2,40e^{+3}$	$2,99e^{+3}$	$1,06e^{+3}$
	HF	$6,22e^{+3}$	$7,76e^{+3}$	$4,35e^{+3}$
$G_{VFC \rightarrow PAS}$ EXPIRAÇÃO	LF	$1,14e^{+3}$	996,58	843,39
	HF	$4,56e^{+3}$	$3,40e^{+3}$	$4,46e^{+3}$
$G_{PAS \rightarrow VFC}$	LF	0,0013	0,0008	0,0009
	HF	0,0022	0,0018	0,0017
$G_{PAS \rightarrow VFC}$ INSPIRAÇÃO	LF	0,0021	0,0019	0,0015
	HF	0,0028	0,0022	0,0025
$G_{PAS \rightarrow VFC}$ EXPIRAÇÃO	LF	0,0014	$8,80e^{-4}$	0,0011
	HF	0,0032	0,0033	0,0021

Tabela 11: Média, desvio padrão e mediana para valores medianos de ganho direcionado por bandas do sinal para o modelo VFC x PAS dos 25 sujeitos.

Aplicando-se o teste de Friedman aos valores de ganho direcionado VFC→PAS se constata que para banda LF não há diferença estatisticamente significativa entre os valores ao se comparar a influência dos diferentes instantes respiratórios $p=0,28$; assim como para a banda HF, $p=0,14$.

Para o ganho direcionado PAS→VFC a estatística não aponta diferença significativa para a banda LF do sinal ($p=0,08$). Para banda HF do sinal, a estatística indica diferença significativa ($p=0,03$) entre os grupos. A análise *post hoc* aponta diferença significativa para os valores de ganho direcionado PAS→VFC e os valores de ganho direcionado PAS→VFC inspiratórios.

Os resultados descritos estão sumarizados na tabela 12:

Ganho direcionado			
VFC→PAS			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,28	<u>Banda HF</u>	0,14
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
C x Cins	-	G x Gins	-
C x Cexp	-	G x Gexp	-
Cins x Cexp	-	Gins x Gexp	-
Ganho direcionado			
PAS→VFC			
	<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
<u>Banda LF</u>	0,08	<u>Banda HF</u>	0,03
<i>Post hoc</i>		<i>Post hoc</i>	
G x Gins	-	G x Gins	*p<0,05
G x Gexp	-	G x Gexp	-
Gins x Gexp	-	Gins x Gexp	-

Tabela 12: Testes de Friedman e respectivos post hoc Tukey HSD por banda de frequência para os valores de ganho direcionado. Onde G representa valores de ganho sem a distinção do instante respiratório; Gins representa os valores de ganho para os instantes inspiratórios e Gexp para os instantes expiratórios.

7 Discussão

Não existem relatos na literatura de abordagem similar à proposta neste trabalho, onde a diferença dos valores VFC em função da ASR seja realçada ao diferenciar modelos nos instantes inspiratórios e expiratórios. Como dito anteriormente, a ASR é caracterizada pela flutuação do intervalo RR em fase com a inspiração (redução do intervalo RR), e a expiração (prolongamento do intervalo RR). (YASUMA, HAYANO, 2004, GROSSMAN, TAYLOR, 2007). Portanto, diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis medidas durante a inspiração e a expiração, refletem a influência da ASR. Além disto, a abordagem causal permite compreender ou reafirmar a interação de sistemas que funcionem em *loop* fechado como observado no sistema cardiorrespiratório. Desta forma, os modelos elaborados, também buscam identificar as relações existentes entre a ASR, PAS e a VFC sob a ótica da causalidade, conforme proposto por PORTA (2009).

As relações entre VFC e a respiração são bem estabelecidas, com o mecanismo respiratório interferindo na VFC e gerando a ASR como descrito anteriormente. Refletida na banda HF do sinal de VFC, atribui-se a ASR a variação do ritmo cardíaco, e esta tem sido utilizada como índice avaliador da atividade cardíaca vagal, e como índice preditor de morbidades fisiológicas e psicológicas (GROSSMAN, TAYLOR, 2007). Porém, parâmetros respiratórios como frequência e volume corrente atuam como fatores de confusão na análise da ASR como o proposto (CAMMANN, MICHEL, 2002, GROSSMAN, TAYLOR, 2007, DENVER, REED, PORGES, 2007, RITZ, 2009). A magnitude da ASR medida em regime permanente (*steady-state*) é inversamente relacionada à frequência respiratória e diretamente associada ao volume corrente, onde processos respiratórios rápidos e superficiais minimizam a ASR, ao passo que respirações rápidas e profundas levam a ASR máxima (GROSSMAN, TAYLOR, 2007).

A modelagem proposta neste trabalho envolvendo estas duas variáveis (VFC e respiração), tem por objetivo confirmar esta estreita relação aplicando o método anteriormente testado por simulação. Além disso, diferenciar instantes inspiratórios de expiratórios pode auxiliar no controle dos fatores de confusão e ser utilizada como uma nova metodologia para a análise da VFC. Neste estudo, considerou-se o fluxo respiratório como sinal representativo da respiração, no entanto uma abordagem considerando as variações de volume respiratório também poderia ser considerada. O

volume é calculado a partir da integração do sinal de fluxo respiratório, o que poderia sofrer influência do ruído existente entre os sinais, com maior ênfase para as frequências mais altas. Porém, considerando este sistema como linear, oscilações do fluxo são refletidas no volume uma vez que este é resultado da integração do primeiro, desta forma, neste trabalho somente foi investigada a relação com o fluxo respiratório, e trabalhos posteriores investigarão a relação com o volume respiratório.

Avaliando-se a coerência simples, observa-se que tanto para a banda LF como para banda HF há diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos na inspiração e expiração, reafirmando a influência do instante respiratório. Para a inspiração o valor mediano para coerência simples foi de 0,740 e 0,697 para a banda LF e HF respectivamente. Ao passo que para a expiração o valor mediano foi de 0,496 e 0,409 para as bandas LF e HF respectivamente. Estes achados indicam que durante a inspiração há um maior acoplamento entre a VFC e a respiração comparado ao instante expiratório, sem, no entanto, estabelecer relações de causalidade.

Observando-se as informações obtidas para os valores de coerência direcionada, é possível compreender as relações de causalidade existentes neste sistema. Avaliando o modelo direcionado que demonstra a influência da respiração na VFC, há diferenças estatisticamente significativas entre inspiração e expiração. Para a inspiração o valor mediano da coerência nesta direção (Respiração→VFC) foi de 0,698 e 0,635 para as bandas LF e HF respectivamente, e durante a expiração este valor foi de 0,548 e 0,303 respectivamente, indicando a interferência da respiração sobre a VFC.

Segundo MALIK *et. al.*(1996) e BERNTSON (1997) a banda LF do sinal de VFC tem significado controverso, com autores sugerindo a atividade simpática como principal componente, e outros autores sugerindo que mesma reflita a interação das atividades simpática e parassimpática. As fibras cardíacas vagais eferentes seriam especialmente ativas durante a expiração, sendo que durante a inspiração esta atividade seria praticamente abolida e haveria mínima contribuição das fibras simpáticas (YASUMA, HAYANO, 2004). Como observado neste presente estudo, os valores de coerência direcionada (Respiração→VFC) para a banda LF diminuem da inspiração para expiração possivelmente refletindo esta dinâmica de ativação das fibras eferentes vagais e simpáticas.

A atividade vagal contribui de forma importante para a componente HF do sinal (MALIK *et. al.*, 1996, BERNTSON, 1997). A alternância na atividade das fibras

cardíacas vagais gerada pela respiração é responsável pela constituição desta componente e consequente geração da ASR (YASUMA, HAYANO, 2004). Observa-se de forma objetiva neste trabalho como a respiração tem importante influência nesta banda de frequências. Durante a inspiração foram observados valores de coerência mais elevados comparados à expiração realçando que a inspiração possui maior influência sobre a VFC do que a expiração. Neste momento, poderíamos considerar este mecanismo de variação da atividade vagal como responsável pela ASR sem, no entanto, descartar a participação de outros mecanismos na sua origem.

Sendo assim, observou-se que tanto a banda LF como a banda HF possuem comportamento similar para o modelo direcionado (Respiração→VFC), com a respiração diminuindo sua influência sobre a VFC durante a expiração. É importante destacar que proporcionalmente a banda HF apresenta maior diminuição dos valores de coerência como pode ser observado na figura 17 e na tabela 5. A partir destes dados pode-se inferir que a redução durante a expiração em ambas as bandas se relaciona com a atividade vagal, porém a redução não proporcional entre as bandas é compatível com a presença da atividade simpática. Portanto, a banda LF não teria suas componentes exclusivamente ligadas à atividade simpática, mas também haveria participação da atividade vagal.

Para o modelo que avalia a influência da VFC sobre a respiração, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de coerência para os instantes inspiratórios e expiratórios tanto para a banda LF, quanto para a banda HF. Portanto, o instante respiratório não interfere na influência da VFC sobre a respiração. Além disso, os valores de coerência apresentados para o modelo direcionado (VFC→Respiração) mostram-se baixos, entre 0,1-0,2 para a banda LF e 0,2-0,4 para a banda HF comparados à direção contrária (Respiração→VFC).

Esta informação reafirma a forte influência da respiração, em especial a inspiração, sobre a VFC. Mesmo assim, deve-se levar em conta que, mesmo mais baixos, os valores de coerência para o modelo direcionado (VFC→Respiração) são valores significativos comparados aos limiares obtidos por análise *surrogate*, ao observarmos os sujeitos de forma isolada (Apêndices). Isto leva ao conceito de acoplamento cardiorrespiratório o qual coloca a ativação cardíaca como fator influente na variabilidade respiratória (GALLETLY, LARSEN, 1999, LARSEN *et. al.*, 2010). A respeito deste conceito, LARSEN (2010) coloca que a ASR é a modulação da atividade

cardíaca pela respiração e o acoplamento cardiorrespiratório é a ativação da respiração em função da atividade cardíaca, sendo este relacionamento bi-direcional muito complexo.

Analisando-se o ganho das funções de transferência direcionadas é possível observar de forma clara o conceito de acoplamento cardiorrespiratório por meio da banda HF para o ganho direcionado VFC→PAS. Durante a inspiração os valores de ganho para esta banda são superiores aos apresentados durante a expiração, confirmando influência do ritmo cardíaco na atividade respiratória.

Todos estes achados reforçam a importância da respiração na ocorrência da ASR, e que quaisquer fatores que modifiquem a primeira podem levar alterações da segunda. Assim, o estudo da VFC não deve estar dissociado do padrão respiratório apresentado pelos sujeitos uma vez que o componente apresentado na banda HF é marcadamente relacionado à respiração, inclusive com influência sobre a banda LF do sinal. Portanto, parâmetros como a frequência respiratória e o volume corrente poderiam interferir na ASR independente do nível de atividade vagal do coração (GROSSMAN, TAYLOR, 2007, DENVER, REED, PORGES, 2007), sendo importante o acoplamento entre Respiração e VFC como demonstrado na análise direcionada. Isto reforça o proposto por ECKBERG (2003) a respeito do controle respiratório (“*respiratory gate*”), onde a amplitude da ASR é fortemente modulada pela atividade respiratória, e amplamente aceito na literatura (GROSSMAN, TAYLOR, 2007, DENVER, REED, PORGES, 2007, RITZ, 2009).

Alguns trabalhos propuseram o controle da frequência respiratória como forma de minimizar os fatores de confusão gerados pela respiração sobre a ASR (STARK *et al.*, 2000, WILHELM, GROSSMAN, COYLE, 2004, GROSSMAN, WILHELM, SPOERLE, 2004, SCHULZ, AYALA, DAHME, RITZ, 2009). No entanto, o controle destes parâmetros leva a repercussões fisiológicas que constituem um desafio à interpretação adequada da ASR (RITZ, 2009). Então, a metodologia proposta neste trabalho parece ser promissora para o estudo da VFC em diferentes instantes respiratórios, por isso pode ser mais esclarecedora do que a análise sem esta diferenciação em função dos diversos fatores de confusão existentes.

Ao analisar o modelo PAS x Respiração, nota-se que há estreita relação entre suas variáveis, como indicado pelos valores encontrados de coerência simples para a banda HF do sinal. É possível identificar o comportamento diferenciado da coerência

nos instantes inspiratórios e expiratórios, reafirmando a importância da respiração na variabilidade dos índices cardiovasculares. Durante o instante inspiratório, o valor mediano de coerência do sinal é de 0,724 ao passo que durante a expiração este valor é de 0,397 mostrando que durante a inspiração, PAS e a respiração encontram-se mais acopladas, no entanto, ainda não podemos inferir questões relacionadas à direção deste acoplamento.

Os resultados apontam diferenças estatisticamente significativas entre instantes inspiratórios e expiratórios para os modelos de coerência direcionada (Respiração→PAS), tanto para a banda LF como para banda HF, merecendo atenção especial a banda HF do sinal, devido às componentes de frequência associadas ao ciclo respiratório. Nesta análise a banda HF apresenta valor mediano mais elevado para os instantes inspiratórios (0,622) comparando aos instantes expiratórios (0,272). Este achado confirma o maior acoplamento entre Respiração e PAS, com forte influência da primeira sobre a segunda, durante a inspiração, tal qual visto antes na relação entre Respiração e VFC. Neste caso, percebe-se que a respiração exerce forte efeito na modulação destes dois índices cardiovasculares. Pode-se atribuir esta interação ao aumento gerado pelo retorno venoso durante a inspiração que, por sua vez, estimula os barorreceptores ao controle da pressão arterial, contribuindo para a variabilidade da pressão arterial (TRIEDMAN, SAUL, 1994, PIEPOLI *et. al.*, 1997). A análise do ganho direcionado para este sistema não mostra diferença significativa entre os instantes respiratórios, ou seja, o sistema não oferece peso diferenciado para suas variáveis dependendo do instante respiratório. Assim, os valores de coerência diferenciados podem estar relacionados a outros mecanismos intrínsecos do sistema que possam interferir, inclusive não linearmente, em sua resposta final, como os barorreceptores.

Como visto, a ASR é fortemente relacionada ao mecanismo respiratório. No entanto, sua gênese ainda é pouco clara. Autores discutem se sua origem está relacionada a um mecanismo central, independente de modificações da pressão arterial, ou se estaria ligada ao mecanismo barorreflexo (ECKBERG, 2009, KAREMAKER, 2009). ECKBERG (2009) propõe que a ASR é um fenômeno de origem central independente das variações de pressão arterial. Quanto a esta afirmação, o modelo de coerência direcionada (PAS→Respiração) pode trazer esclarecimentos interessantes. Este modelo não apresentou diferenças estatisticamente significativas ao diferenciar os instantes respiratórios, tanto para a banda LF como para HF. Apesar disto, foram

encontrados valores medianos de coerência acima dos propostos pelos limiares de significância estabelecidos pela análise *surrogate*, tanto para instantes inspiratórios e expiratórios, como para o sinal onde esta diferenciação não foi realizada (em torno de 0,4). Esta interação entre sistemas pode ser mediada via barorreceptores, os quais ao captar variações pressóricas emitem estímulos aos centros superiores que por sua vez regulam o mecanismo respiratório. É possível que a modulação central seja insuficiente para explicar a gênese da ASR e que o estímulo barorreflexo também esteja relacionado à sua gênese, como proposto por KAREMAKER (2009). PARKES (2009) levantou alguns pontos interessantes para a discussão, inclusive o fato de ambos os mecanismos poderem contribuir simultaneamente, ou seja, não sendo mutuamente excludentes, tendência observada neste trabalho até então.

A análise do modelo VFC x PAS proporciona mais informações a respeito deste complexo sistema. Os valores obtidos de coerência simples apresentam diferenças entre os instantes respiratórios. Durante a inspiração, na banda HF, o acoplamento entre VFC e PAS é mais importante (0,659) do que durante a expiração (0,459). No entanto, esta abordagem não fornece informações suficientes para explicar esta diferença, uma vez que não é possível inferir a direção desta influência via coerência simples. Desta forma, a análise direcionada se faz fundamental para a compreensão das relações deste sistema.

A coerência direcionada VFC→PAS não apresenta valores estatisticamente significativos ao diferenciar os instantes respiratórios. Isto ocorre possivelmente pelo fato de tanto a VFC como a PAS estarem sincronizadas com a respiração. Como dito anteriormente, a inspiração exerce grande influência sobre a modulação da VFC e também da PAS. Mesmo não havendo diferenças relacionadas aos instantes respiratórios, cabe ressaltar que a VFC exerce importante influência sobre a PAS (0,4 a 0,6 de coerência) mostrando a relação entre a atividade cardíaca e a variabilidade da pressão arterial.

Por sua vez, a coerência direcionada PAS→VFC apresenta valores estatisticamente diferentes entre os instantes respiratórios. Durante a inspiração, o valor mediano de coerência direcionada PAS→VFC é maior (0,462) quando comparado a expiração (0,292). A mesma explicação relacionando a sincronia entre PAS e VFC em função da respiração também é válida, no entanto, nesta direção, (PAS→VFC) o sistema conta com o retorno venoso, mais uma variável importante a qual pode contribuir para esta diferença. Como visto, o retorno venoso cardíaco

aumenta durante a inspiração estimulando os barorreceptores para a regulação da PAS (TRIEDMAN, SAUL, 1994, PIEPOLI *et. al.*, 1997). Durante a inspiração, o acoplamento direcionado PAS→VFC é mais intenso do que na expiração devido a uma possível estimulação à atividade cardíaca a partir do barorreflexo, como defendido por KAREMAKER (2009).

Estes achados reforçam o argumento proposto por PARKES (2009) em que tanto o mecanismo central como o mecanismo mediado pelo barorreflexo seriam responsáveis pela gênese da ASR. Isto pode ser constatado ao se retomar os modelos Respiração→VFC e PAS→VFC no instante inspiratório para a banda HF e observar os valores de coerência direcionada apresentado por cada um. No primeiro, a respiração exerce forte modulação sobre a VFC (0,635 de coerência direcionada), explicitando um controle central a partir do ritmo respiratório como já reconhecido. No segundo, observa-se um valor de coerência direcionada (Respiração→PAS) de 0,462, não tão intenso quanto o primeiro mas igualmente significativo levando em consideração as análises *surrogate*. Ambos possuem diferenças quando considerados cada instante respiratório, e tanto a VFC como a PAS variam em função da respiração. Além disto, é sabido que a segunda varia principalmente em função das variações na pressão intratorácica promovidas pela respiração. Esta pressão é responsável pelo estímulo aos barorreceptores, os quais, em um sistema de *loop* fechado, influenciariam a VFC conforme demonstrado pela coerência direcionada do modelo PAS→VFC. Sendo assim, um ponto de vista onde tanto um mecanismo central, representado pelo controle exercido pelo ritmo respiratório, quanto o mecanismo de controle relacionado às respostas barorreflexas, podendo ser adequado para se explicar a gênese da ASR.

Analisando o ganho direcionado para este sistema (VFC x PAS) observa-se que assim como no sistema anterior, o instante respiratório não exerce influência sobre o ganho, tanto para inspiração, quanto para expiração. Neste caso, variáveis extrínsecas ao sistema podem explicar a existência de diferenças relacionadas à respiração para a coerência e a não existência destas para o ganho. Variáveis como a resposta barorreflexas, e os diferentes volumes de retorno venoso ocasionados pela respiração podem contribuir, inclusive de forma não linear, para os achados.

O debate a respeito da origem da ASR leva a outra importante discussão sobre a validade da VFC como um índice de controle autônomo da circulação (PARATI *et. al.*, 2006, TAYLOR, STUDINGER, 2006). PARATI *et. al.* (2006) argumentam que as

evidências de que a VFC representa um índice de controle autonômico da circulação vêm de estudos em animais envolvendo bloqueio autonômico, estudos em humanos com fármacos capazes de gerar alterações autonômicas e de estudos envolvendo pacientes afetados por doenças que comprometam o controle autonômico. Os mesmos acreditam que ao estudar separadamente a VFC, a variabilidade da PAS e a sensibilidade do barorreflexo, esta ligação com a função autonômica poderia ser mais bem visualizada (PARATI *et. al.*, 2006). Por sua vez, TAYLOR e STUDINGER (2006) defendem que a VFC não deveria ser utilizada como índice relacionado ao controle autonômico cardiovascular. Estes autores argumentam que a ASR, responsável pela VFC principalmente na banda HF, pode ser gerada por mecanismos não neurais. Além disto, o uso de drogas vasoconstritoras em humanos não gera alterações na VFC que reflitam linearmente a resposta cronotrópica mediada pelo sistema autônomo parassimpático (TAYLOR, STUDINGER, 2006).

Por isso, a metodologia proposta neste trabalho pode contribuir de forma importante à compreensão destas complexas interações, pois permite explorar a VFC em diferentes instantes respiratórios e desta forma analisar a VFC durante a inspiração, quando a atividade simpática está maximizada, ou durante a expiração, quando as fibras vagais se encontram mais estimuladas pelos quimioceptores arteriais e pelos barorreceptores (YASUMA, HAYANO, 2004). Além disto, a possibilidade de estudar a coerência entre variáveis deste sistema por meio de modelos que contemplem a causalidade proporciona a compreensão de causa e efeito entre as mesmas.

8 Conclusão

A complexa interação de variáveis existentes no sistema cardiorrespiratório exige modelos que possam exprimir suas interações em sistema fechado, bem como suas relações de *feedback*. A nova abordagem proposta mostrou-se promissora no estudo na VFC e demais índices de avaliação do sistema cardiorrespiratório, no que diz respeito à compreensão dos efeitos relacionados à respiração, e às relações de causalidade existentes entre estes índices estudadas pelo conceito de causalidade de GRANGER (1969).

Por meio dos achados deste trabalho, observa-se que a respiração exerce importante influência sobre a VFC e a PAS. Em ambas, nota-se durante a inspiração comportamentos diferenciados quando comparados à expiração, e este fator de confusão deve ser controlado a fim de tornar o estudo da VFC mais detalhado, uma vez esta tem sido utilizada como índice de avaliação da saúde cardiovascular.

Ao abordar o modelo envolvendo VFC e PAS, uma visão mais ampla foi levada ao estudo da ASR. Foi possível constatar que este complexo fenômeno não é ocasionado somente pelo controle central, mas que o mecanismo barorreflexo também contribui de forma importante para sua gênese.

Assim, esta abordagem permite uma nova perspectiva para o estudo da VFC na qual, futuros trabalhos podem se valer desta ferramenta a fim de melhor esclarecer as relações do sistema autonômico com os índices cardiovasculares mensurados como a VFC, a PAS e a sensibilidade ao barorreflexo. Isto poderia ser feito ao se avaliarem estes índices para sujeitos submetidos a diferentes tarefas cognitivas as quais interfeririam no controle autonômico central. Além disso, novos trabalhos poderiam contemplar abordagens a fatores de risco ou a diferentes patologias relacionados ao sistema cardiovascular e suas interferências sobre estes índices, investigando, desta forma, a capacidade destes em avaliar ou promover prognósticos de forma adequada sobre o sistema cardiorrespiratório.

Como ressalva a esta abordagem, cabe destacar a limitação da ordem dos modelos AR gerada pela presença de lacunas com dados ausentes devido à diferenciação dos instantes respiratórios. Apesar disto, o método se mostrou interessante

para a aplicação proposta uma vez que o critério de seleção de ordem para os modelos (AIC) apontou ordens dentro desta limitação como descrito anteriormente.

Futuramente outras técnicas que possam auxiliar na remoção da influência respiratória, como a análise de componentes independentes (ICA) devem ser testadas e comparadas ao método utilizado neste trabalho.

9 Referências Bibliográficas

- AGUIRRE, L.A., **Introdução à identificação de sistemas**. Belo Horizonte, Editora UFMG, 2000,
- ALINAGHI, A. System identification in signals with missing samples: Application in cardiovascular signals. M.Sc. dissertation, University of Southampton, Southampton, UK, 2009.
- AKAIKE, H., “A new look at the statistical model investigation”, **IEEE Transactions on automatic control** v.AC-19, n.6, pp. 716-723, Dez. 1974.
- BEDA, A. Cardiovascular and respiratory responses to psychophysiological tasks: methodological issues for assessing autonomic regulation. Ph.D thesis, University of Southampton, Southampton, UK, 2007.
- BEDA, A., JANDRE, F.C., PHILLIPS, D, I, W., GIANNELLA-NETO, A., SIMPSON, D, M., “Heart-rate and blood-pressure variability during psychophysiological tasks involving speech: Influence of respiration”, **Psychophysiology** v.44, n.5, pp.767-778, Set. 2007.
- BERNE, R, M., LEVY M, N., **Principles of physiology**. London, International Student Edition Wolfe Publishing, 1990,
- BERNTSON, et al., “Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats”, **Psychophysiology** v.34, n.6, pp. 623-648, Nov. 1997.
- BEZERIANOS, A., PAPANIMITRIOU, S., ALEXOPOULOS, D., “Radial basis function neural networks for the characterization of heart rate variability dynamics”, **Artificial Intelligence in Medicine** v. 15, n. 3, pp.215-234, Mar. 1999.
- BOX, G, E, P., JENKINS, G, M., **Time Series Analysis forecasting and control**. Oakland, California, Holden-Day Inc., 1976.
- BROERSEN, P, M, T., WAELE, S., BOS, R., “Autoregressive spectral analysis when observations are missing”, **Automatica** v. 40, n.9, pp.1495-1504, Set. 2004.
- CAMMANN, H., MICHEL, J., “How to avoid misinterpretation of the heart rate variability power spectra?”, **Computer Methods and Programs in Biomedicine** v.68, n.1, pp.15-23, Abr. 2002.

- CHACÓN, M., ARAYA, C., MUÑOZ, M., PANERAI, R.B., “Comparison between SVM and ANN for modelling the cerebral autoregulation blood flow system”. In: **International Joint Conference on Computational Intelligence Proceedings**, pp. 522-525, Madeira, Out. 2009.
- CHACÓN, M., ARAYA, C., PANERAI, B., “Non-linear multivariate modeling of cerebral hemodynamics with autoregressive Support Vector Machines”. **Medical Engineering and Physics** v.33, n.2, pp.180-187, Mar. 2011.
- CHATFIELD, C. **The analysis of time series: an introduction**. 6 ed. Florida, CRC Press LLC, 2004.
- DAVIDSON, N.S., GOLDNER, S., MCCLOSKEY, D.I., “Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and vagal efferent nerve activity”, **Journal of Physiology** v.259, pp.523-530, Jul. 1976.
- DENVER, J.W., REED, S.F., PORGES, S.W., “Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia”, **Biological Psychology** v.74, n.2, pp.286-294, Feb. 2007.
- ECKBERG, D.L., “The human respiratory gate”, **Journal of Applied Physiology** v.548, n.2, pp.339-352, Abr. 2003.
- ECKBERG, D.L., “Point:Counterpoint: Respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism – Point: Respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism”, **Journal of Applied Physiology** v.106, n.5, pp.1740-1742, Mai. 2009.
- FAES, L., PINNA, G.D., PORTA, A., MAESTRI, R., NOLLO, G., “Surrogate data analysis for assessing the significance of the coherence function”, **IEEE Transactions on Biomedical Engineering** v.51, n.7, pp.1156-1166, Jul, 2004.
- FAES, L., PORTA, A., CUCINO, R., CERUTTI, S., ANTOLINI, R., NOLLO, G. “Causal transfer function analysis to describe closed *loop* interactions between cardiovascular and cardiorespiratory variability signals”, **Biological Cybernetics** n.90, n.6, pp.390-399, Mai. 2004.
- FAES, L., NOLLO, G., “Bivariate nonlinear prediction to quantify the strength of complex dynamical interactions in short-term cardiovascular variability”, **Medical & Biological Engineering & Computing** v.44, n.5, pp.383-392, Mai. 2006.

- FAES, L., PORTA, A., NOLLO, G., “Testing frequency-domain causality in multivariate time series”, **IEEE Transactions in Biomedical Engineering** v.57, n.8, pp.1897-1906, Ago, 2010,
- GALLETLY, D., LARSEN, P., “Ventilatory frequency variability in spontaneously breathing anaesthetized subjects”, **British Journal of Anaesthesia** v.83, n.4, pp.552-563, Out. 1999.
- GHEYAS, I. A., SMITH, L.S., “A neural network-based framework for reconstruction of incomplete data sets”, **Neurocomputing** v.73, n.16-18, pp. 3039-3065, Out. 2010,
- GRANGER, C, W, J., “Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods”, **Econometrica** v.37, n.3, pp.424-438, Ago. 1969.
- GROSSMAN, P., WILHELM, F,H., SPOERLE, M., “Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity”, **American Journal of Physiology – Heart and Circulation Physiology** v.287, pp.H728-H734, Jan. 2004.
- GROSSMAN, P., TAYLOR, E, W., “Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions”, **Biological Psychology** v.74, n.2, pp.263-285, Fev. 2007.
- GUYTON, A.C., HALL, J.E., **Textbook of medical physiology**. 11 ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006.
- HAYANO, J., YASUMA, F., OKADA, A. “Respiratory sinus arrhythmia: a phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency”, **Circulation** v.94, n.5, pp.942-847, Set. 1996.
- HYTTI, H., TAKALO, R., IHALAINEN, H., “Tutorial on multivariate autoregressive modelling”, **Journal of Clinical Monitoring and Computing** v.20, n.2, pp.101-108, Abr. 2006.
- ISAKSON, A, J., “Identification of ARX-models subject to missing data”, **IEEE Transactions on Automatic Control** v.38, n.5, pp.813-819, Mai. 1993.
- JEWETT, D, L., “Activity of single efferent fibers in the cervical vagus nerve of the dog with special reference to possible cardio-inhibitory fibers”, **Journal of Physiology** v.175, pp. 321-357, Dez. 1964.

- KAREMAKER, J.M., “Point:Counterpoint: Respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism – Counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism”, **Journal of Applied Physiology** v.106, n.5, pp.1740-1742, Mai. 2009.
- KOIKKALAINEN, P., HORPPU, I., “Handling missing data with the Tree-Structured Self-Organizing Map”, In: **Proceedings of International Joint Conference on Neural Networks**, Orlando, USA, Ago. 2007.
- KUNZE, D. L., “Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibers”, **Journal of Physiology** v.222, pp. 1-15, Abr. 1972.
- LARSEN, P, D., TZENG, Y,C., SIN, P,Y,W., GALLETLY, D,C., “Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration”, **Respiratory Physiology & Neurobiology** v.174, n.1-2, pp.111-118, Nov. 2010,
- MALIK, M., BIGGER, T, J., CAMM, A, J., KLEIGER, R, E., MALLIANI, A., MOSS, A, J., SCHWARTZ, P, J., “Heart rate variability: Standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, **European Heart Journal** v.17, n.3, pp.354-381, Mar. 1996.
- MALLIANI, A., PAGANI, M., LOMBARDI, F., CERUTTI, S., “Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain”, **Circulation** v.84, n.2, pp. 482-492, Ago. 1991.
- MALPAS, S.C., “Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls”, **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology** v.282, n.1 pp.H6-H20, Jan. 2002.
- PAN, J., TOMPKINS, W.J., “A real-time QRS detection algorithm”, **IEEE Transactions on Biomedical Engineering** v.32, n.3, pp. 230-236, Mar. 1985.
- PANERAI, R.B., “Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans – a review of measurement methods”, **Physiological Measurement** v.19, n.3, pp. 305-308, Mai. 1998.
- PANERAI, R.B., CHACON, M., PEREIRA, R., EVANS, D.H., “Neural Network modelling of dynamic cerebral autoregulation: assessment and comparison with established methods”, **Medical Engineering and Physics** v. 26, n. 1, pp. 43-52, Jan. 2004.

- PARATI, G., DIRIENZO, M., CASTIGLIONI, P., MANCIA, G., “Point:counterpoint – cardiovascular variability is not an index of autonomic control of circulation”, **Journal of Applied Physiology** v.101, n.2, pp.676-678, Ago. 2006.
- PARKES, M.J., “Comments on Point:Counterpoint: Respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism – ASR both may be involved”, **Journal of Applied Physiology** v.106, n.5, pp.1745, Mai. 2009.
- PIEPOLI, M, SLEIGHT, P., LEUZZI, S., VALLE, F., SPADACINI, G., PASSINO, C., JOHNSTON, J., BERNARDI, L., “Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans”, **Circulation** v.95, n.7, pp.1813-1821, Abr. 1997.
- PINTELOON, R., SCHOUKENS, J., “Identification of continuous-time systems with missing data”, **IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement** v. 48, n.3, pp.736-740, Jun. 1999.
- PINTELOON, R., SCHOUKENS, J., “Frequency domain system identification with missing data”, **IEEE Transactions on Automatic Control** v.45, n.2, pp.364-369, Fev.2000,
- PORTA, A., FURLAN., RIMOLDI, O., PAGANI, M., MALLIANI, A., VAN DE BORNE, P., “Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals”, **Biological Cybernetics** v.86, n.3, pp. 241-251, Mar. 2002.
- PORTA, A., “Comments on Point:Counterpoint: Respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism – Origin of the respiratory sinus arrhythmia insights from causal analysis”, **Journal of Applied Physiology** v.106, n.5, pp.1747, Mai. 2009.
- PROAKIS, J.G., MANOLAKIS, D.G., **Digital Signal Processing - Principles, Algorithms and Applications**. 3ed. New Jersey, Prentice-Hall Inc. 1996.
- RITZ, T., “Studying noninvasive indices of vagal control: The need for respiratory control and the problem of target specificity”, **Biological Psychology** v.80, n.2, pp.158-168, Fev. 2009.

- SCHÄCHINGER, H., WEINBACHER, M., KISS, A., RITZ, R., LANGEWITZ, W.,
 “Cardiovascular indices of peripheral and central sympathetic activation”,
Psychosomatic Medicine v.63, n.5, pp. 788 – 796, Out. 2001.
- SCHULZ, S, M., AYALA, E., DAHME, B., RITZ, T. “A MATLAB toolbox for
 correcting within-individual effects of respiration rate and tidal volume on
 respiratory sinus arrhythmia during variable breathing”, **Behavior Research
 Methods** v.41, n.4, pp.1121-1126, Nov. 2009.
- SILVA, L.P. Efeitos do treinamento resistido, isolado e após treinamento aeróbio sobre
 a variabilidade da frequência cardíaca e a pressão arterial de homens com idades
 entre 40 e 60 anos. Tese, doutorado, UFRJ/COPPE, Programa de Engenharia
 Biomédica, Rio de Janeiro, 2009.
- SIMPSON, D,M., INFANTOSI, A,F,C., BOTERO ROSAS, D, A., “Estimation and
 significance testing of cross-correlation between cerebral blood flow velocity and
 background electro-encephalograph activity in signals with missing samples”,
Medical & Biological Engineering & Computing v.39, n.4, pp.428-433, Jul.
 2001.
- SIMPSON, D,M., BOTERO ROSAS, D, A., INFANTOSI, A,F,C., “Estimation of
 coherence between blood flow and spontaneous EEG activity in neonates”, **IEEE
 Transactions on Biomedical Engineering** v.52, n.5, pp. 852-858, Mai.2005.
- STARK, R., SCHIENLE, A., WALTER, B., VAITL, D., “Effects of paced respiration
 on heart period and heart period variability”, **Psychophysiology** v.37, n.3, pp. 302-
 309, Mar.2000,
- TAKALO, R., HYTTI, H., IHALAINEN, H., “Tutorial on univariate autoregressive
 spectral analysis”, **Journal of Clinical Monitoring and Computing** v. 19, n.6, pp.
 401-410, Dez. 2005.
- TAYLOR, J.A., STUNDINGER, P., “Point:counterpoint – cardiovascular variability is
 not an index of autonomic control of circulation”, **Journal of Applied Physiology**
 v.101, n.2, pp.678-681, Ago. 2006.
- TIINANEN, S., TULPPO, M., SEPPÄNEN, T., “ASR component extraction from heart
 rate signal by independent component analysis”, **Computers in Cardiology** v.36,
 pp.161-164, 2009.

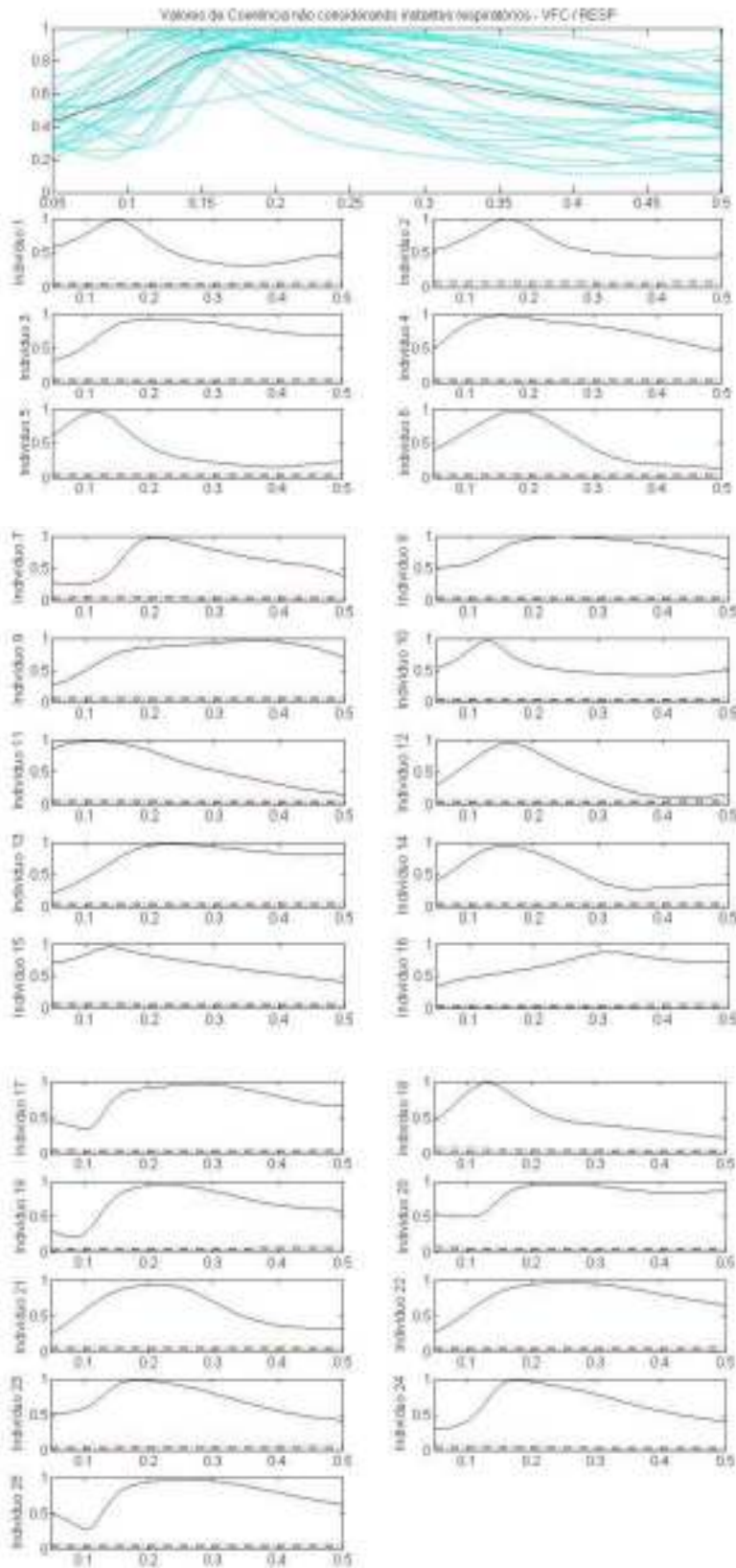
TRIEDMAN, J., SAUL., “Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration buffering effects of the heart rate reflexes” **Circulation** v.89, pp.169-179, Jan. 1994.

WILHELM, F. H., GROSSMAN, P., COYLE, M, A., “Improving estimation of cardiac vagal tone during spontaneous breathing using a paced breathing calibration”, **Biomedical Sciences Instrumentation** v.40, pp.317-324, 2004.

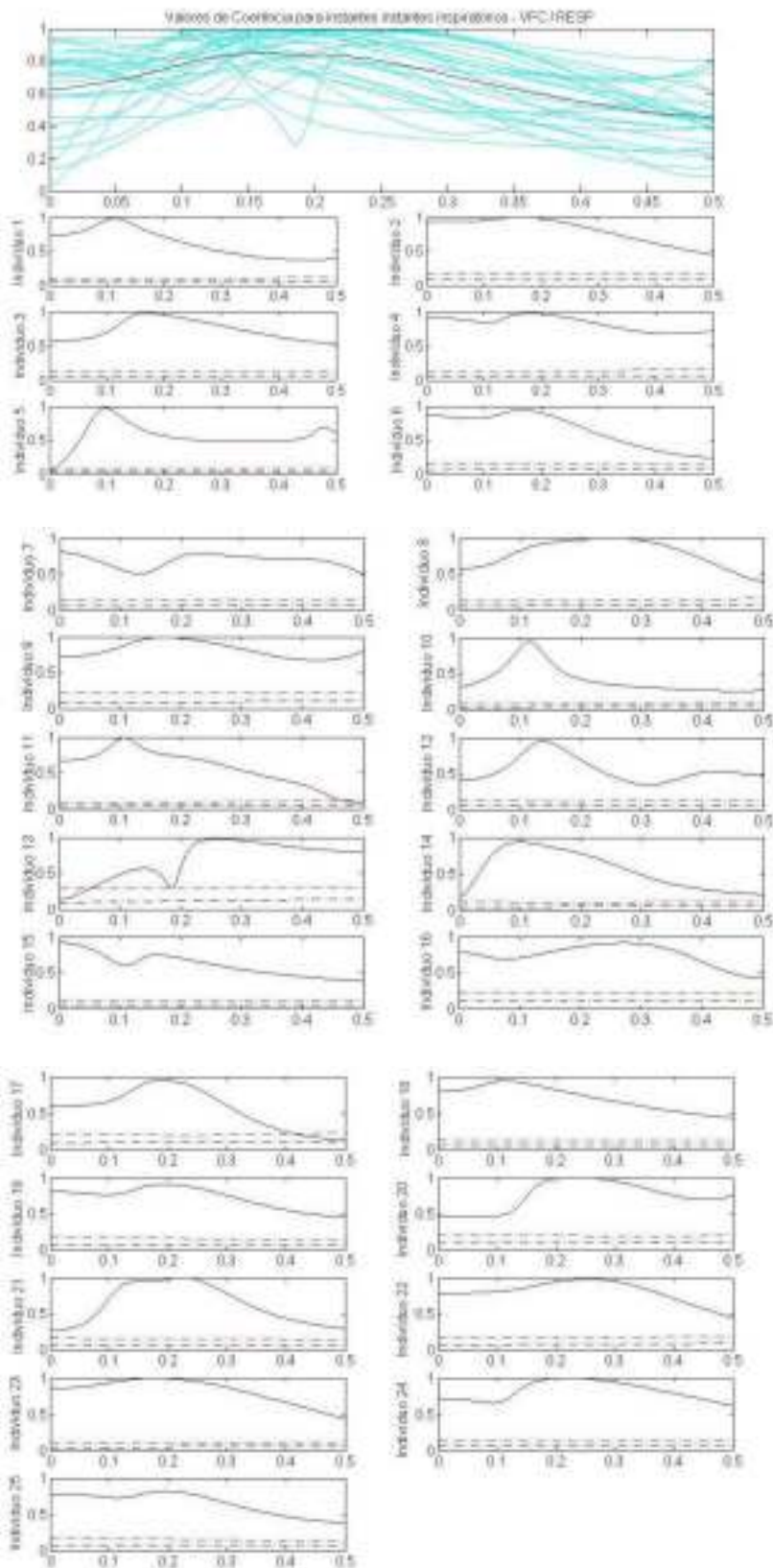
YASUMA, F., HAYANO, J.I., “Respiratory Sinus Arrhythmia Why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?”, **Chest** v.125, n.2, pp.683-690, Fev. 2004.

10 Apêndice

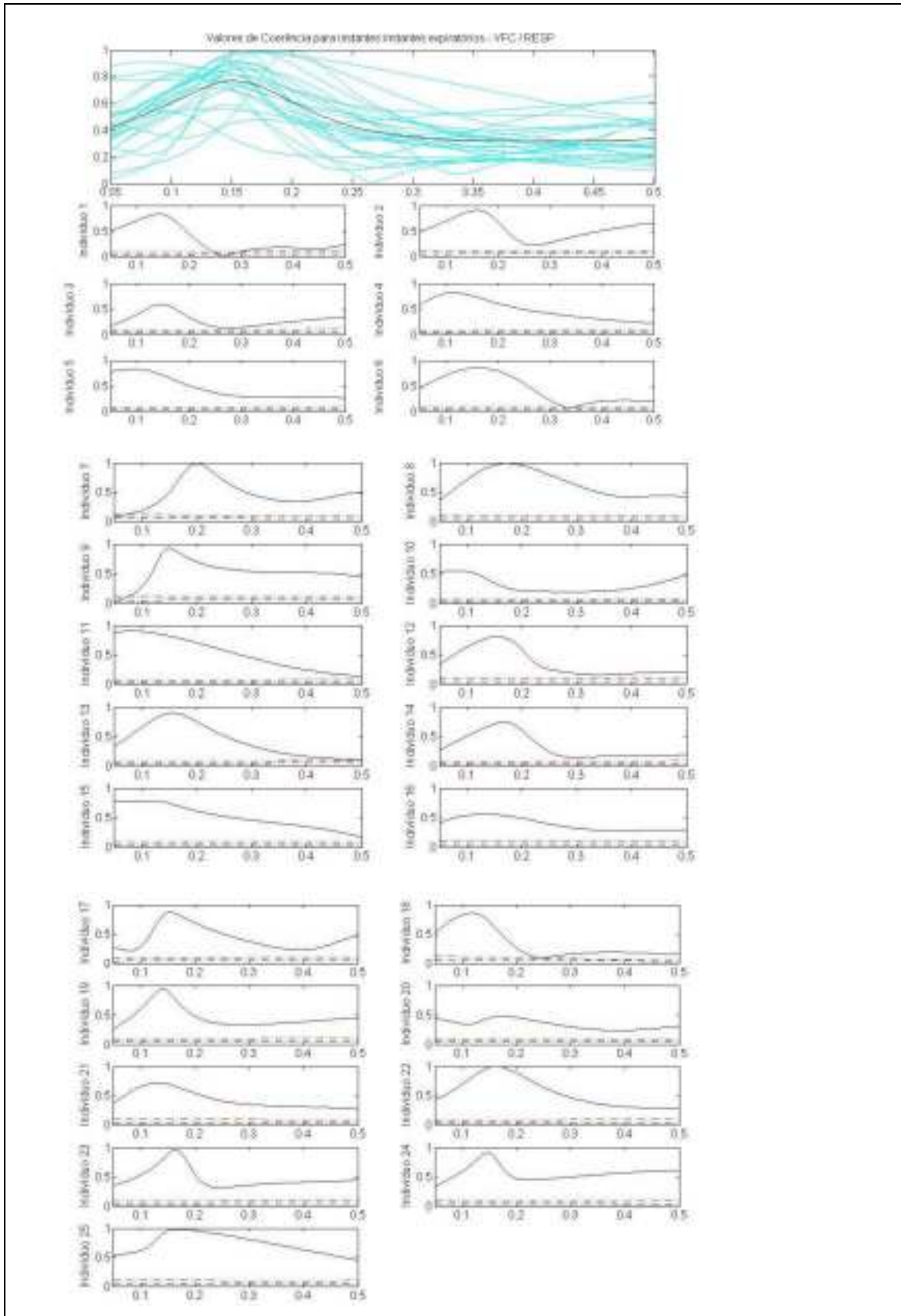
As páginas seguintes apresentarão os valores de coerência simples e direcionada, considerando os diferentes instantes respiratórios para os três modelos abordados neste trabalho.



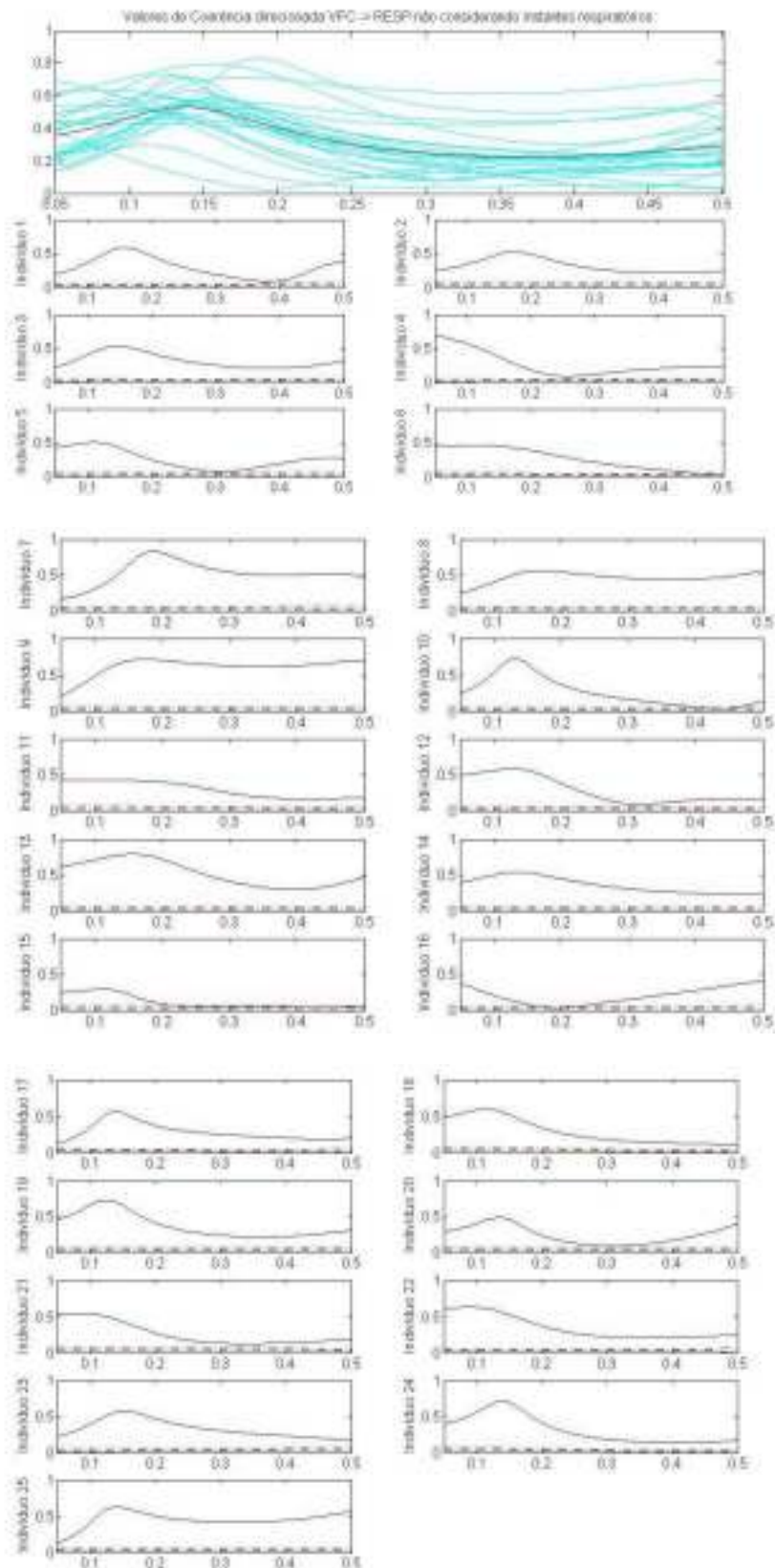
Apêndice 1: Valores de coerência simples não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



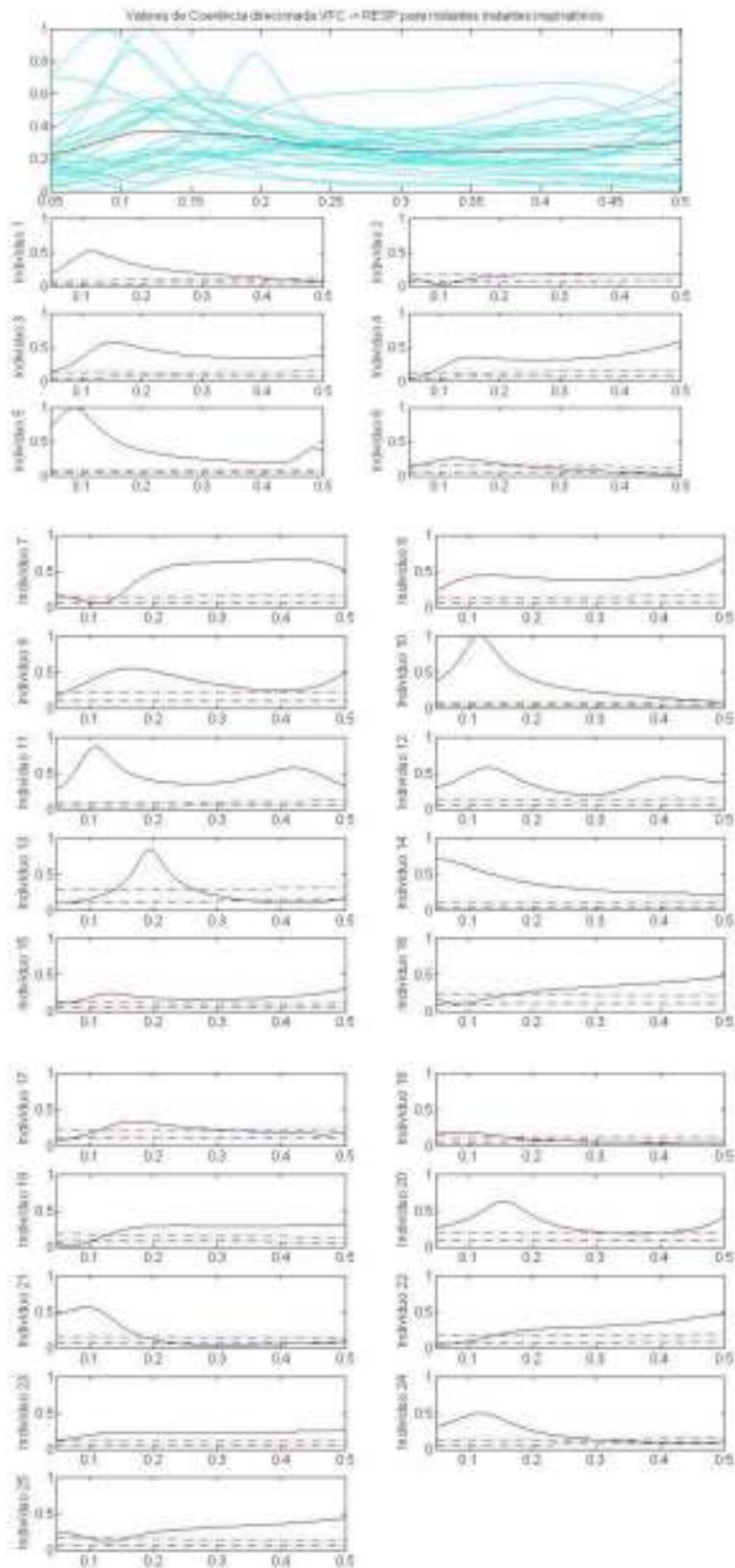
Apêndice 2 Valores de coerência para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



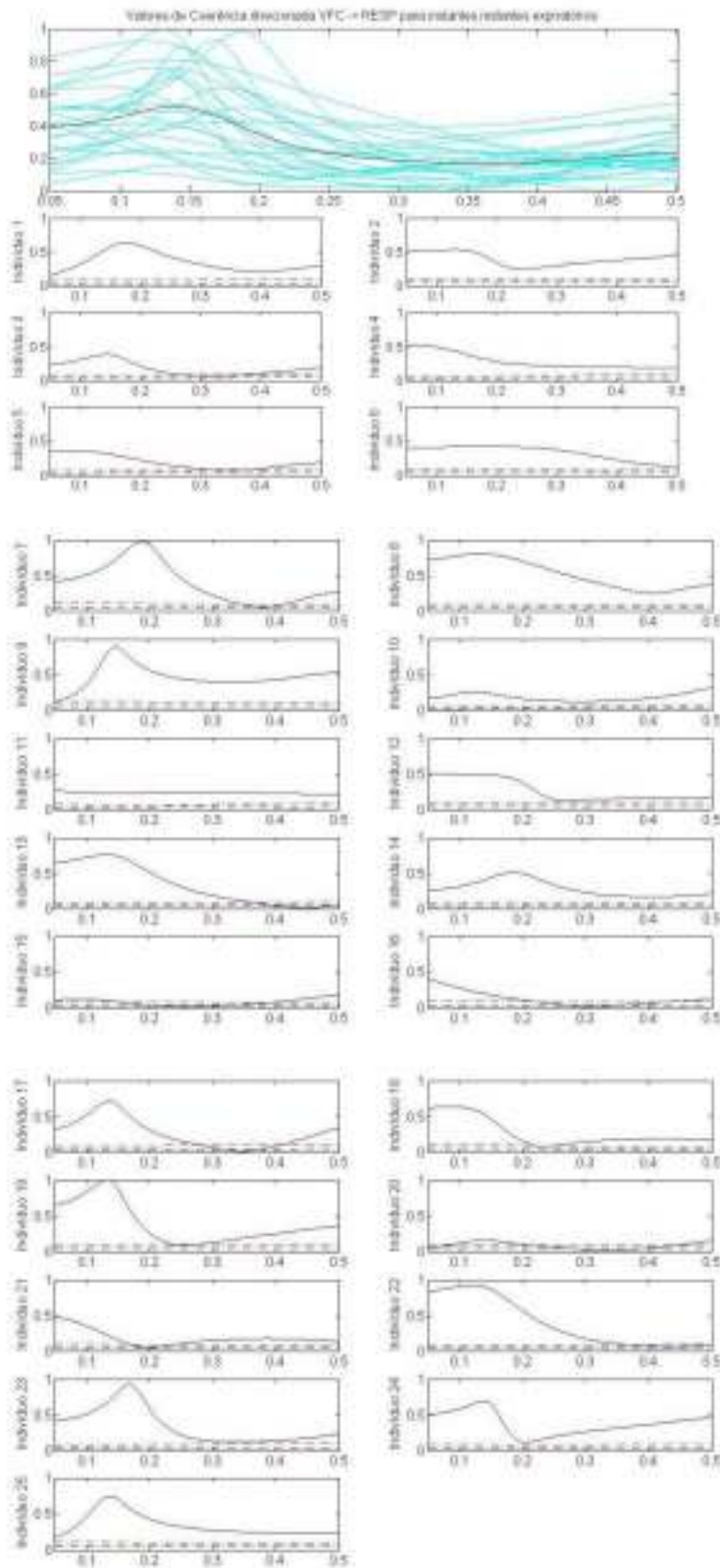
Apêndice 3: Valores de coerência simples para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



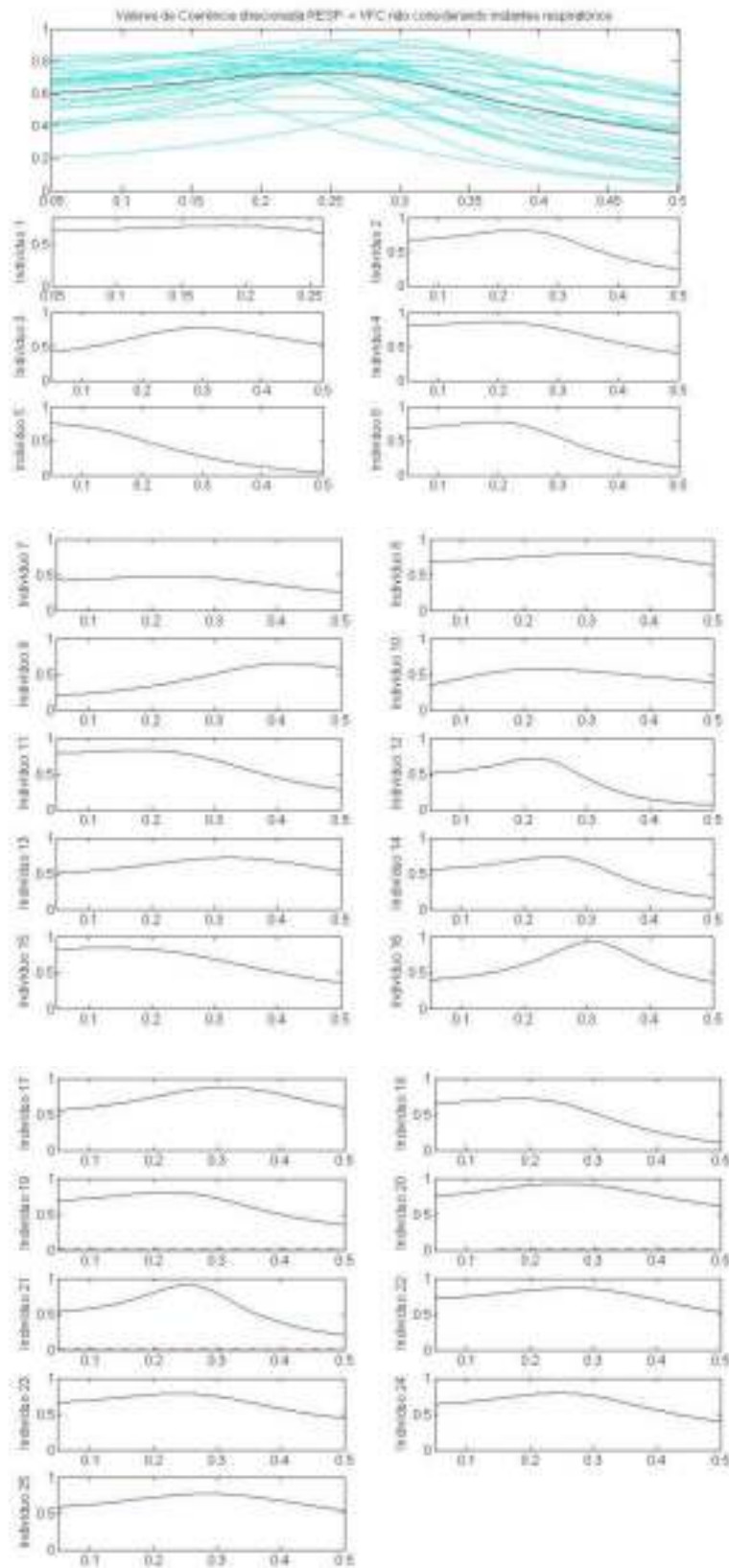
Apêndice 4: Valores de coerência direcionada VFC→Respiração não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



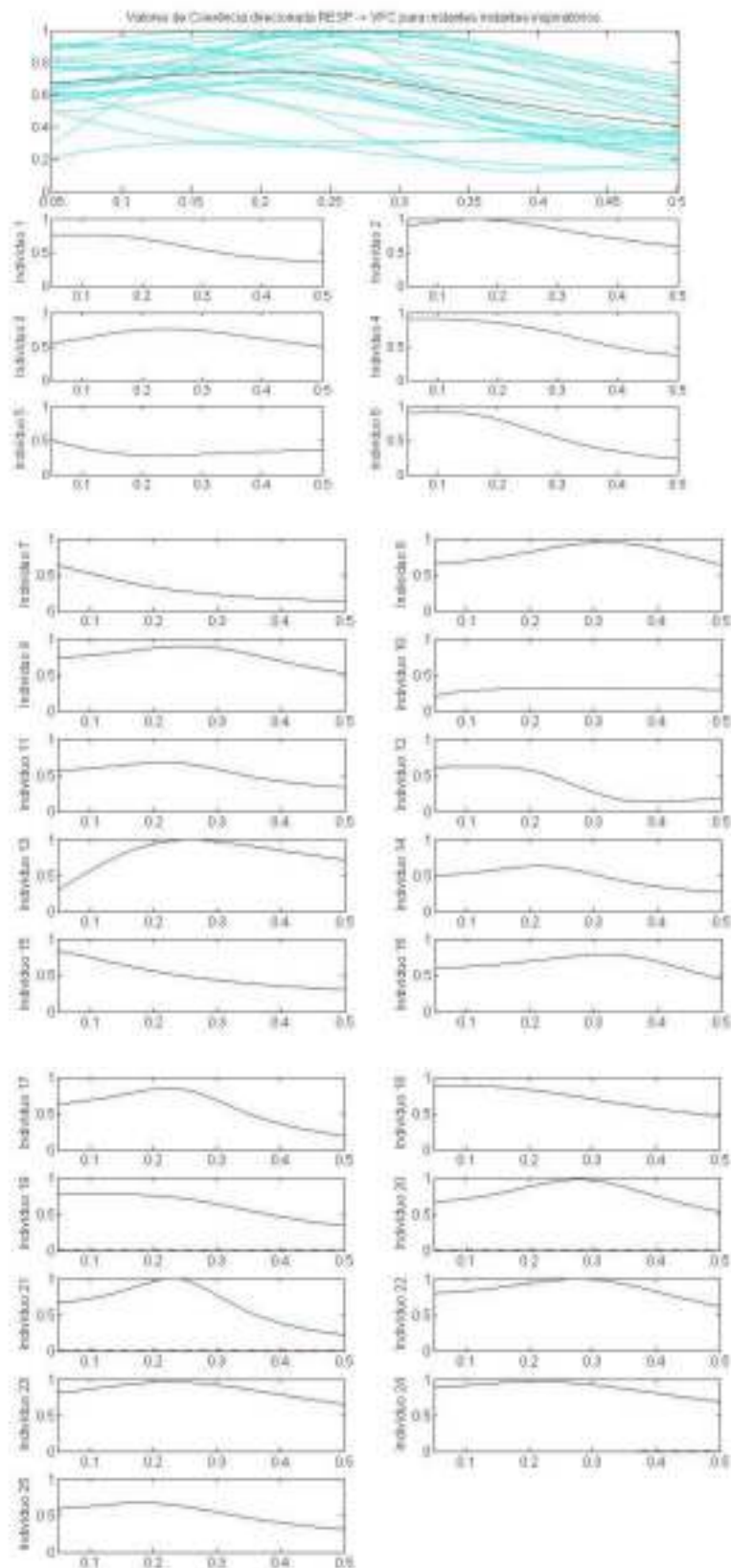
Apêndice 5: Valores de coerência direcionada VFC→Respiração para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



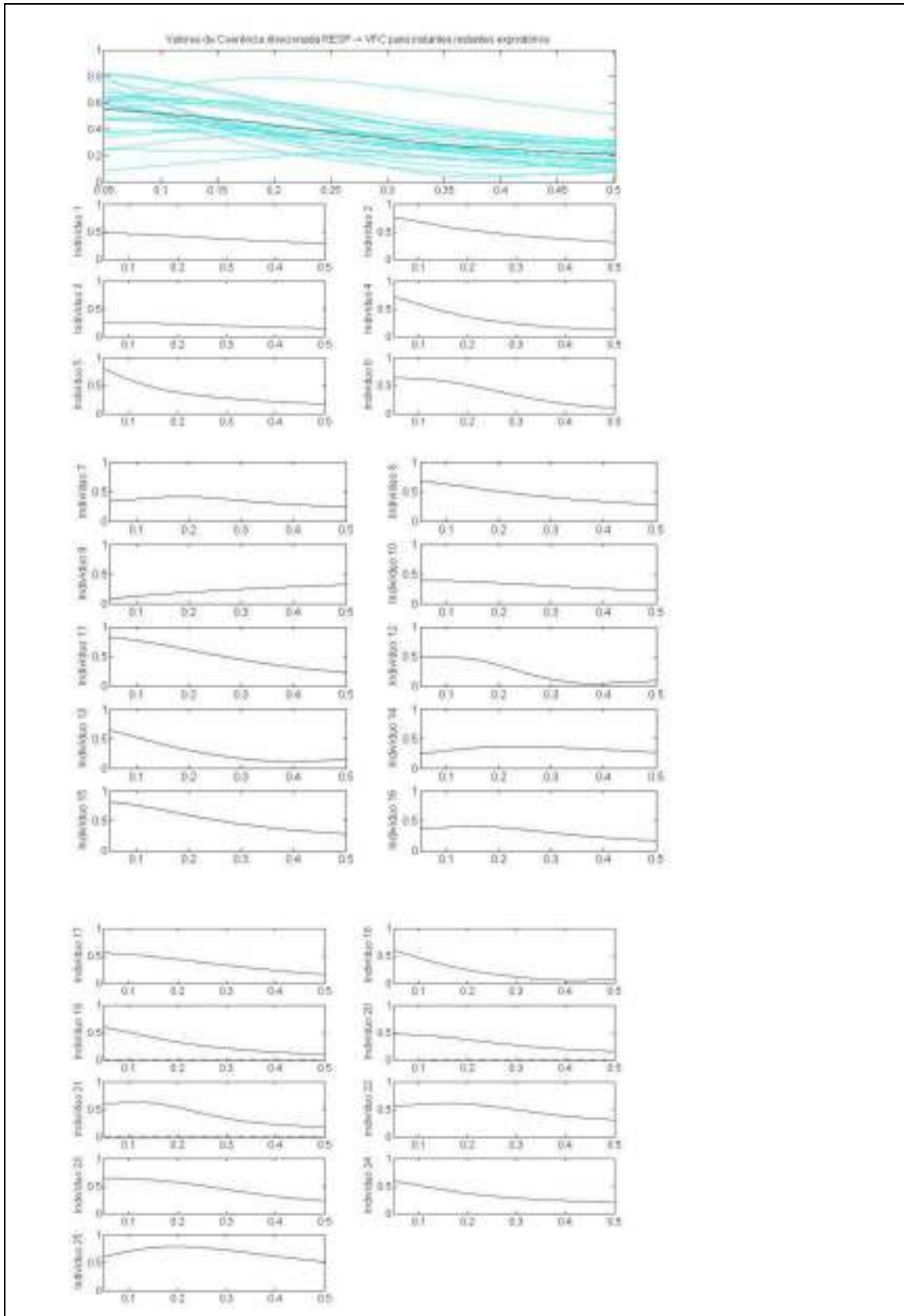
Apêndice 6: Valores de coerência direcionada VFC→Respiração para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



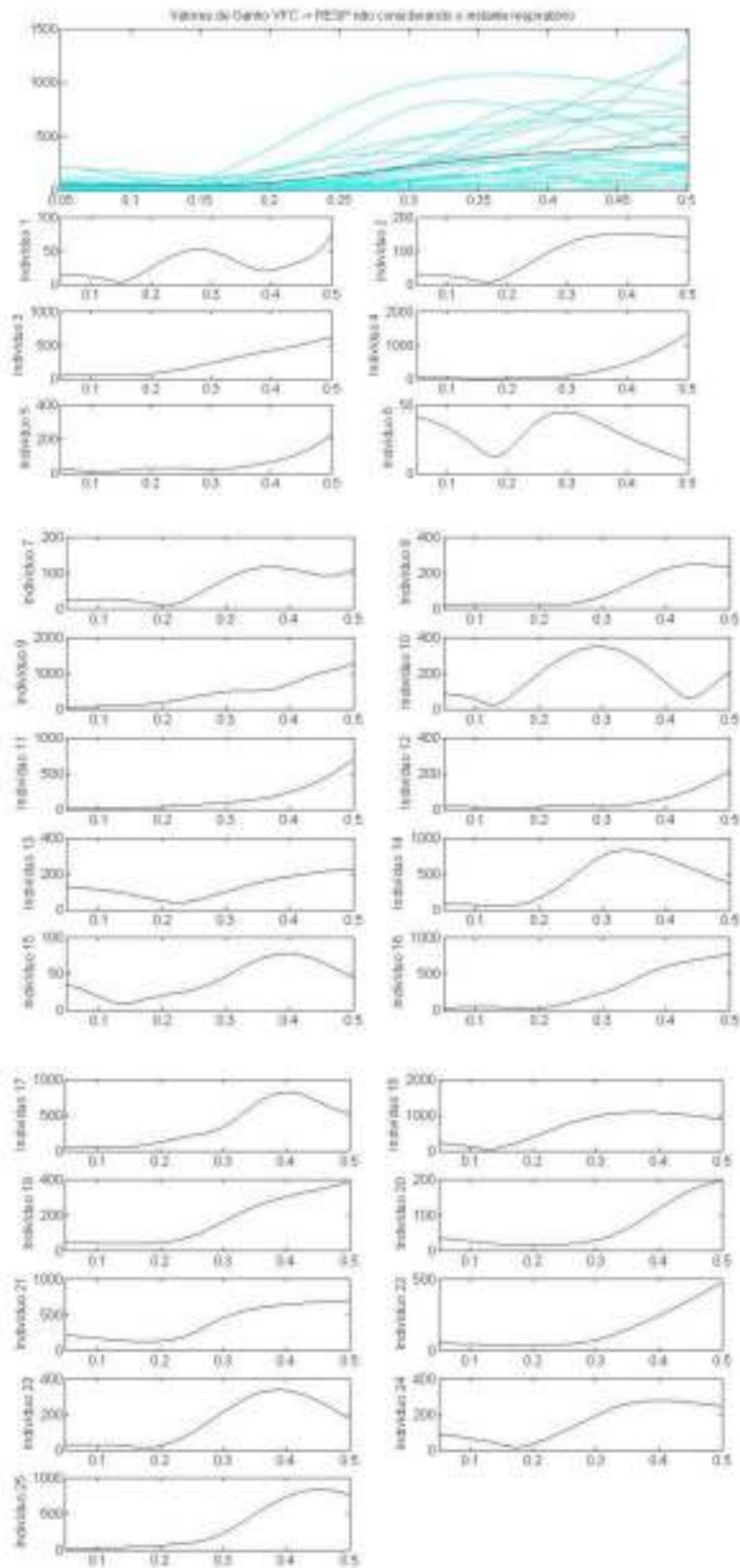
Apêndice 7: Valores de coerência direcional Respiração→VFC não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



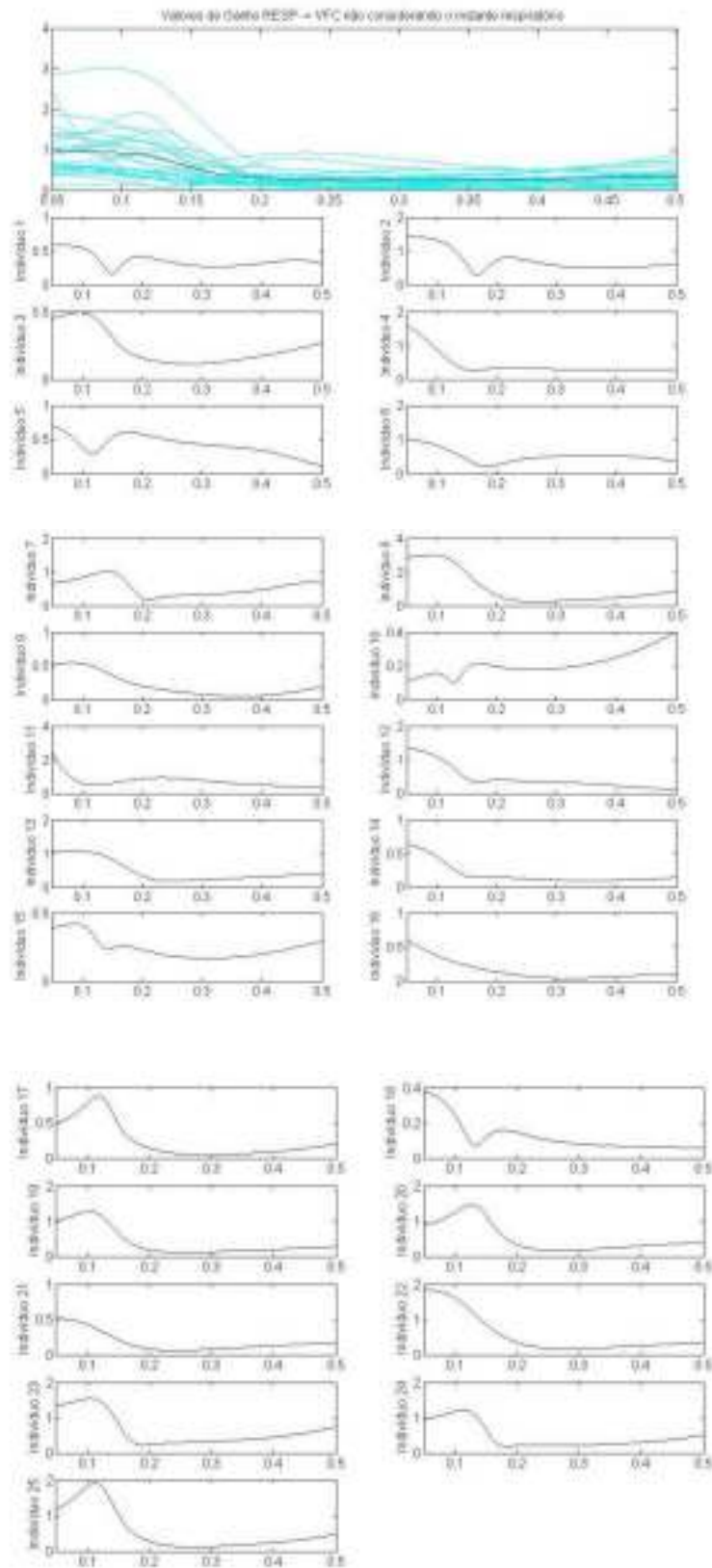
Apêndice 8: Valores de coerência direcionada Respiração→VFC para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



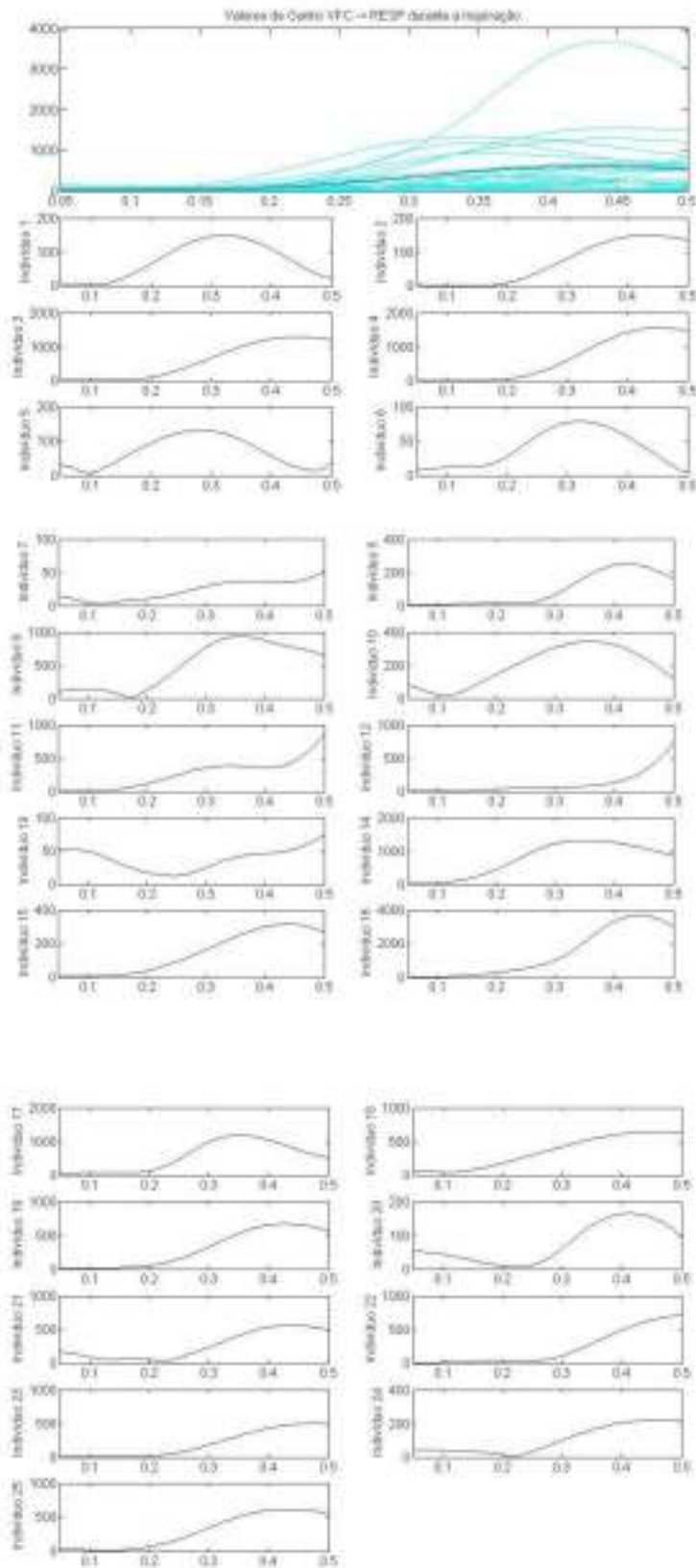
Apêndice 9: Valores de coerência direcionada Respiração→VFC para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



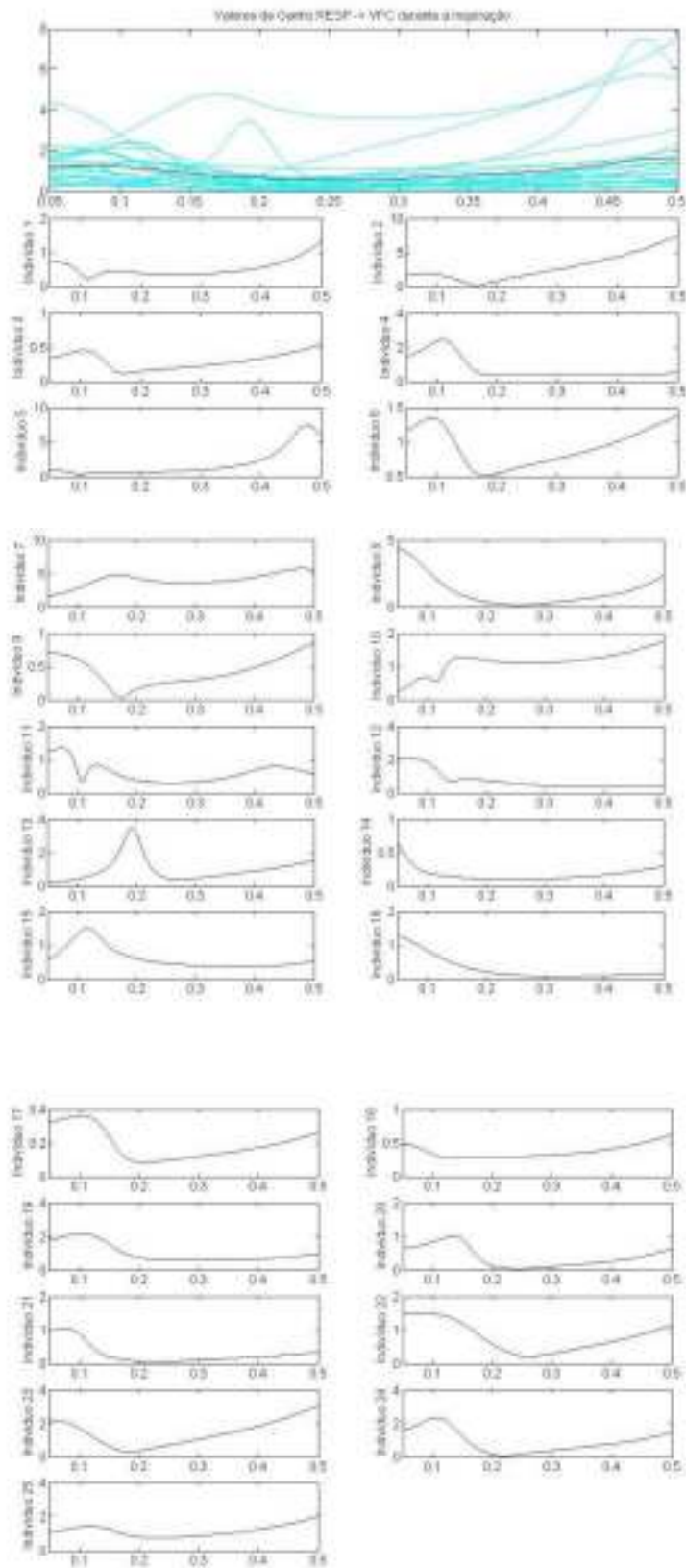
Apêndice 10: Valores de ganho direcionado VFC → Respiração não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração.



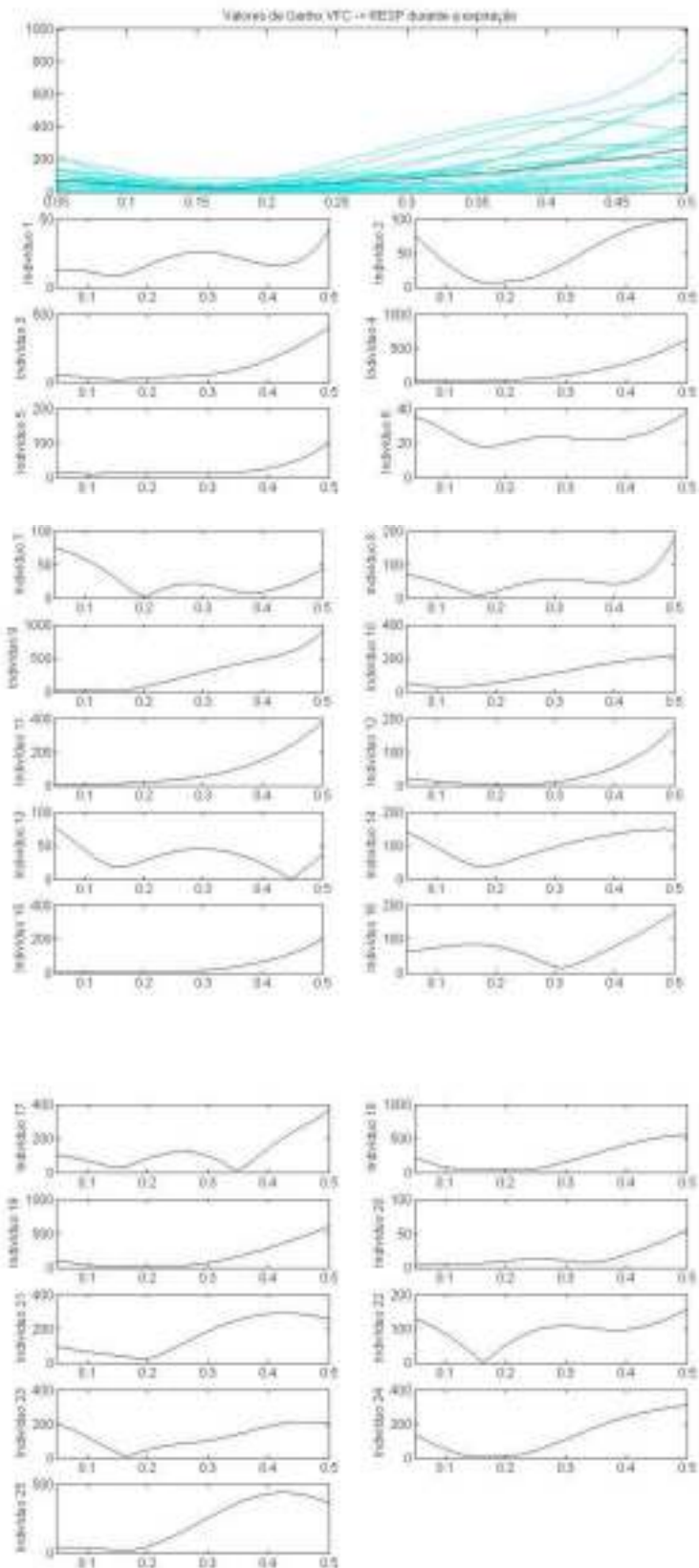
Apêndice 11: Valores de ganho direcional Respiração→VFC não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração.



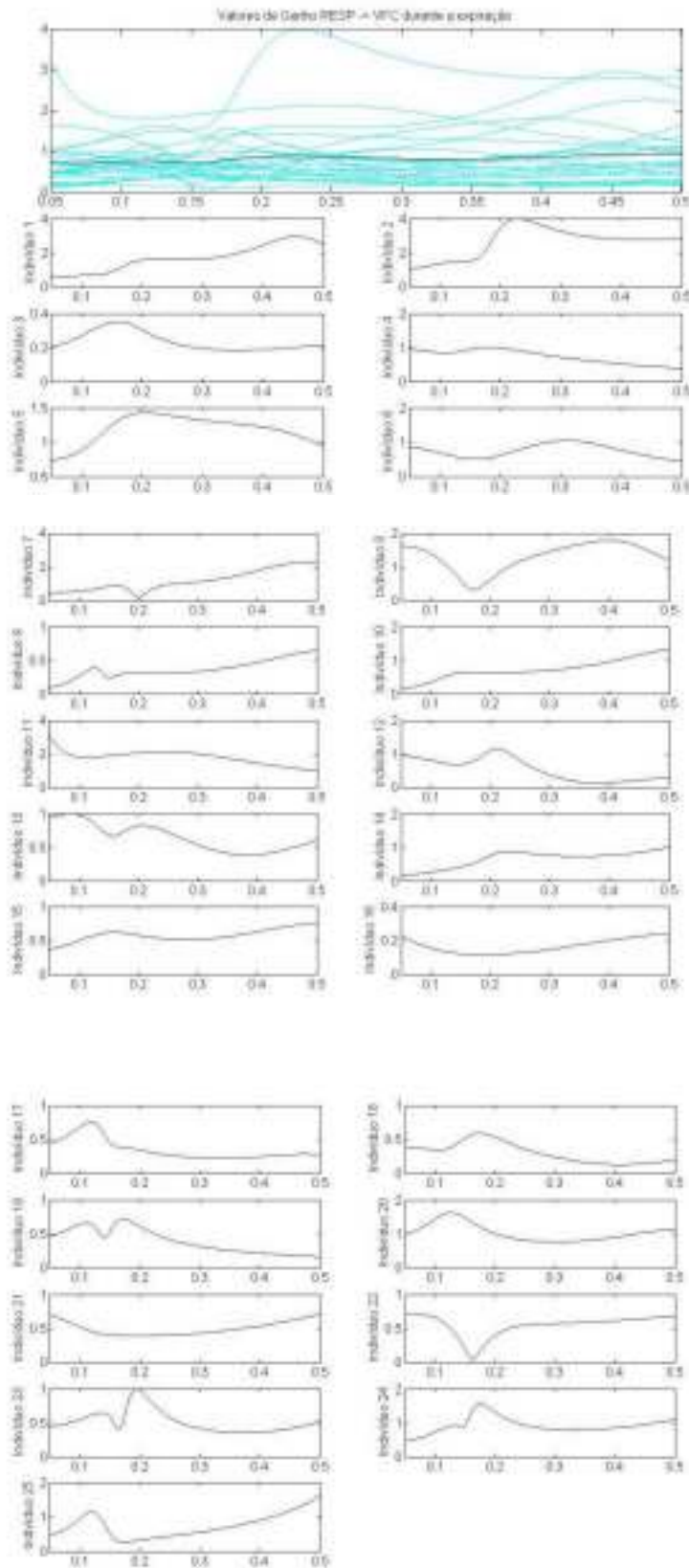
Apêndice 12: Valores de ganho direcionado VFC→Respiração para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração.



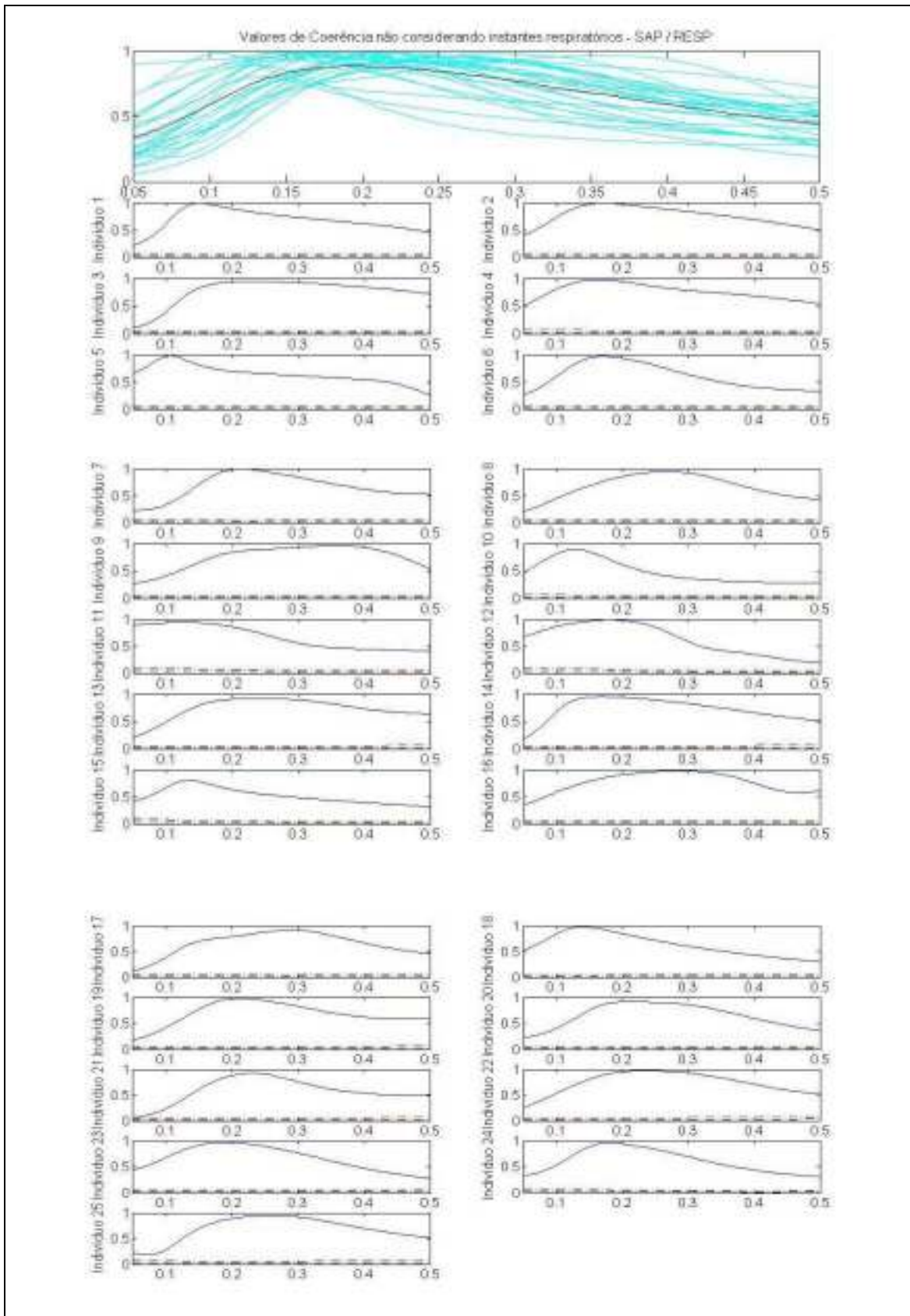
Apêndice 13: Valores de ganho direcionado Respiração→VFC para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração.



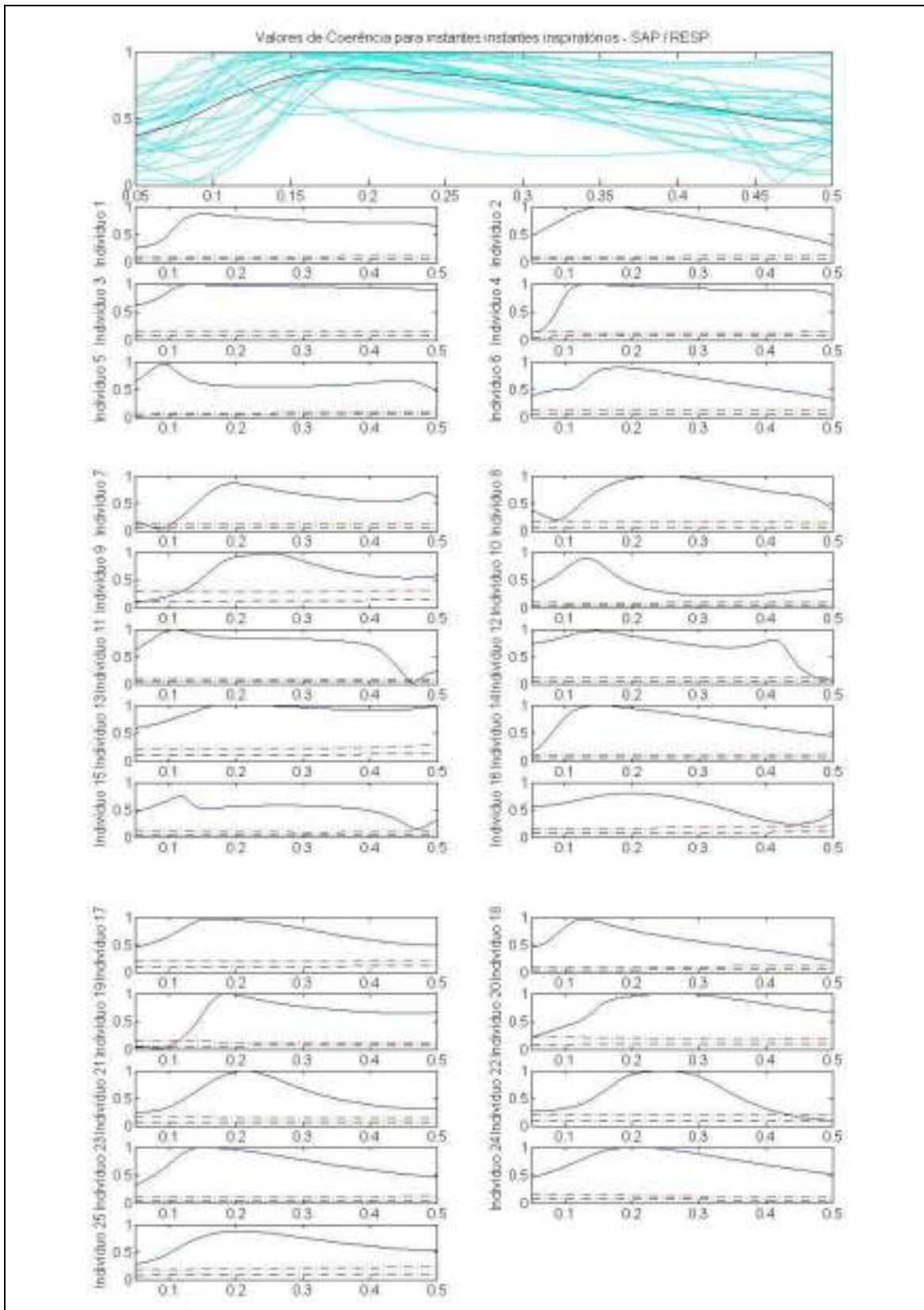
Apêndice 14: Valores de ganho direcionado VFC→Respiração para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração.



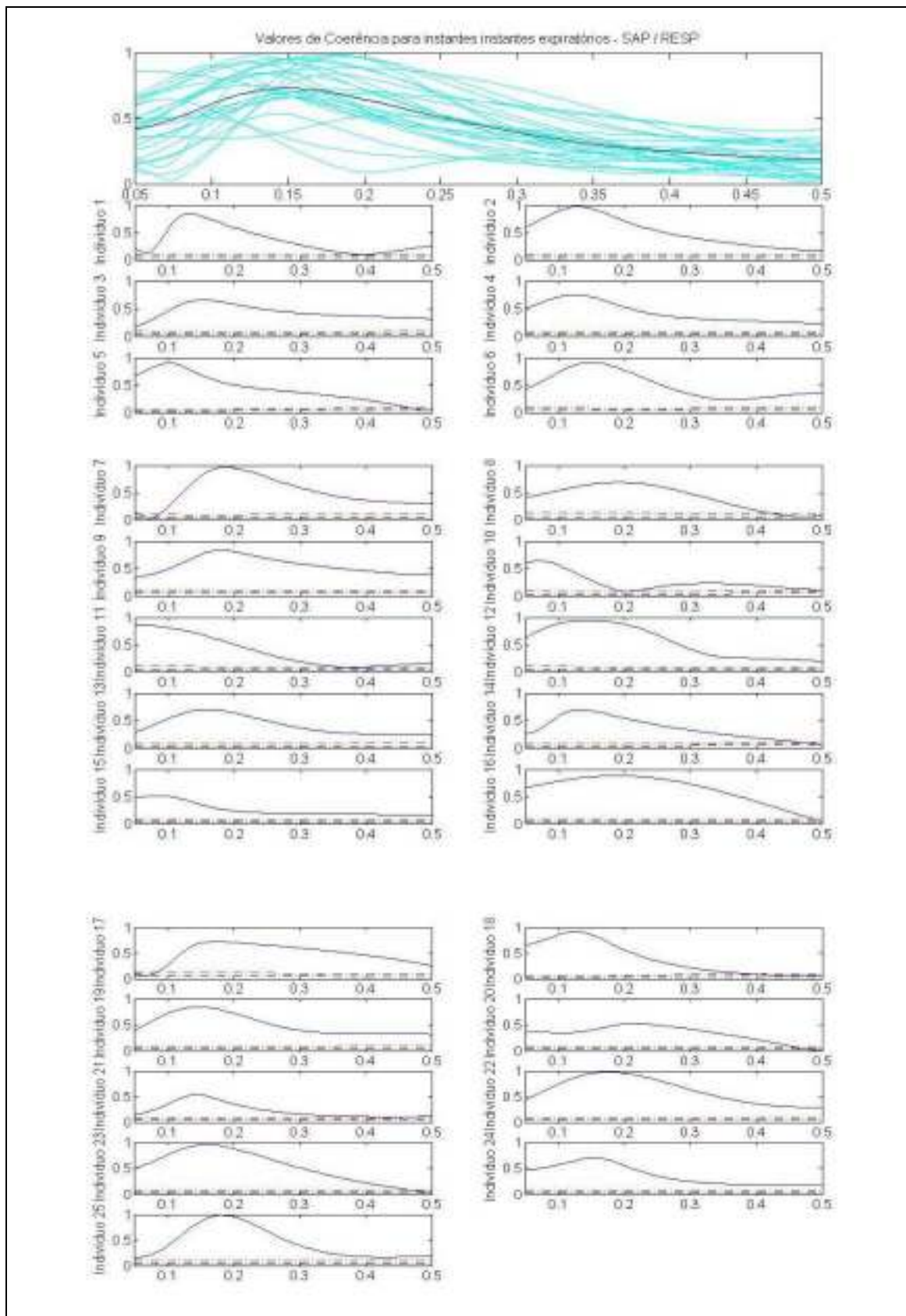
Apêndice 15: Valores de ganho direcionado Respiração→VFC para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x Respiração.



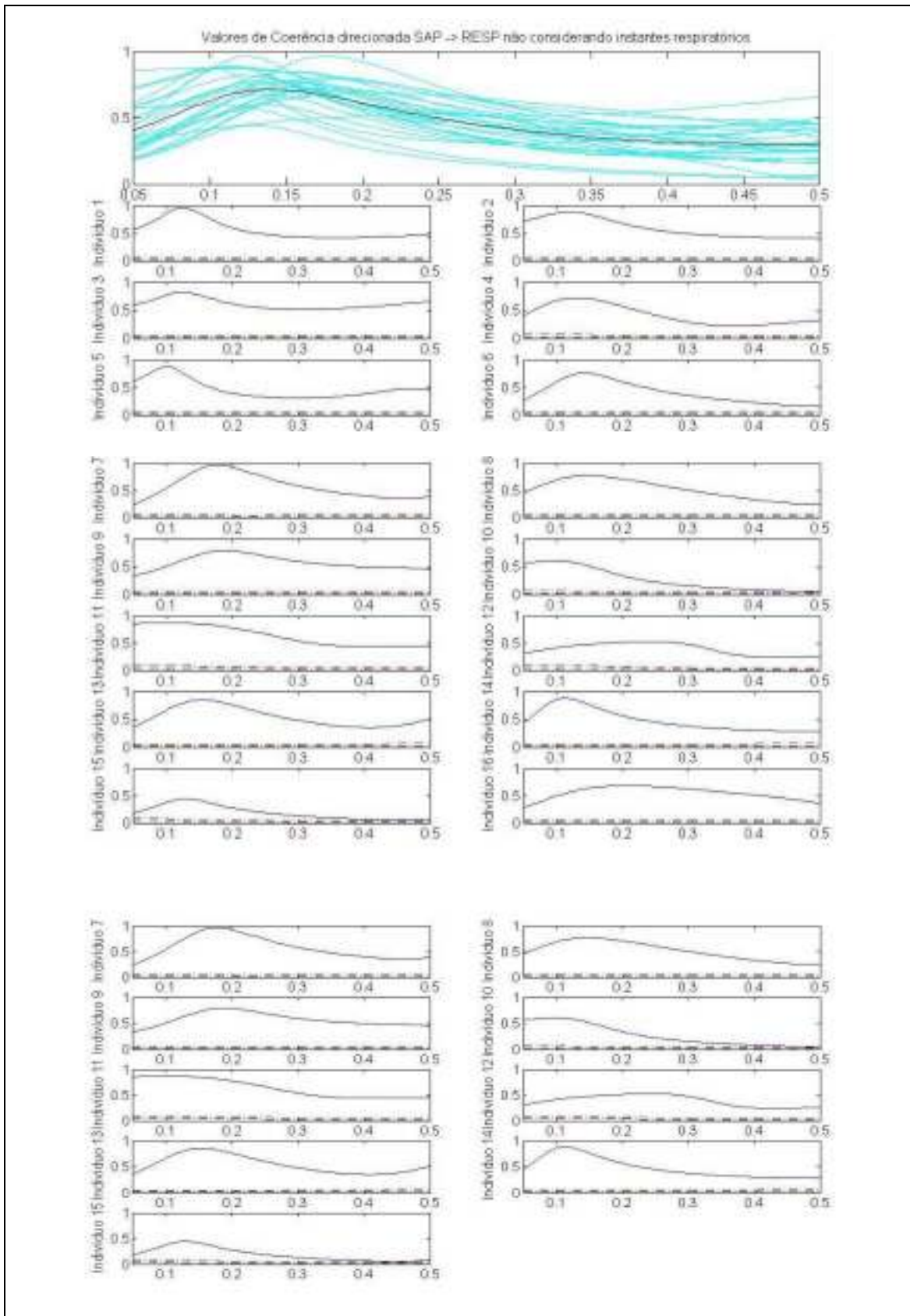
Apêndice 16: Valores de coerência simples não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



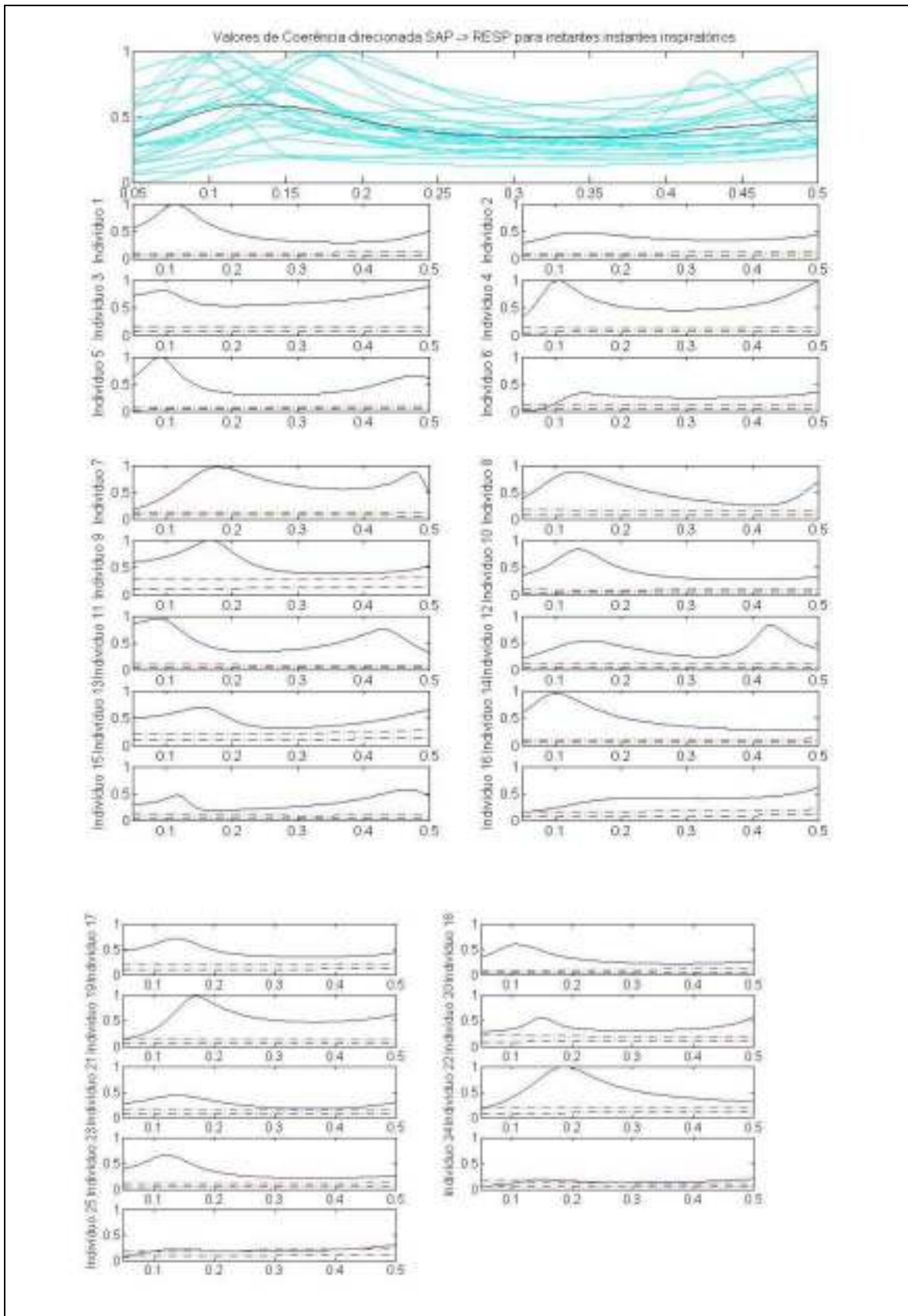
Apêndice 17: Valores de coerência para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



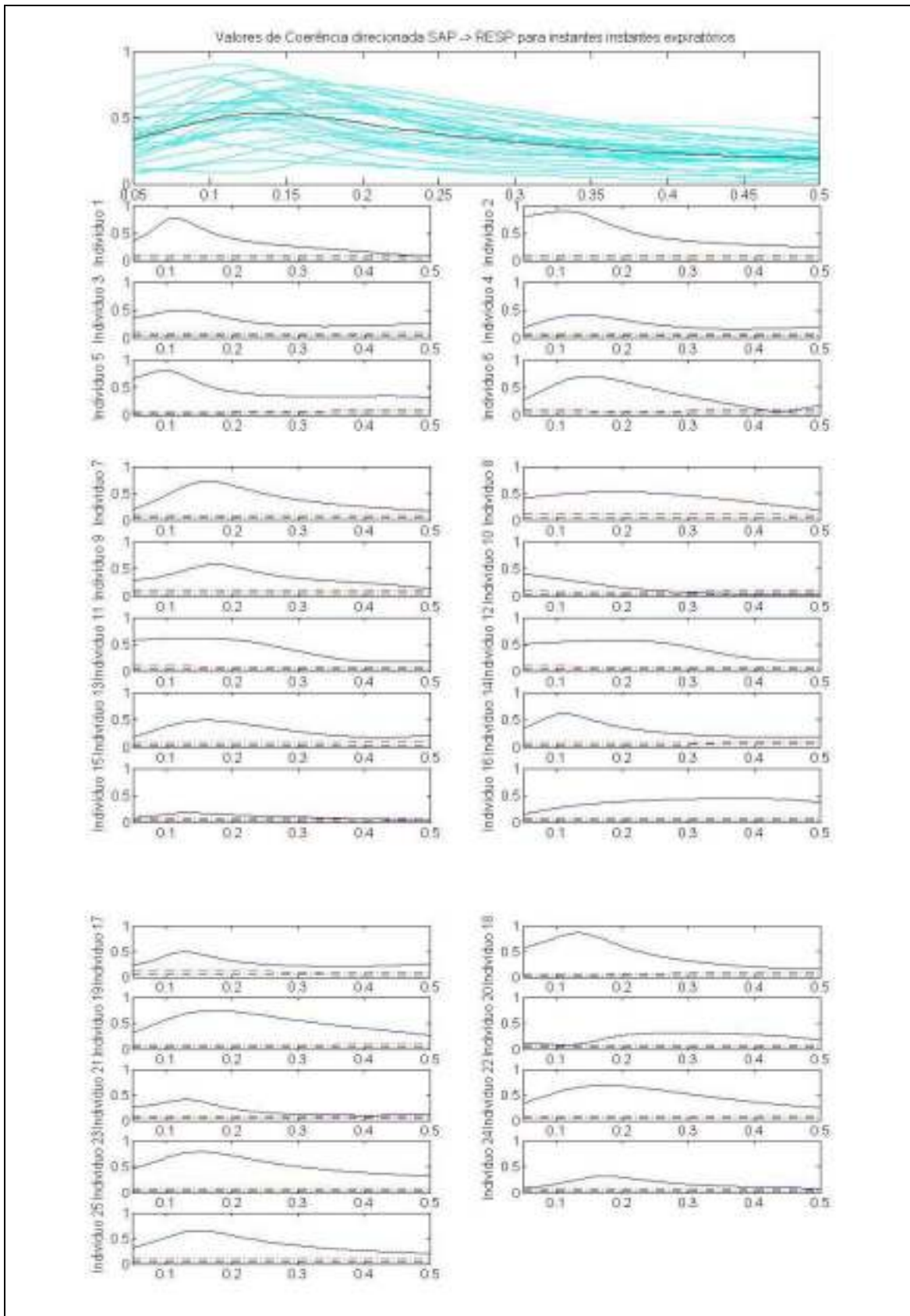
Apêndice 18: Valores de coerência simples para o instante expiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



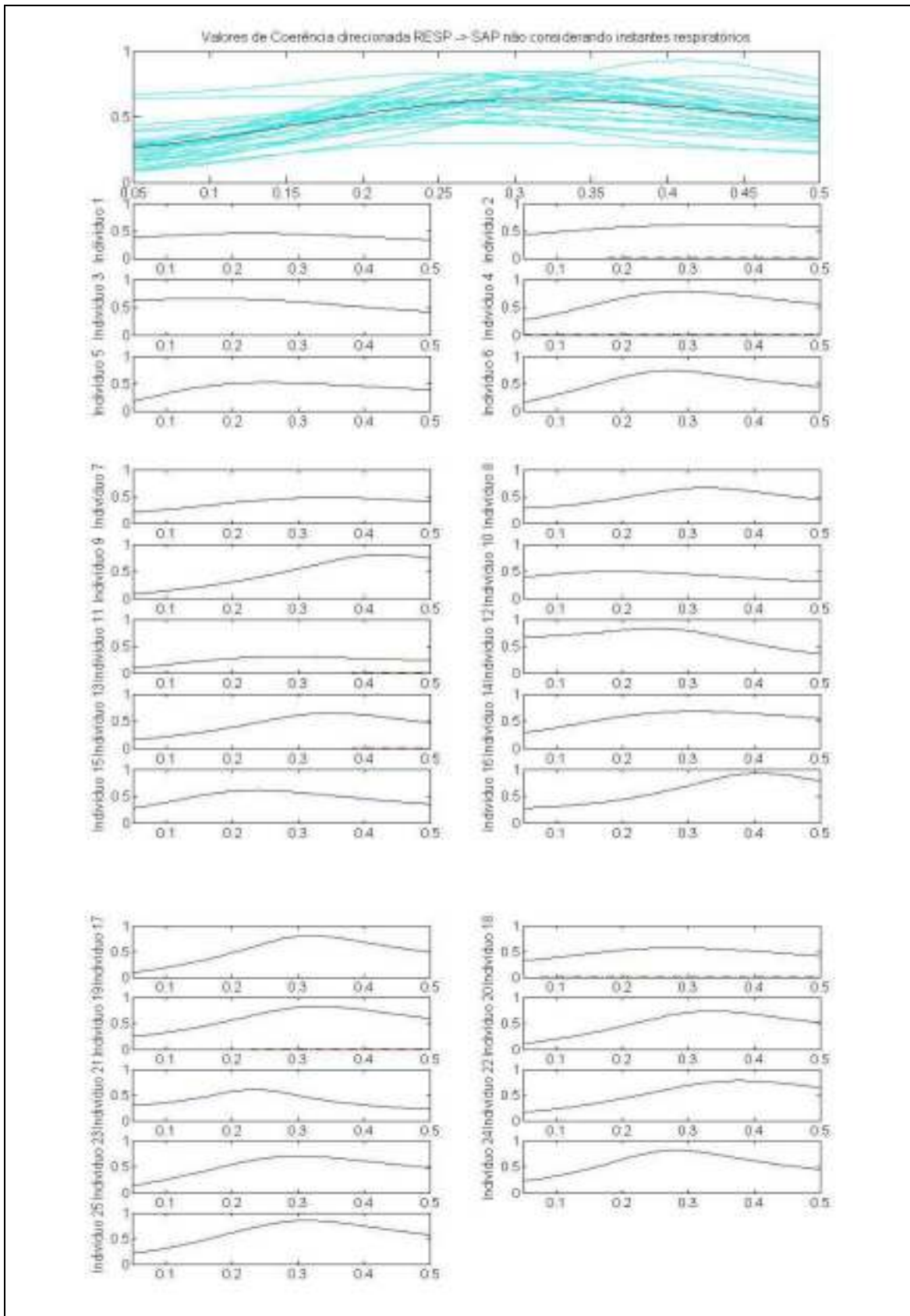
Apêndice 19: Valores de coerência direcionada SAP→Respiração não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



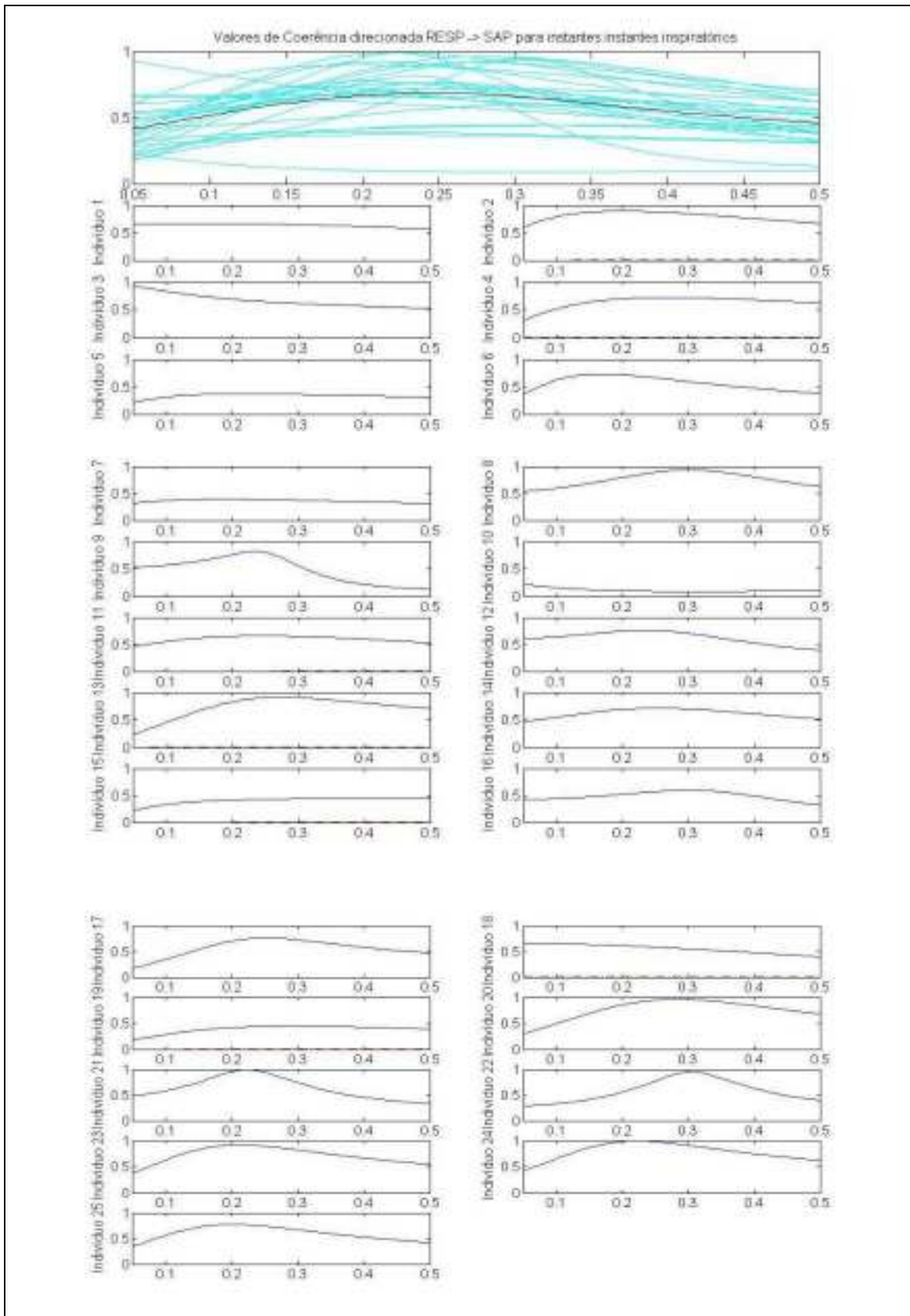
Apêndice 20: Valores de coerência direcionada SAP→Respiração para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



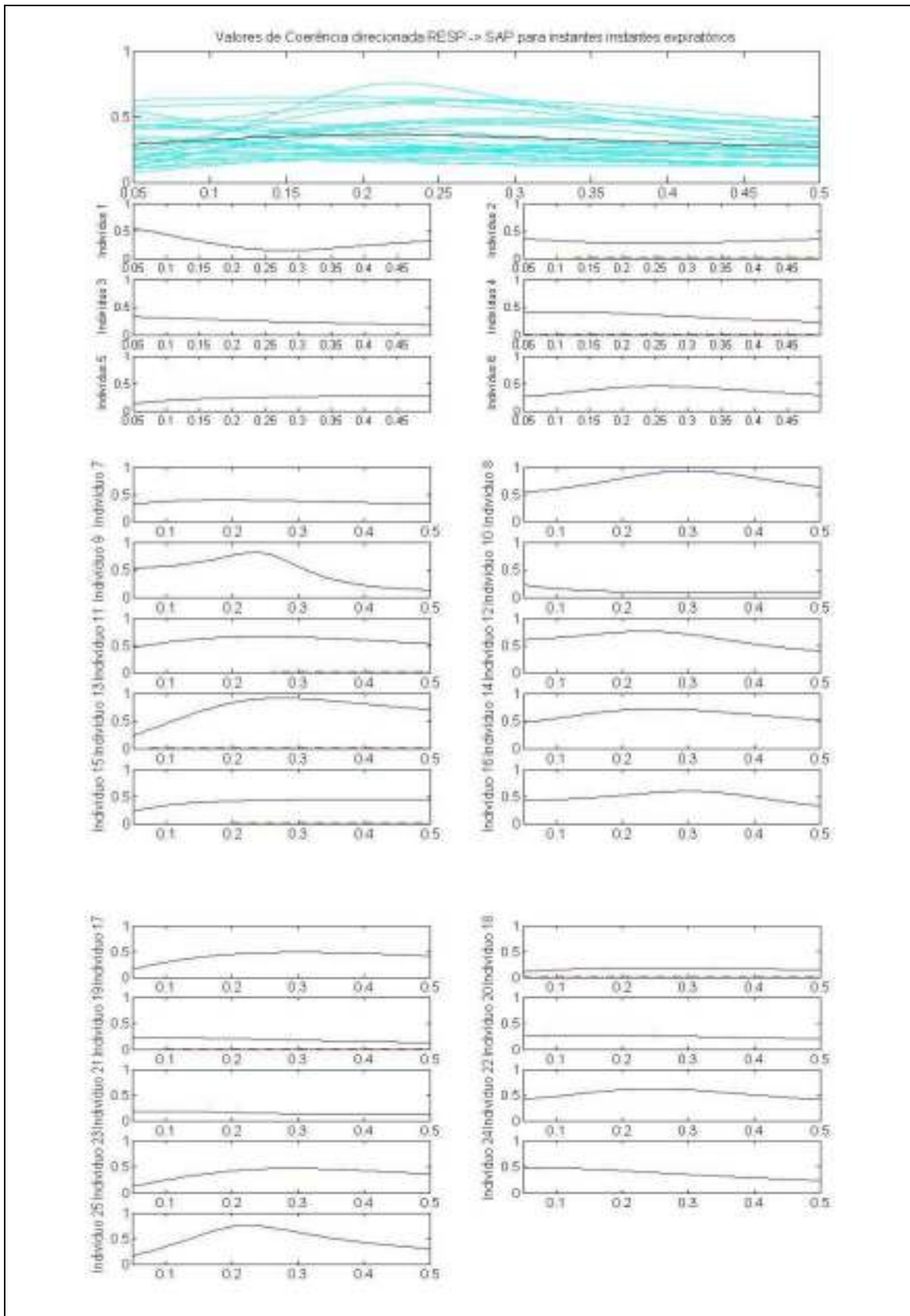
Apêndice 21: Valores de coerência direcionada SAP→Respiração para o instante expiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



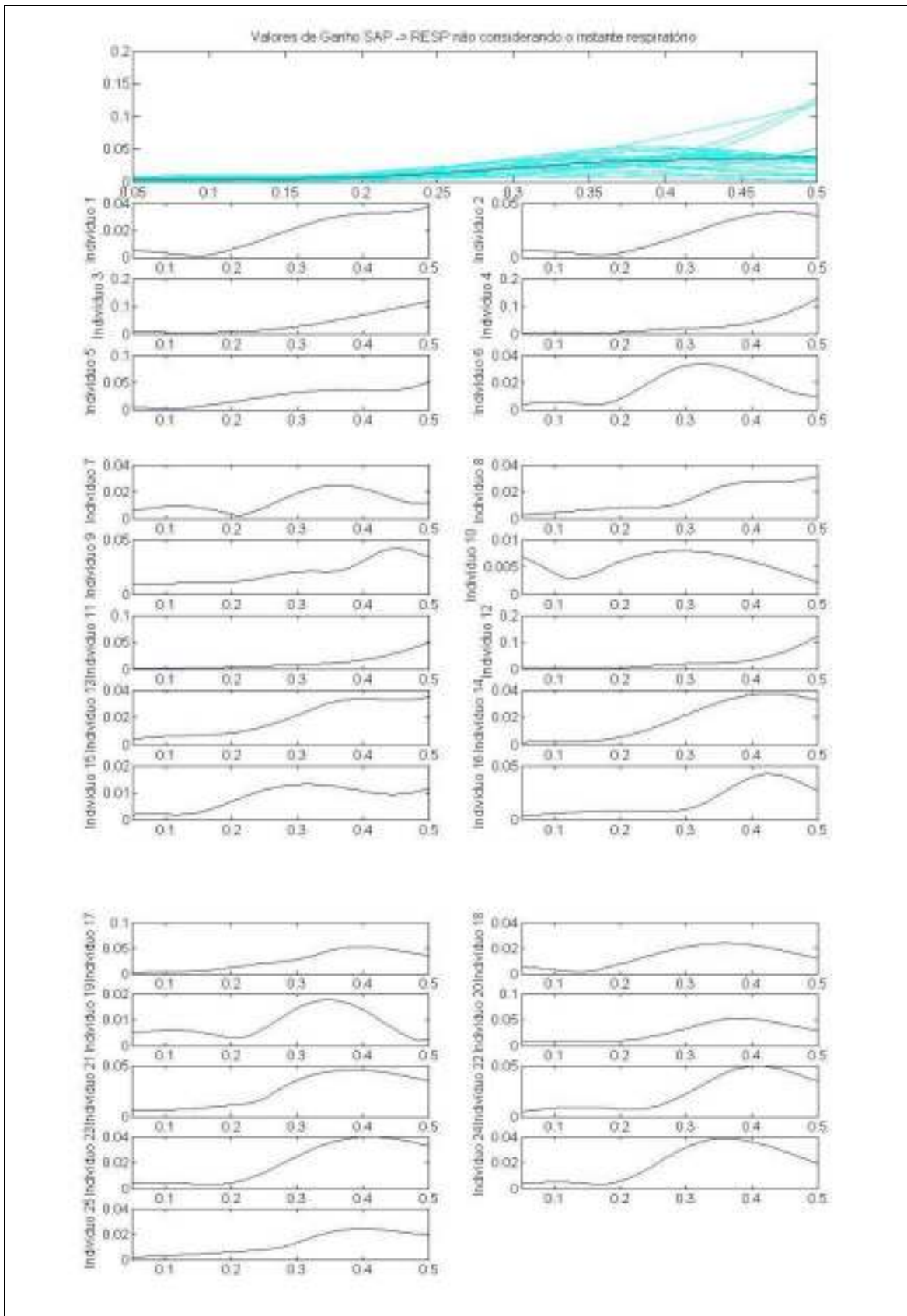
Apêndice 22: Valores de coerência direcionada Respiração→SAP não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



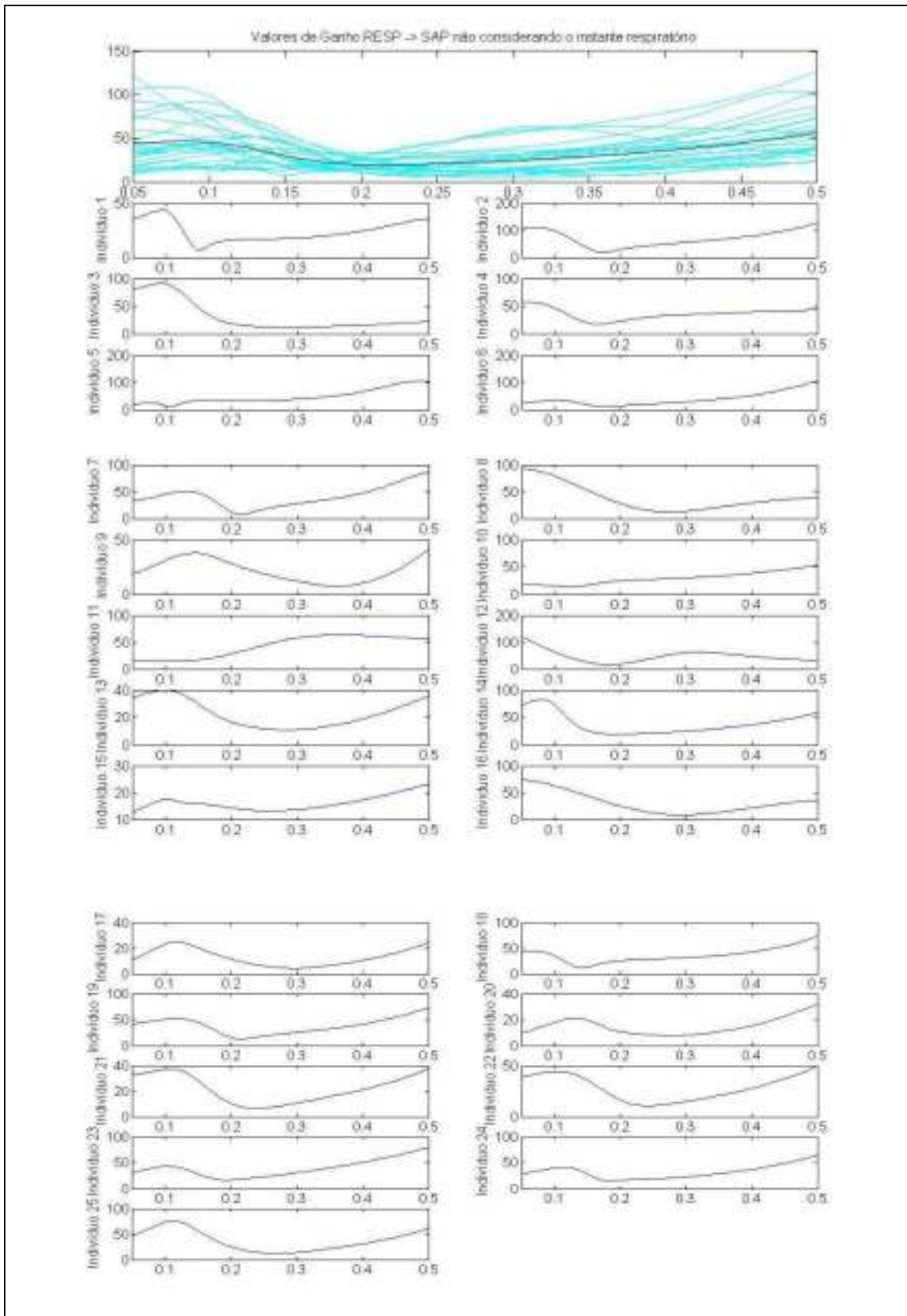
Apêndice 23: Valores de coerência direcionada Respiração→SAP para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



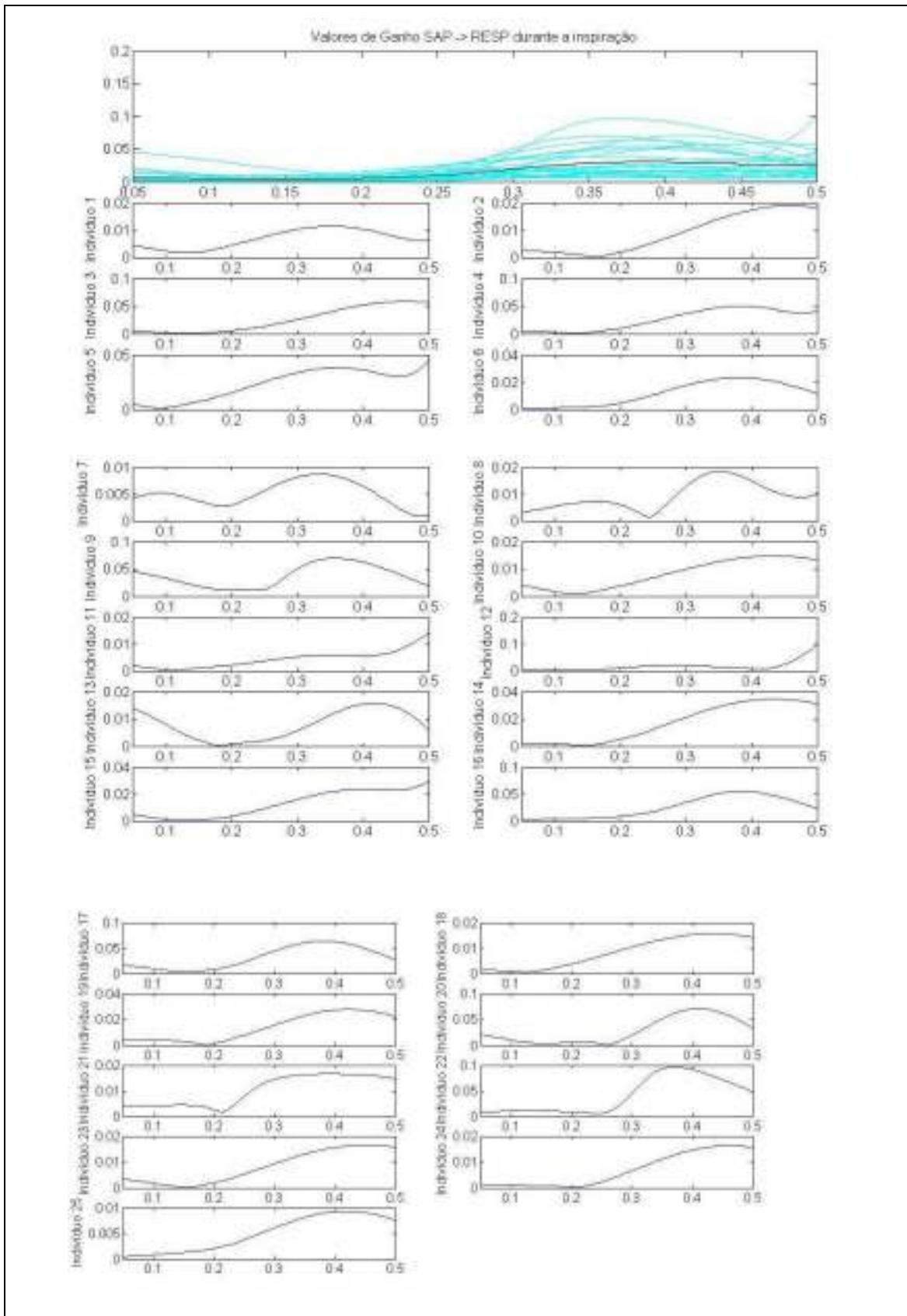
Apêndice 24: Valores de coerência direcionada Respiração→SAP para o instante expiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



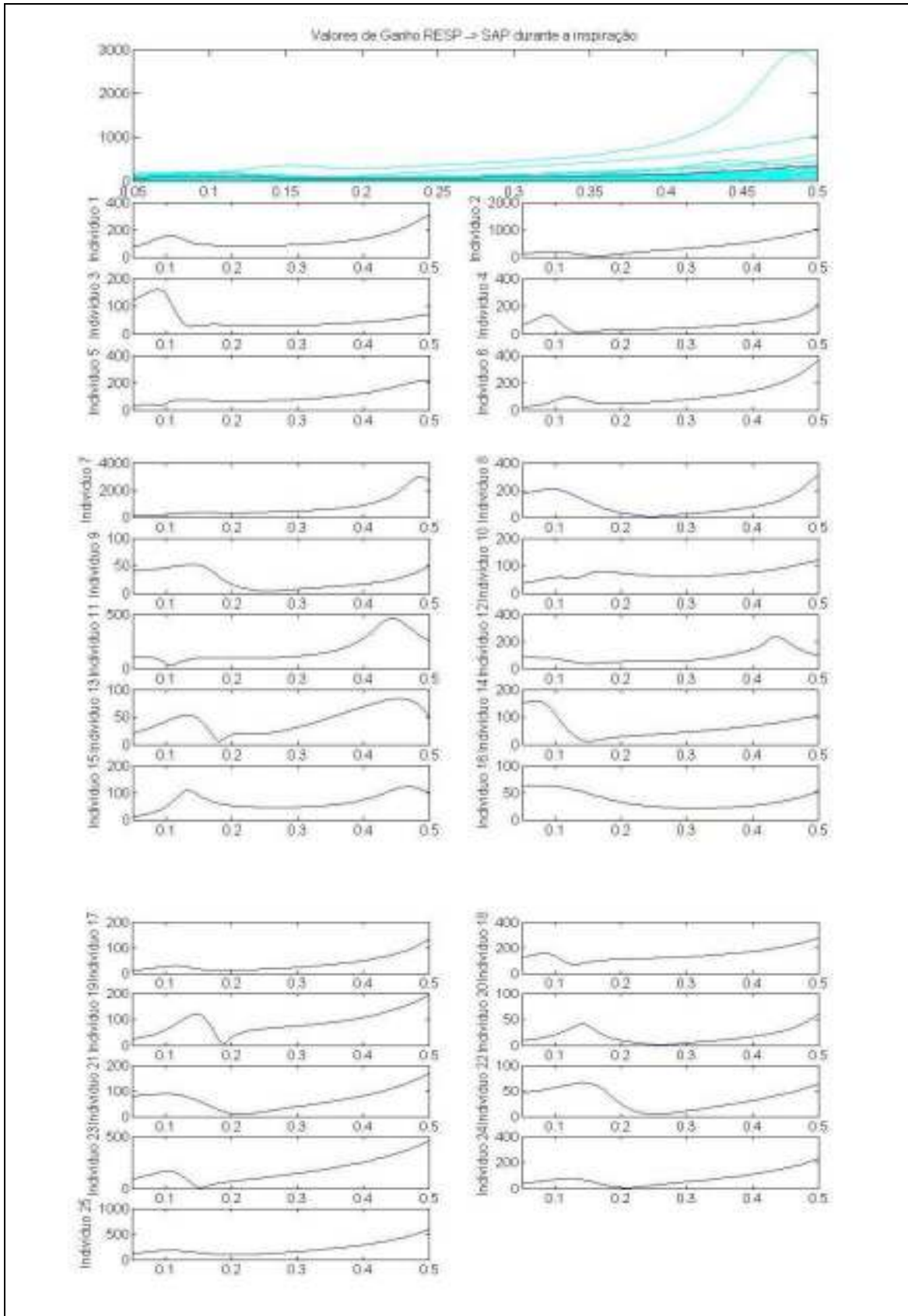
Apêndice 25: Valores de ganho direcionado SAP→Respiração não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração.



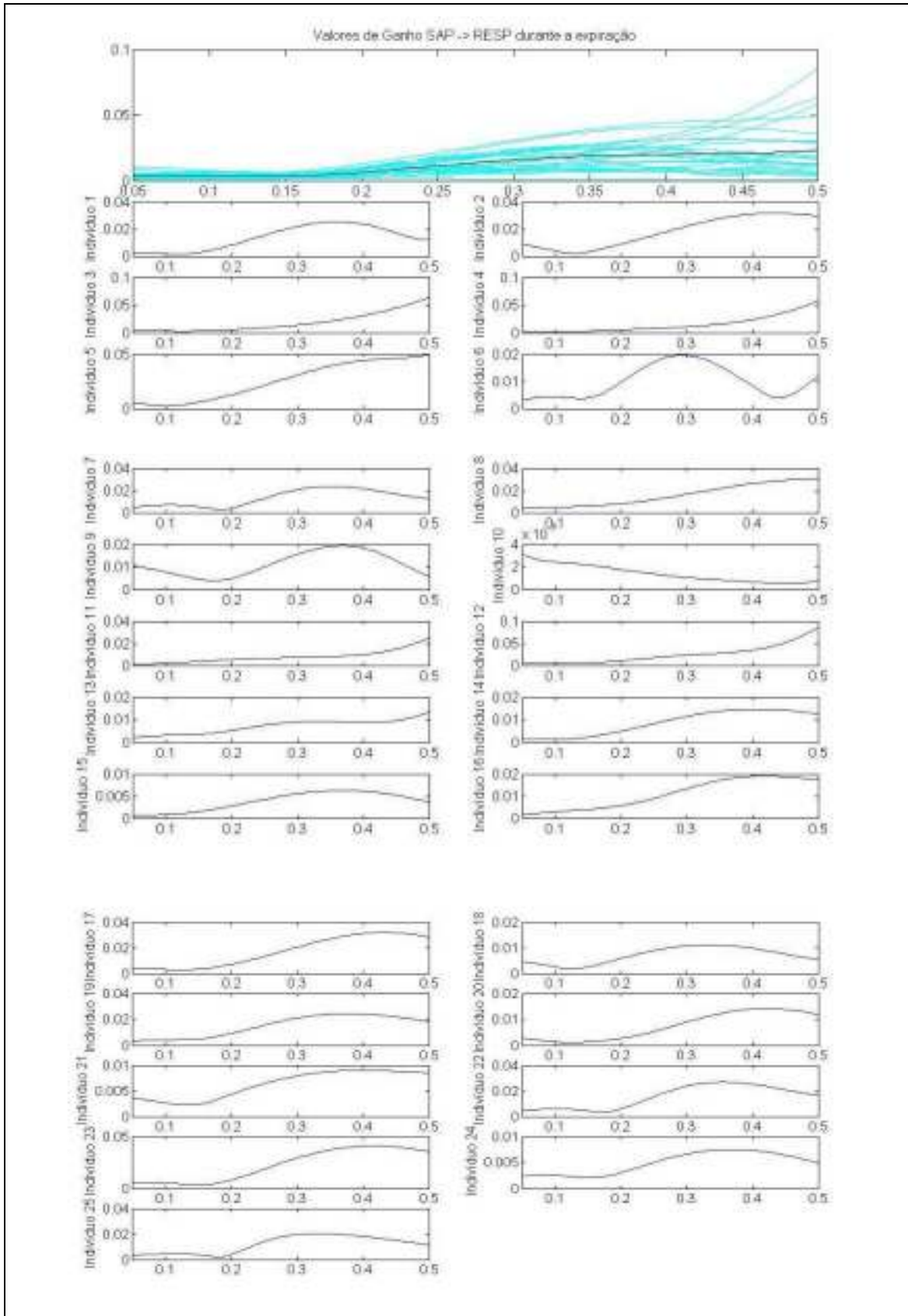
Apêndice 26: Valores de ganho direcionado Respiração→SAP não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração.



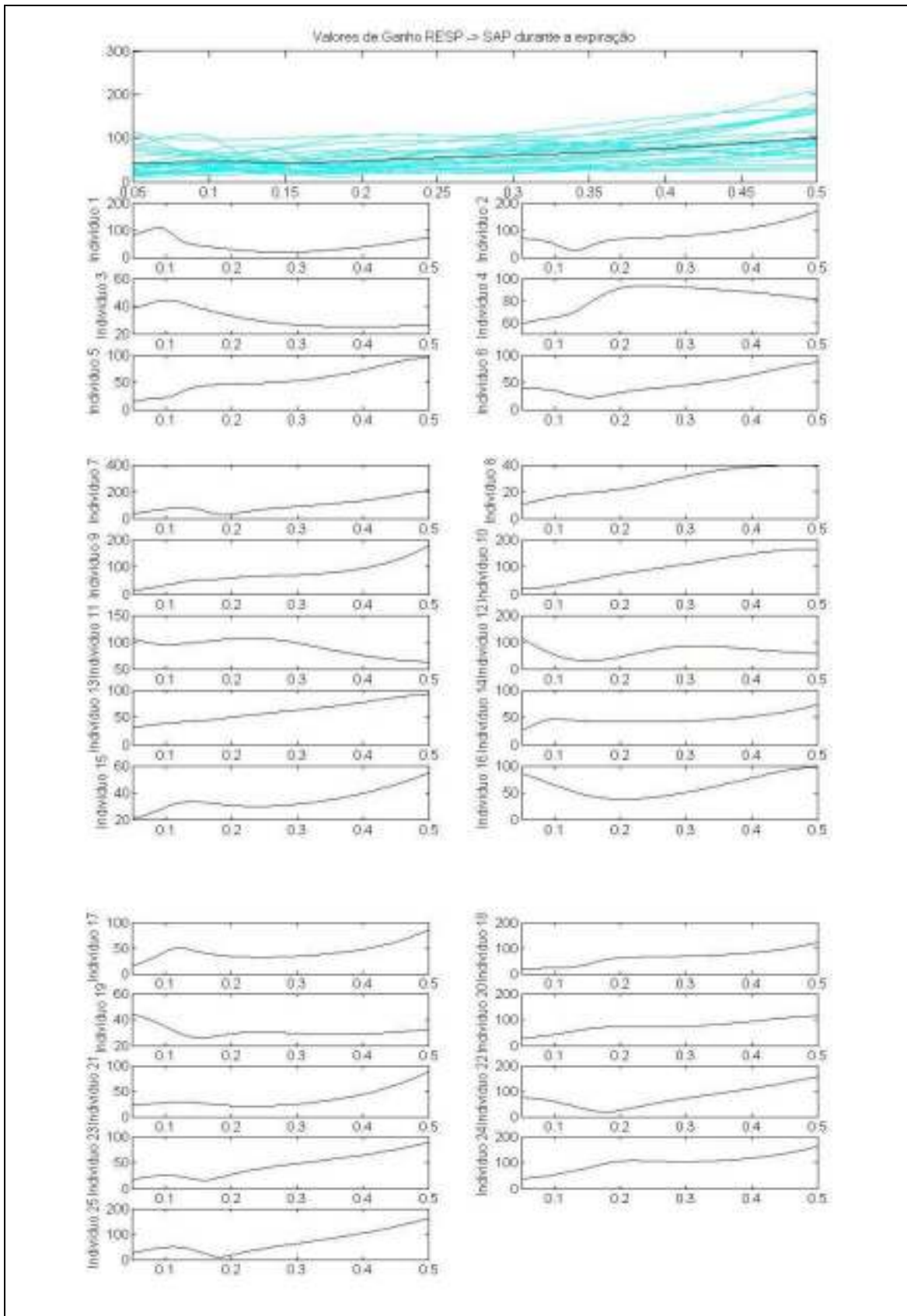
Apêndice 27: Valores de ganho direcionado SAP→Respiração para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração.



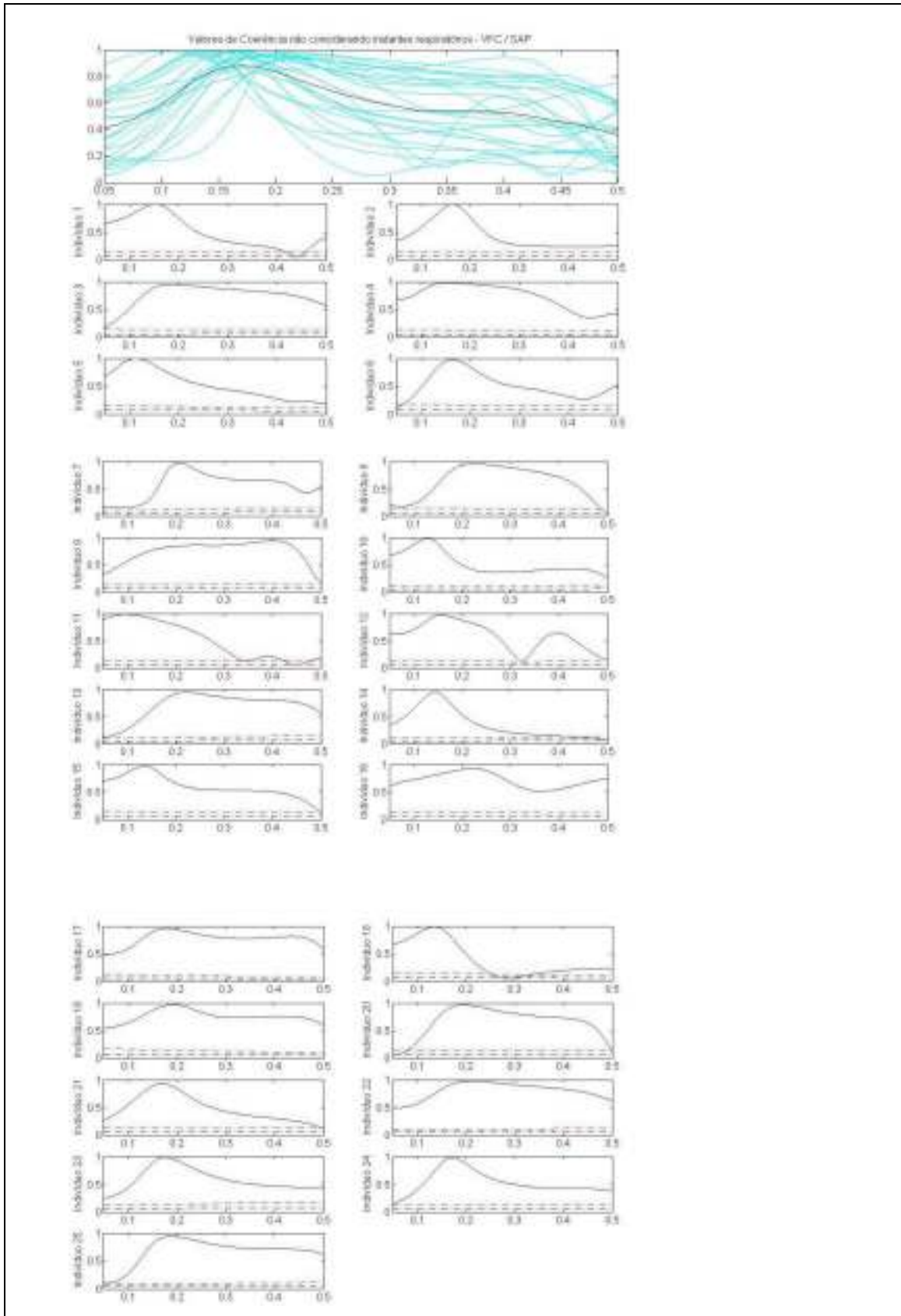
Apêndice 28: Valores de ganho direcionado Respiração→SAP para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração.



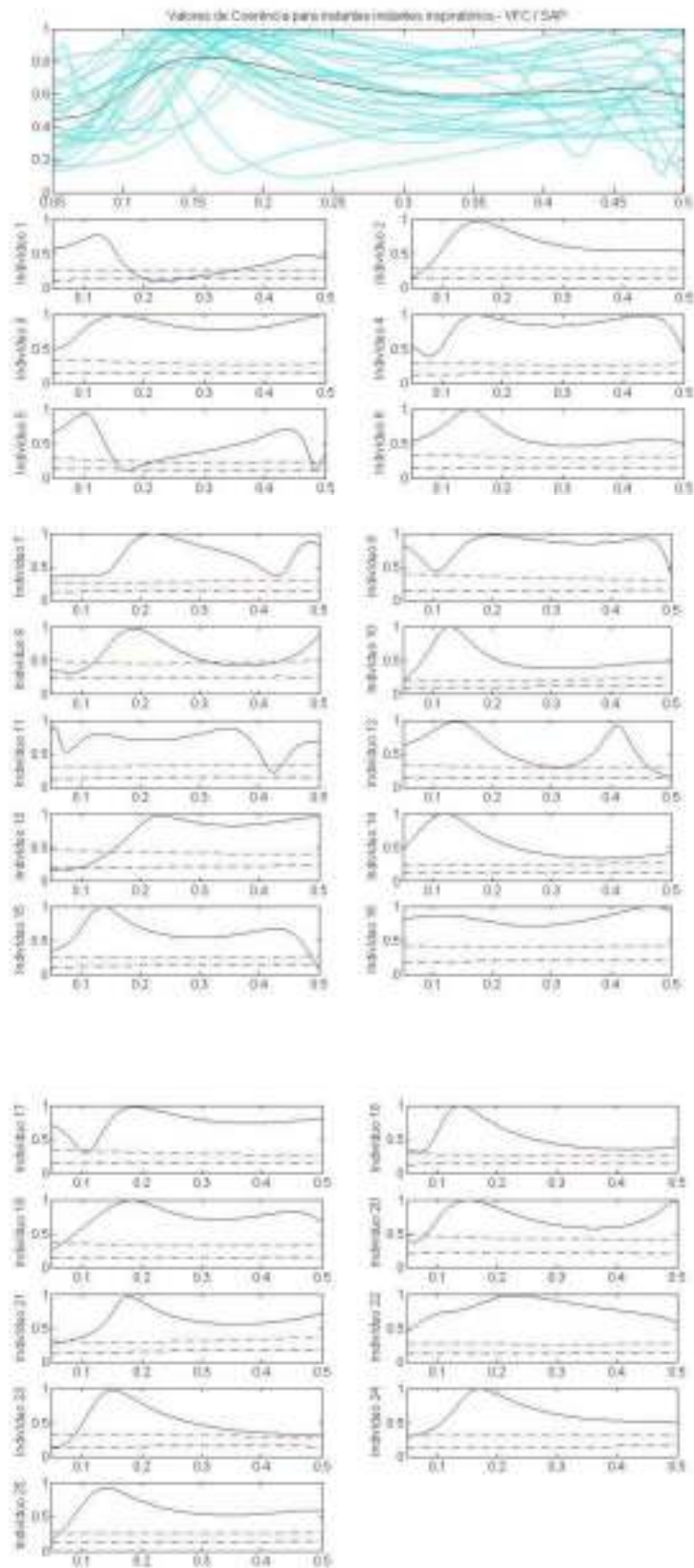
Apêndice 29: Valores de ganho direcionado SAP→Respiração para o instante expiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração.



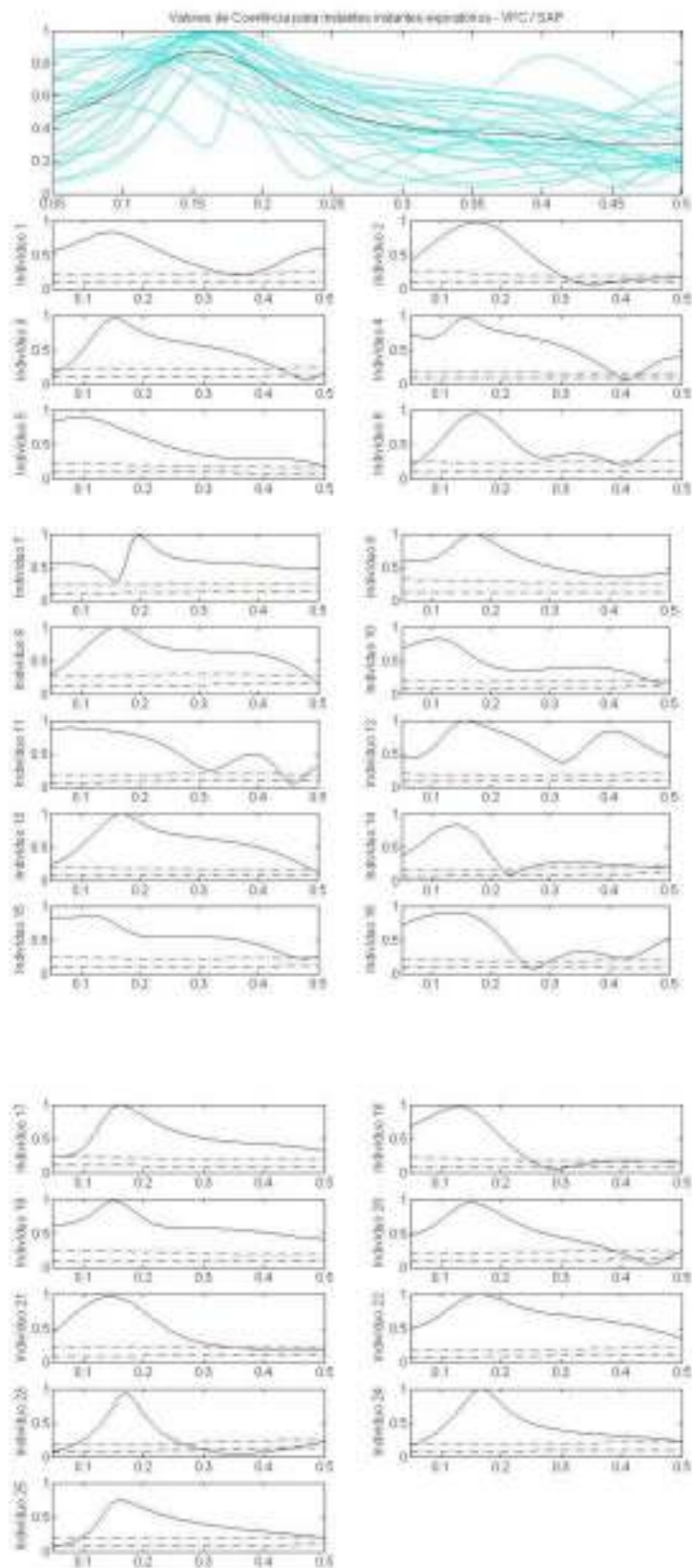
Apêndice 30: Valores de ganho direcionado Respiração→SAP para o instante expiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração.



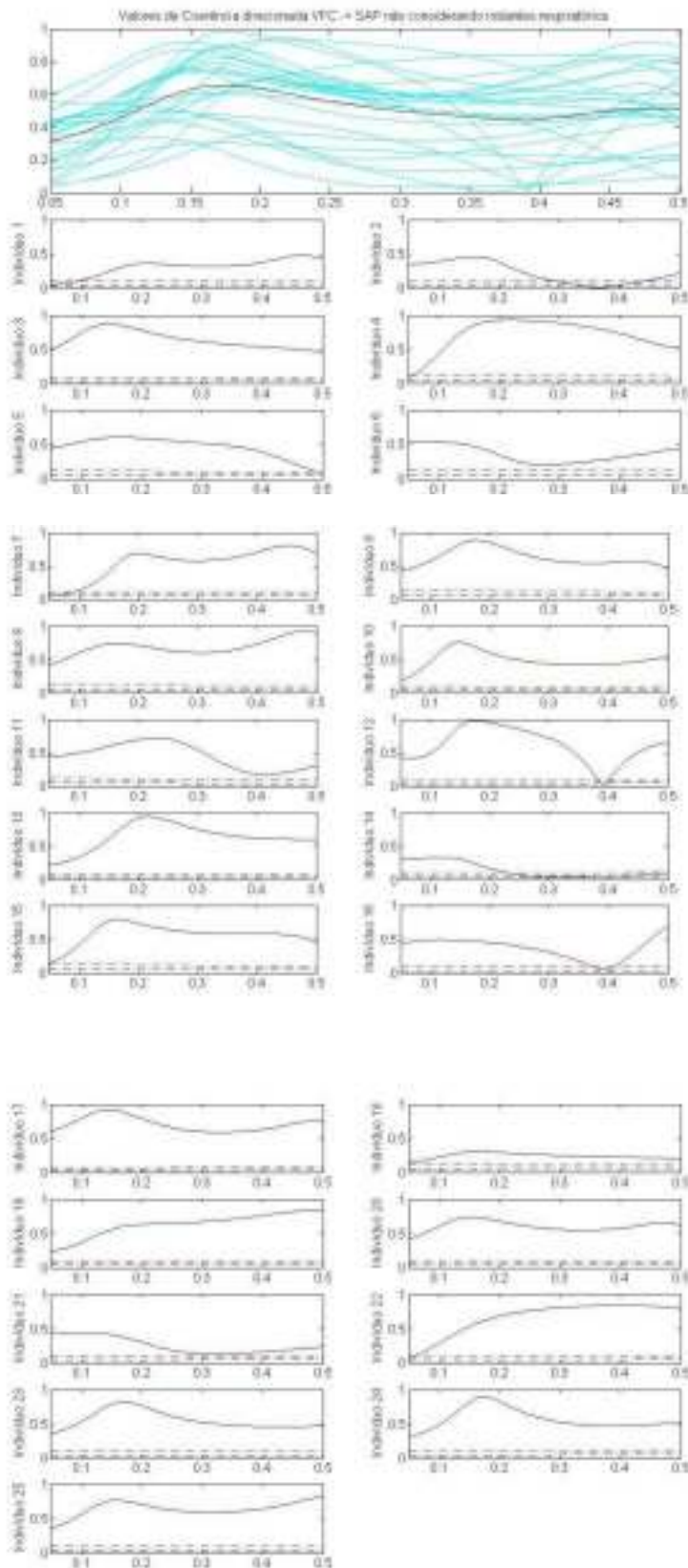
Apêndice 31: Valores de coerência simples não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



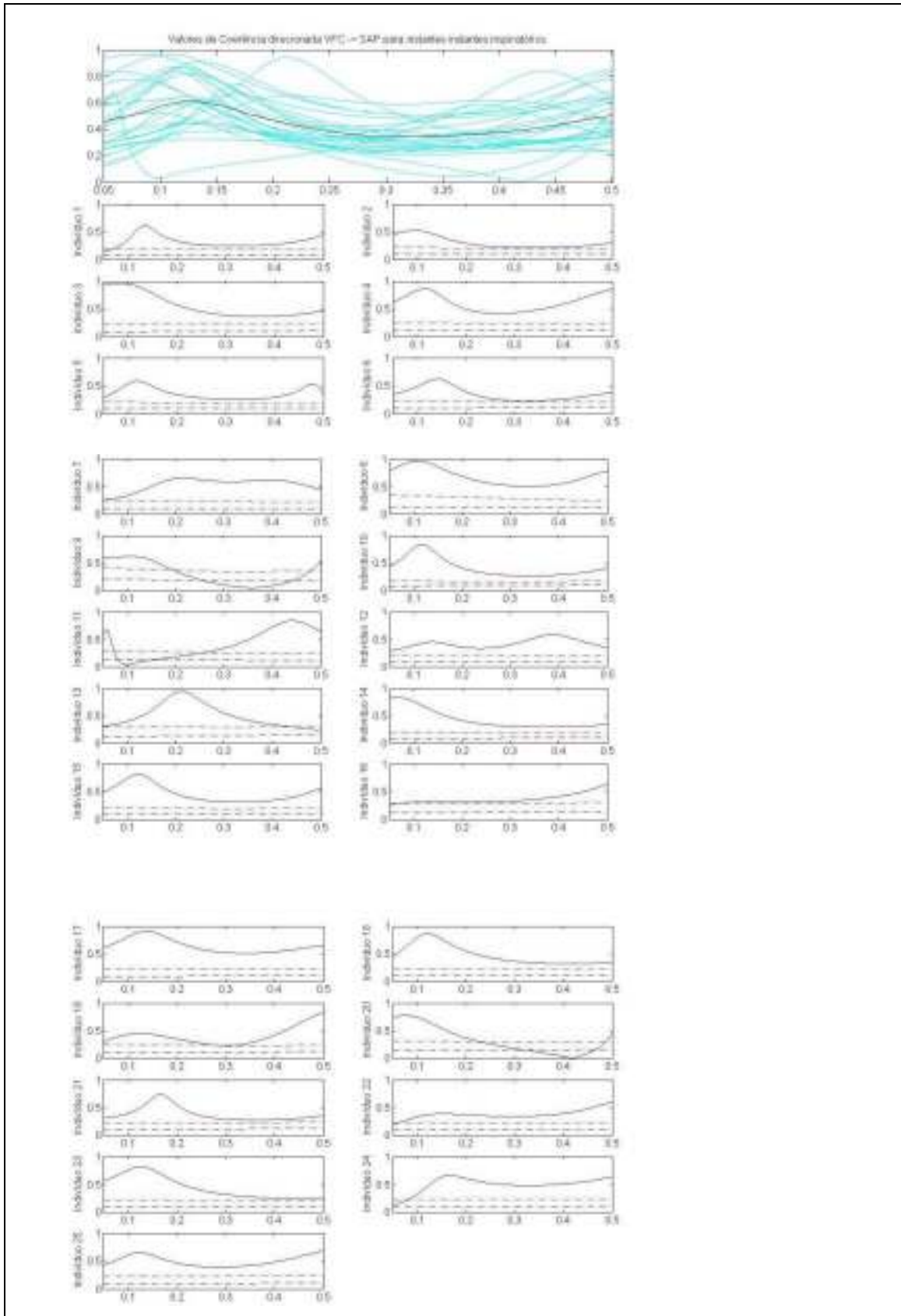
Apêndice 32 Valores de coerência para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



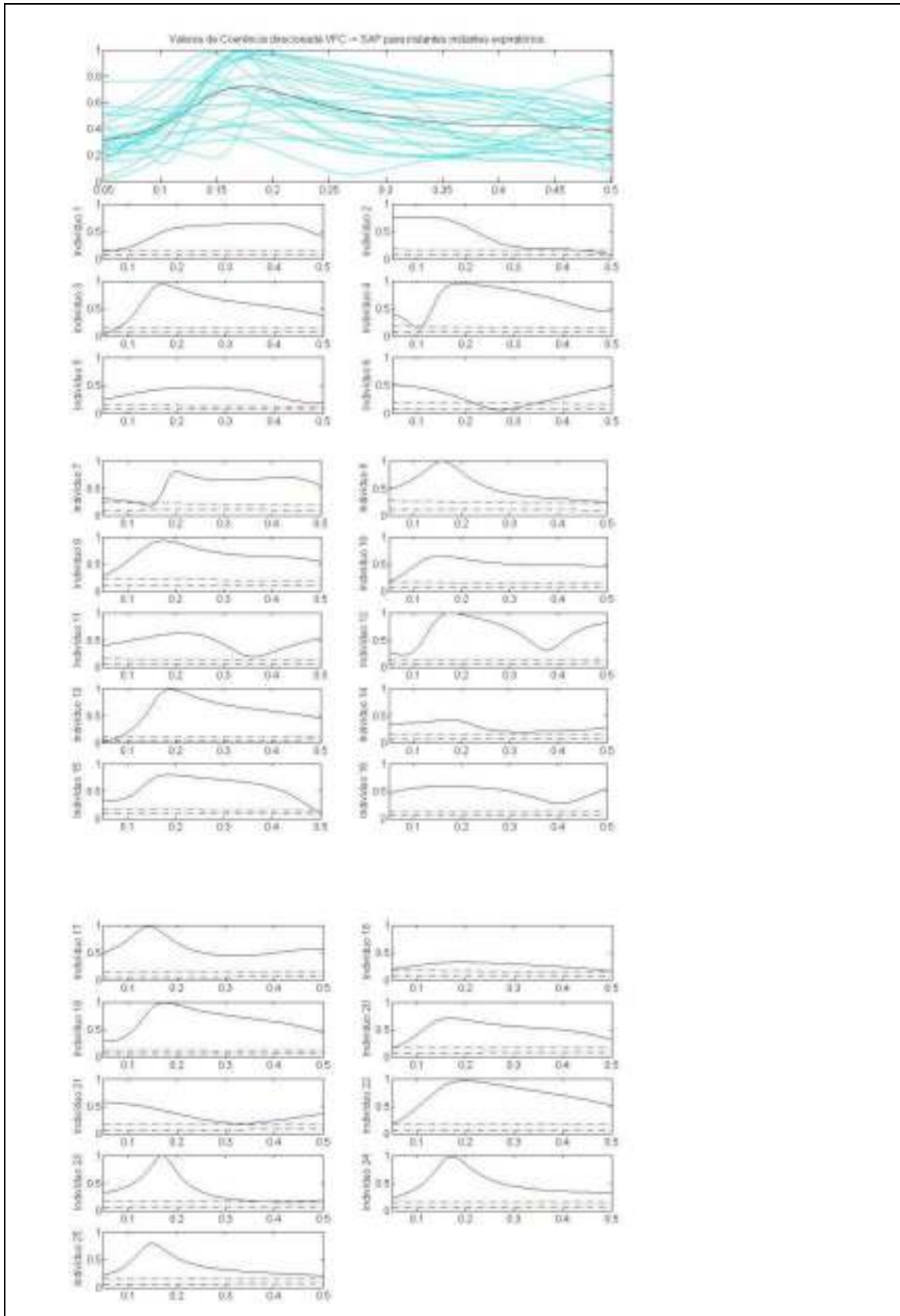
Apêndice 33: Valores de coerência simples para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



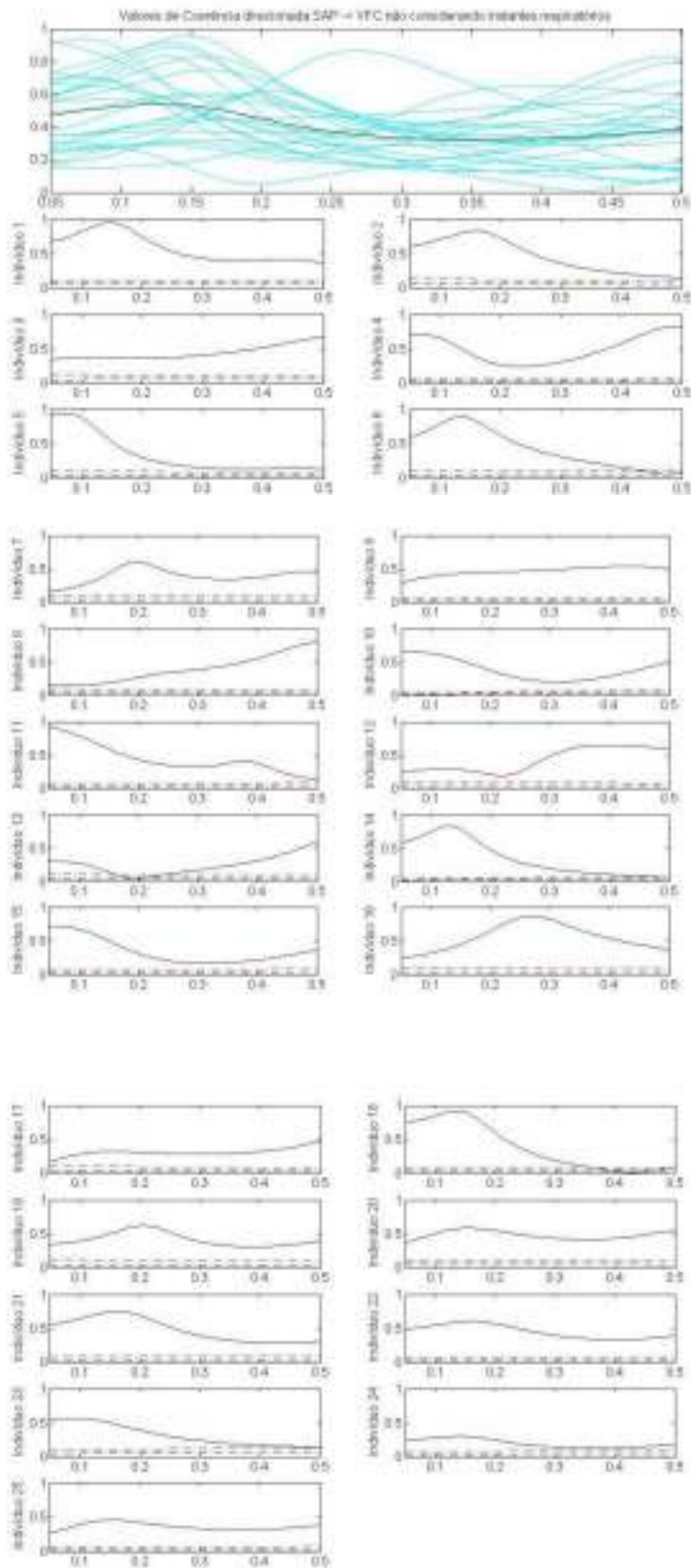
Apêndice 34: Valores de coerência direcionada VFC→SAP não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



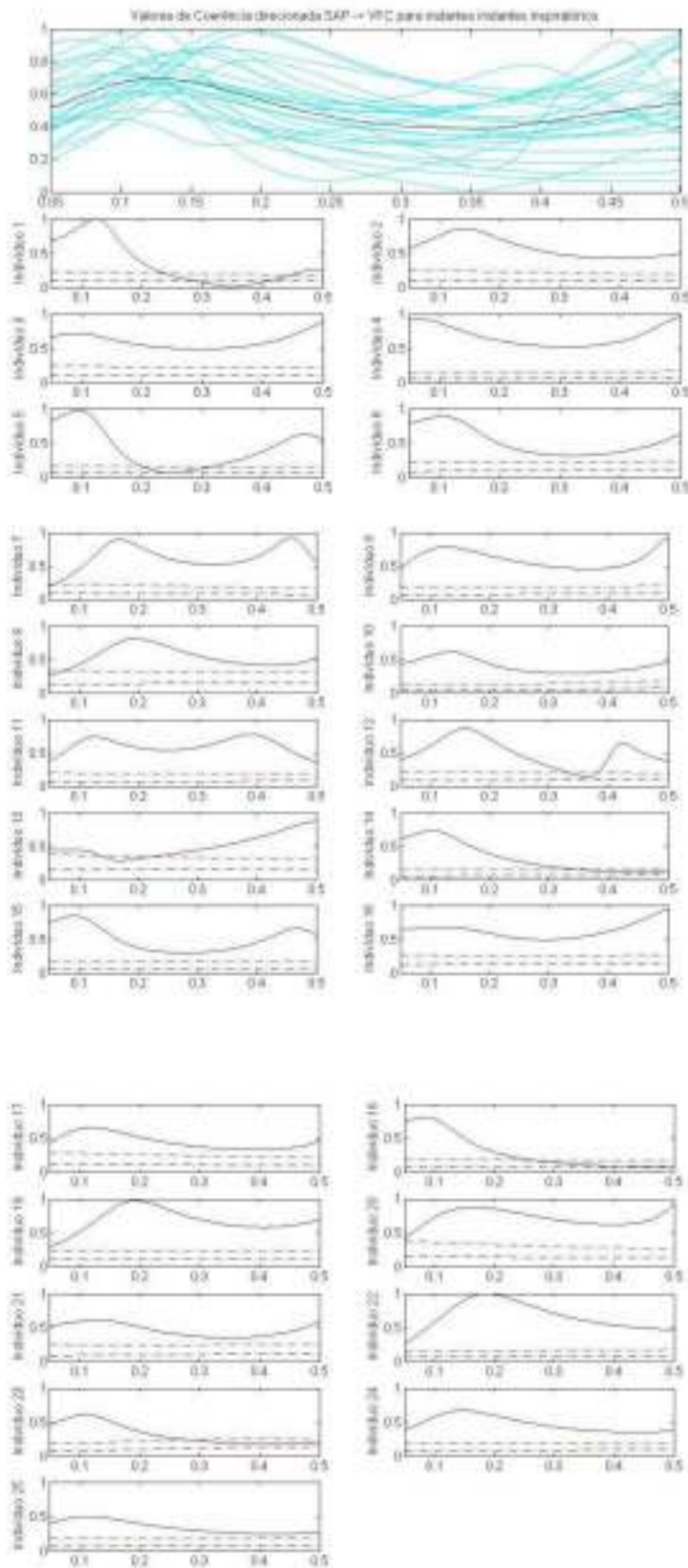
Apêndice 35: Valores de coerência direcionada VFC→SAP para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



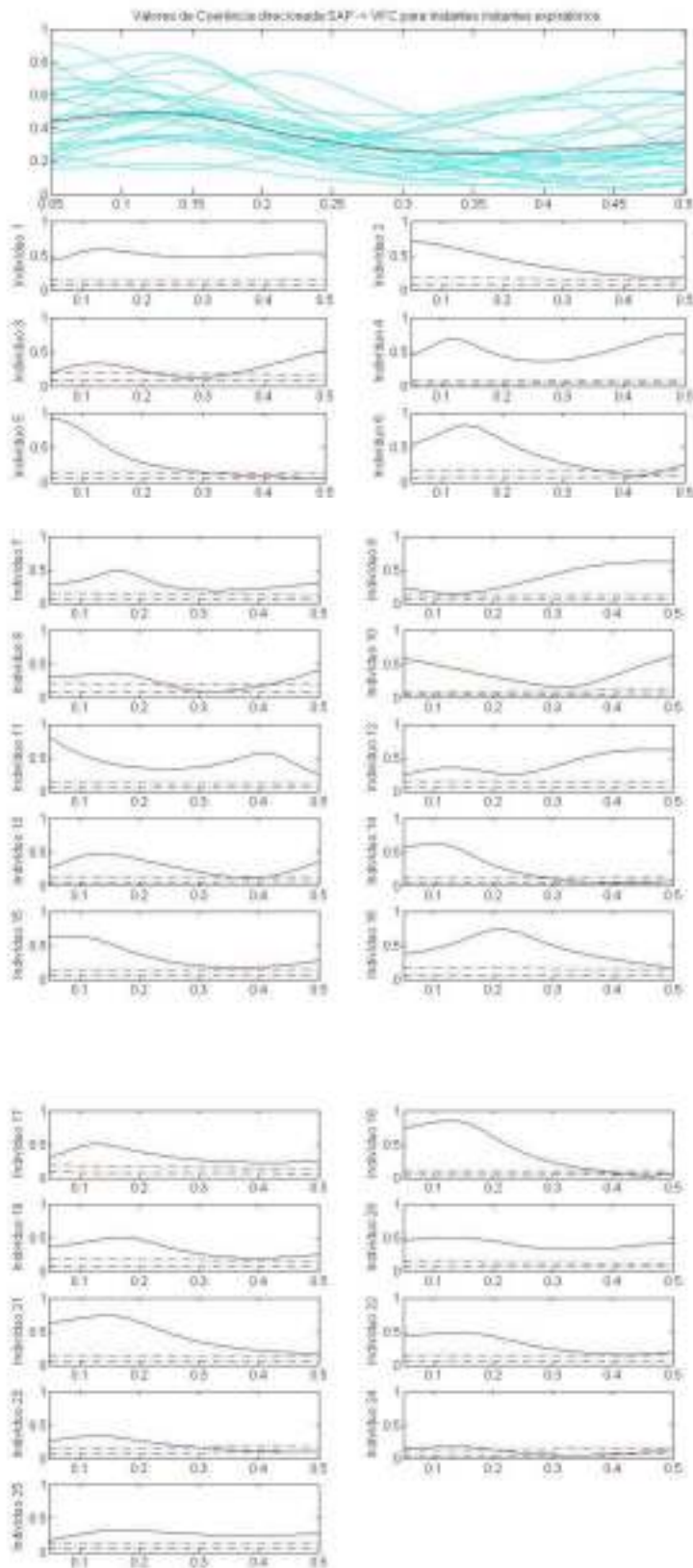
Apêndice 36: Valores de coerência direcional VFC→SAP para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



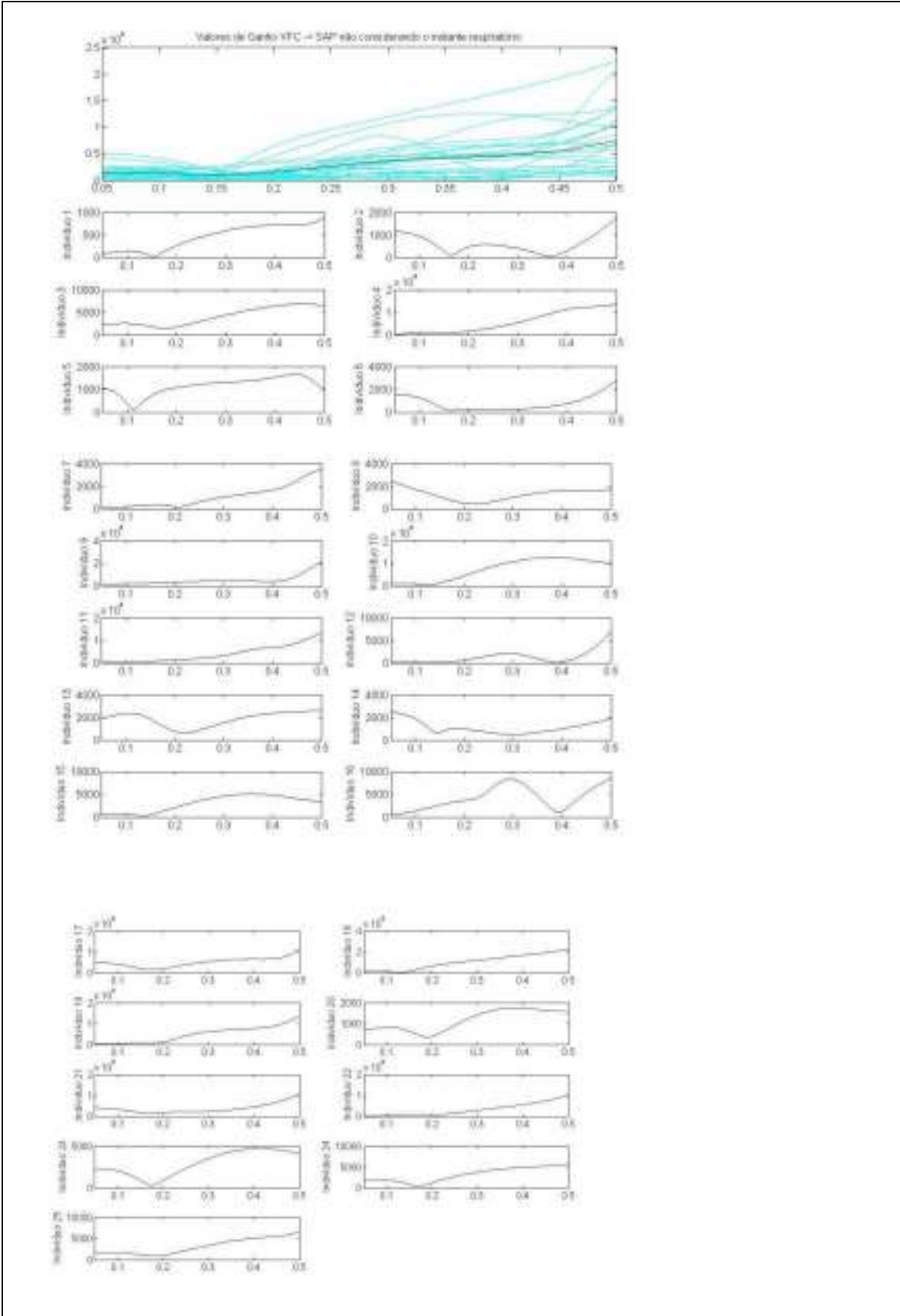
Apêndice 37: Valores de coerência direcionada SAP→VFC não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



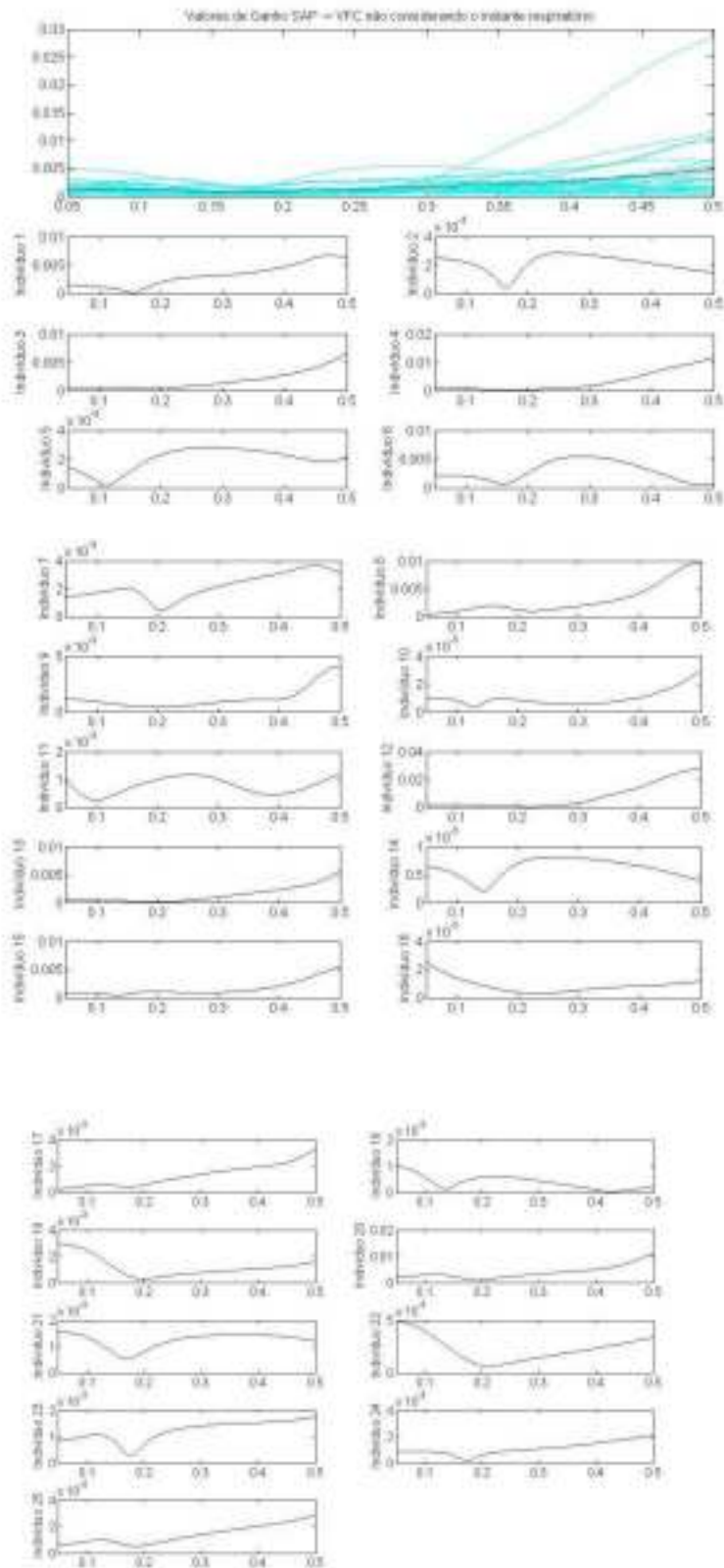
Apêndice 38: Valores de coerência direcionada SAP→VFC para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



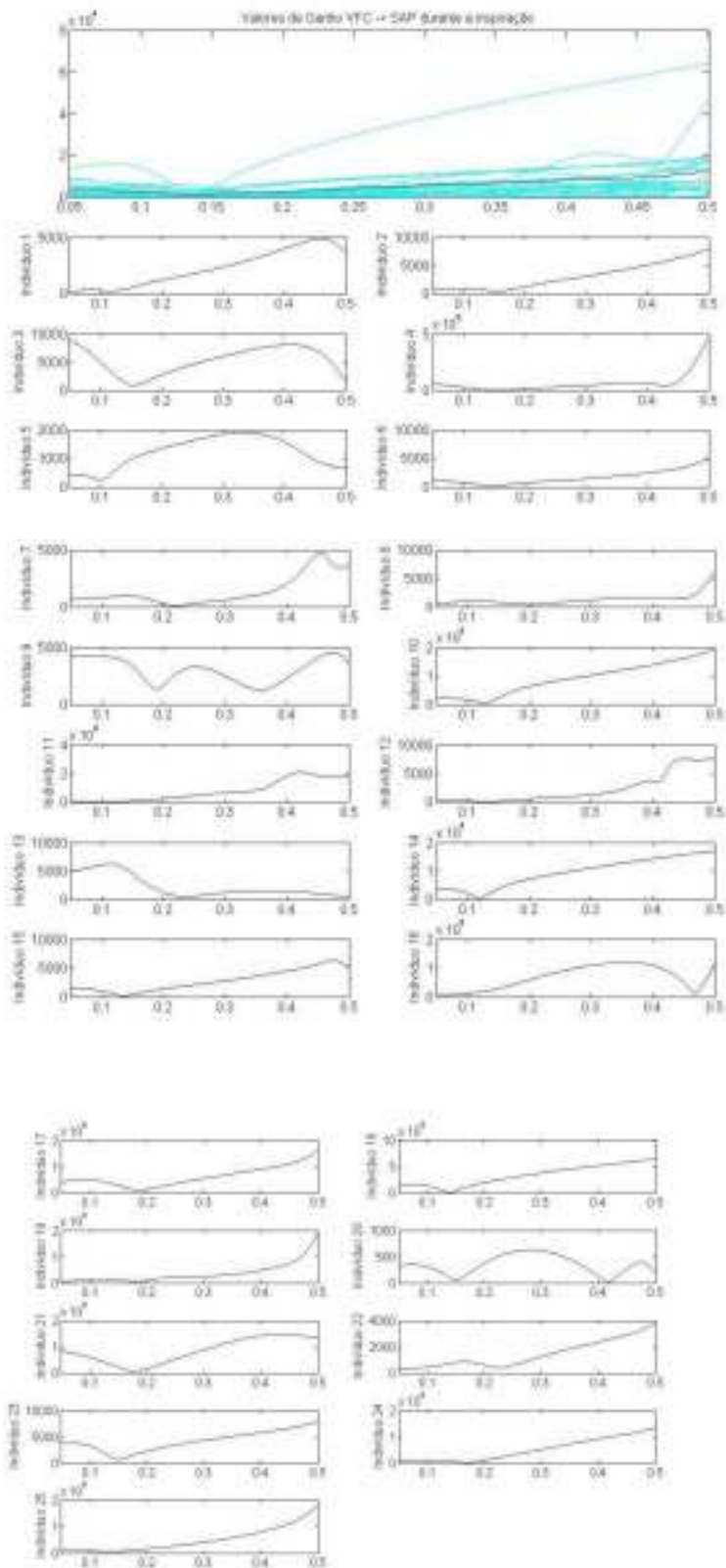
Apêndice 39: Valores de coerência direcionada SAP→VFC para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP. Linhas tracejadas representam valores críticos (médios e 2 desvios padrão) de significância estipulados pela análise *surrogate*.



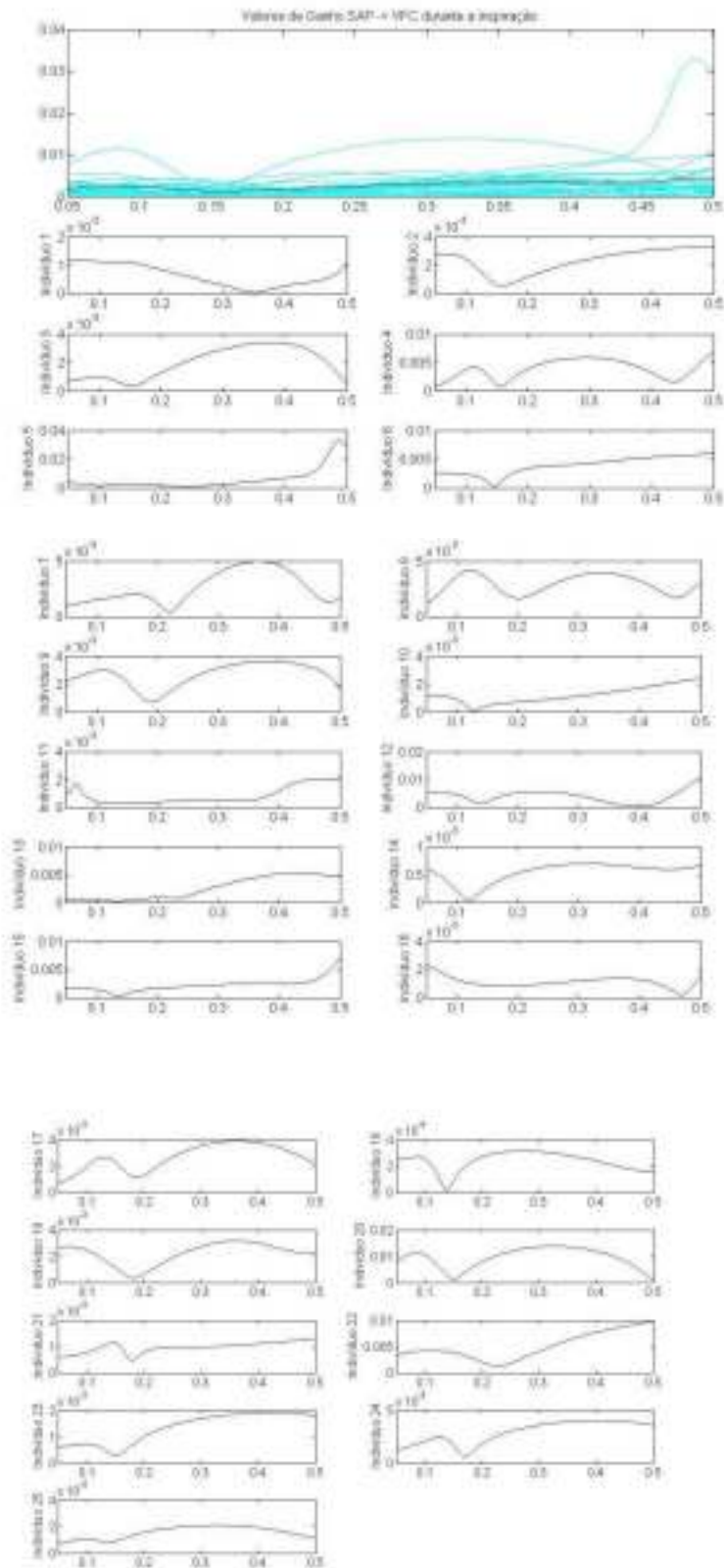
Apêndice 40: Valores de ganho direcional VFC→SAP não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP.



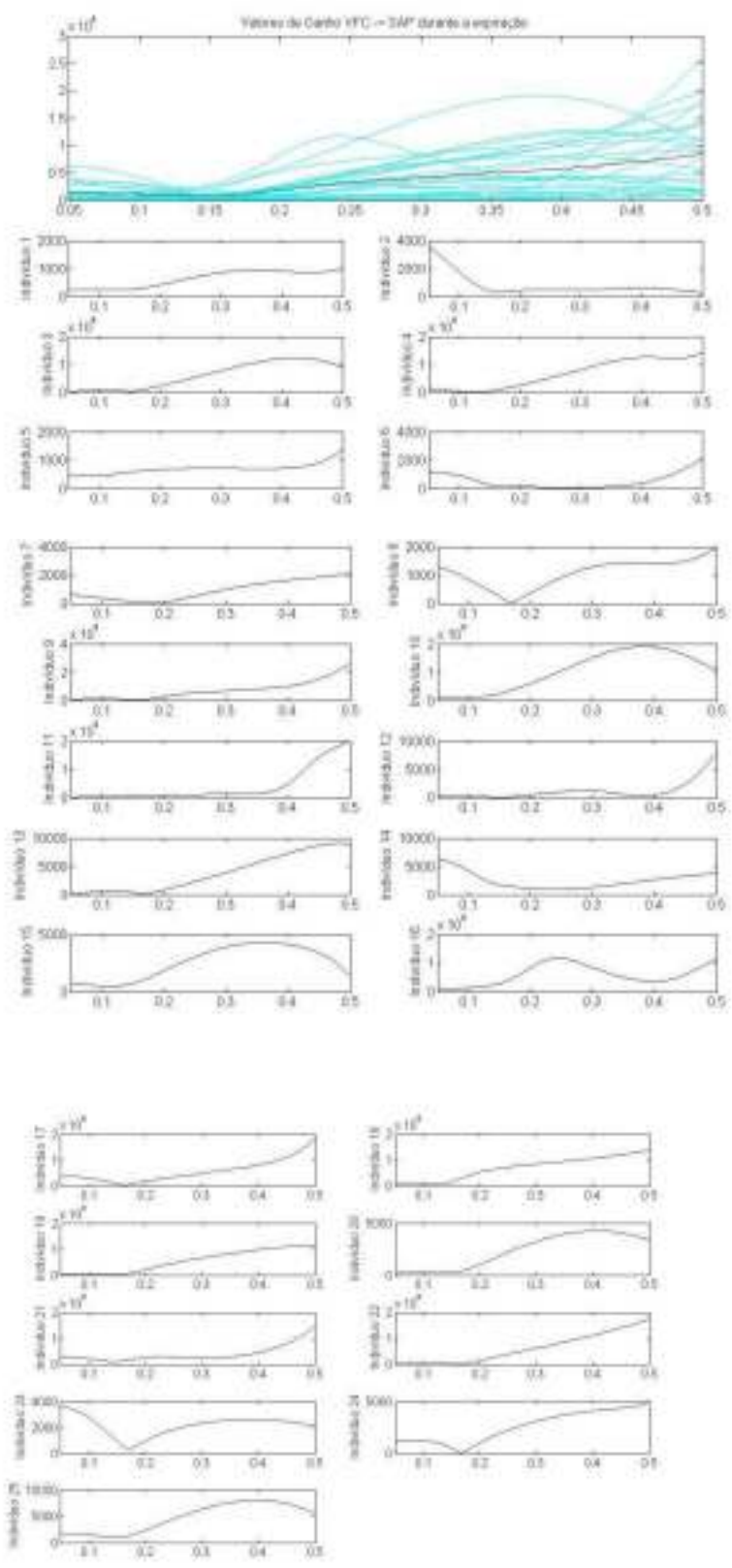
Apêndice 41: Valores de ganho direcional SAP→VFC não considerando o instante respiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP.



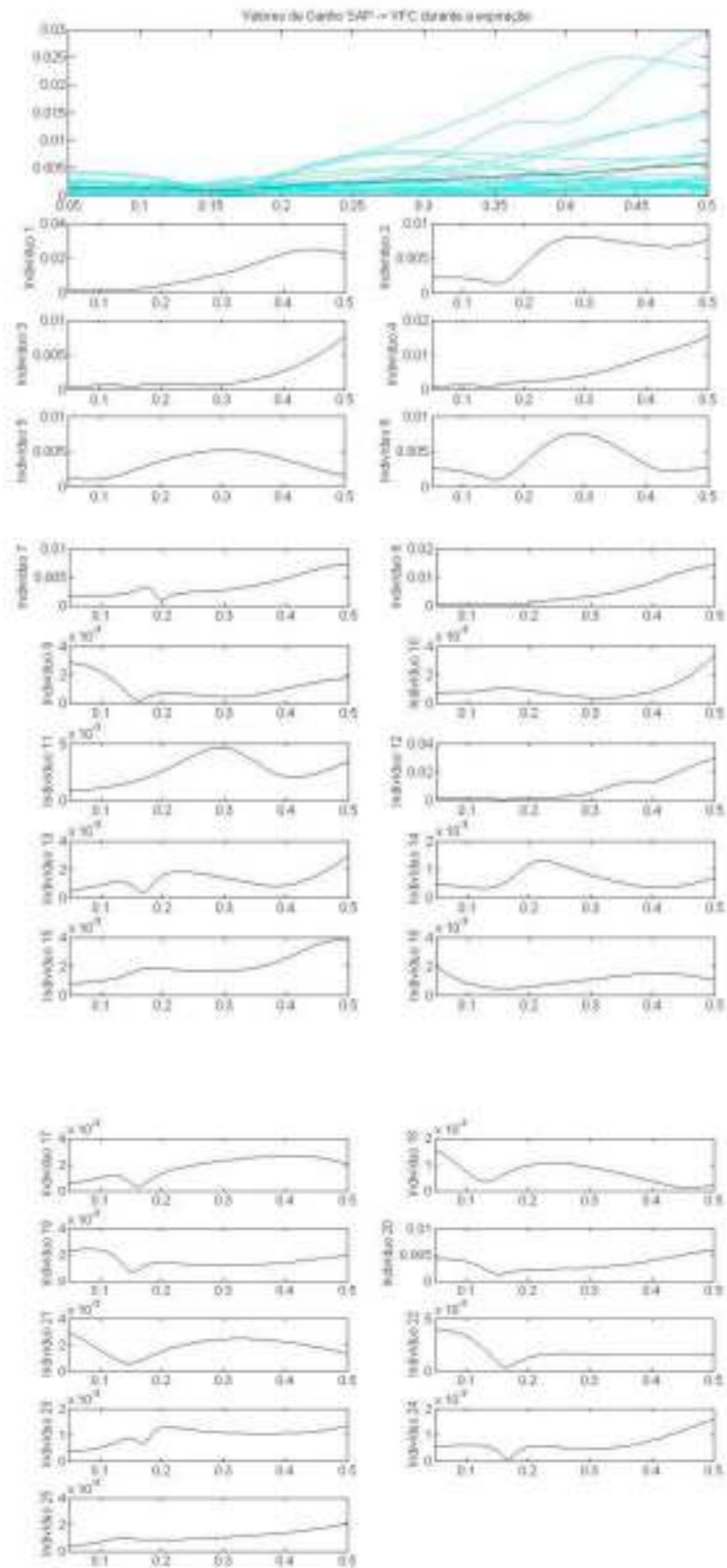
Apêndice 42: Valores de ganho direcionado VFC→SAP para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP.



Apêndice 43: Valores de ganho direcionado SAP→VFC para o instante inspiratório para cada sujeito do modelo SAP x Respiração.



Apêndice 44: Valores de ganho direcionado VFC→SAP para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP.



Apêndice 45: Valores de ganho direcionado SAP→VFC para o instante expiratório para cada sujeito do modelo VFC x SAP.