



MODELO MATEMÁTICO CONTÍNUO NO TEMPO PARA A SIMULAÇÃO DA ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA

Emanuel Carlos da Silva Mattos

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: Frederico Caetano Jandre de Assis
Tavares

Rio de Janeiro
Setembro de 2015

MODELO MATEMÁTICO CONTÍNUO NO TEMPO PARA A SIMULAÇÃO DA
ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA

Emanuel Carlos da Silva Mattos

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. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, D.Sc.

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc.

Prof. Paulo Roberto Benchimol Barbosa, D.Sc.

Prof. Pedro Paulo da Silva Soares, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

SETEMBRO DE 2015

Mattos, Emanuel Carlos da Silva

Modelo Matemático Contínuo no Tempo Para a Simulação da Arritmia Sinusal Respiratória/ Emanuel Carlos da Silva Mattos. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2015.

XI, 93 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2015.

Referências Bibliográficas: p. 61-72.

1. Modelagem Matemática. 2. Arritmia Sinusal Respiratória. I. Tavares, Frederico Caetano Jandre de Assis. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos familiares, amigos e colegas de trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às forças criadoras do Universo por permitirem a minha trajetória até aqui.

A Ana Lúcia, Amanda e Paula, por aumentarem imensamente a entropia do meu ambiente e ainda assim me fazerem feliz.

Aos meus pais, tios, avós, irmãos, pelo carinho e paciência irrestritos.

Aos colegas de trabalho, médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, auxiliares de serviço geral, recepcionistas, pacientes, que fazem do meu dia a dia uma sucessão de erros e acertos, construindo meu aprendizado.

Aos colegas do LEP Alcendino, Alan, Beatriz, Bruno, Gabriel, Leonardo, Marcelo, Niedja, Raoni, Renata, Rhenan, Vinícius e Wollner pela companhia e amizade.

Ao Sr Luciano, também um companheiro de tempos idos, pelo carinho e atenção dispensados.

Ao Sr. Alexandre e demais funcionários da secretaria, pela ajuda na solução dos problemas acadêmicos e institucionais.

Aos professores do PEB, de todas as épocas. Um agradecimento especial aos professores Giannella, Pino, Macoto e Wagner, amigos velhos de guerra, e Alysson, Cagy e Antônio Maurício, amigos novos de guerra.

Ao professor Frederico Caetano Jandre, pela paciência, apoio, troca de idéias e debates na longa jornada em que se constituiu este trabalho.

Ao professor Alessandro Beda, pelas sugestões sempre apropriadas e a Paulo César Granja Filho, cujos dados experimentais foram imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Ao CNPq e à CAPES.

A todos o meu muito obrigado

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

MODELO MATEMÁTICO CONTÍNUO NO TEMPO PARA A SIMULAÇÃO DA ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA

Emanuel Carlos da Silva Mattos

Setembro/2015

Orientador: Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Programa: Engenharia Biomédica

A modelagem da fração respiratória da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), denominada Arritmia Sinusal Respiratória (ASR), usualmente se baseia em modelos discretos no tempo. O objetivo deste trabalho é avaliar um modelo contínuo no tempo da ASR, bem como um método para ajustar seus parâmetros a dados experimentais. O presente modelo é baseado num gerador de pulsos do tipo integra-e-dispara, denominado Integral Pulse Frequency Modulation (IPFM), cujos pulsos de saída representam os instantes dos batimentos cardíacos. O modelo IPFM é alimentado pela saída $m(t)$ de um filtro passa-baixas de primeira ordem excitado pelo sinal de vazão no sistema respiratório ($\dot{v}(t)$), saída a qual representa a modulação do intervalo entre batimentos cardíacos (iRR) devida à ASR. O modelo foi ajustado às séries de iRR e sinais $\dot{v}(t)$ de 17 voluntários respirando espontaneamente. Os ganhos e frequências de corte encontrados foram respectivamente $1,0 \pm 0,7$ ms/L/s e $0,069 \pm 0,068$ Hz. O modelo foi capaz de representar parcialmente a densidade espectral de potência e medidas no domínio do tempo da VFC observada nas séries de iRR dos voluntários. A representação de outras frações da VFC requer aprimoramentos do modelo.

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

A CONTINUOUS-TIME MATHEMATICAL MODEL TO SIMULATE THE
RESPIRATORY SINUS ARRHYTHMIA

Emanuel Carlos da Silva Mattos

September/2015

Advisor: Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Department: Biomedical Engineering

The modeling of the respiratory fraction of heart rate variability (HRV), called Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA), is usually based on discrete-time models. The aim of this work is to evaluate a continuous-time model in RSA as well as a method to fit its parameters to experimental data. The present model is based on an integrate-and-fire pulse generator, called Integral Pulse Frequency Generator (IPFM), whose output pulses represent the heartbeats times. The IPFM model is powered by $m(t)$, the output of a low-pass first-order filter excited by the respiratory flow signal $\dot{v}(t)$, which represents the modulation between heartbeats intervals (iRR) due to RSA. The model was adjusted to the iRR series and $\dot{v}(t)$ of 17 volunteers breathing spontaneously. Gain and cutoff frequencies were $1,0 \pm 0,7$ ms/L/s and $0,069 \pm 0,068$ Hz, respectively. The model was able to partially represent the power spectral density and measures in time domain in HRV observed in volunteers iRR series. Representation of other fractions of HRV requires model enhancements.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Objetivos	3
1.1.1	Objetivo Geral	3
1.1.2	Objetivos Específicos	3
2	Revisão da Literatura	4
2.1	Controle da Respiração	4
2.2	Controle Neural da Frequência Cardíaca	6
2.2.1	Vias Parassimpáticas	7
2.2.2	Vias Simpáticas	8
2.2.3	Controle Pelos Centros Superiores	9
2.2.4	Reflexo Barorreceptor	11
2.2.5	Reflexo de Bainbridge, Receptores Atriais e Peptídeo Atrial Natriurético	11
2.2.6	Reflexo Quimiorreceptor	13
2.2.7	Reflexos por Receptores Ventriculares	14
2.2.8	Arritmia Sinusal Respiratória	14
2.3	O Potencial de Ação do Marcapasso Cardíaco	16
2.4	Variabilidade da Frequência Cardíaca e Métodos de Quantificação	17
2.5	Modelagem da ASR	23
2.5.1	Modelos paramétricos	24
2.5.2	Modelos não paramétricos	25
2.5.3	Modelos integra-e-dispara	26
2.6	O Modelo IPFM	27
2.7	Acoplamento Cardiorrespiratório	28
3	Materiais e Métodos	32

3.1	Modelagem da ASR	32
3.1.1	Estimação dos Parâmetros G e f_c	34
3.2	Avaliação do Modelo	36
3.3	Simulações	36
3.3.1	Identificação de Parâmetros	37
4	Resultados	40
4.1	Simulações	40
4.2	Modelagem Matemática	43
5	Discussão e Conclusão	53
5.1	Discussão	53
5.2	Conclusão	60
6	Referências Bibliográficas	61
	Anexo I	73
	Anexo II	74
	Anexo III	91

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AC	Acoplamento cardiorrespiratório
AR	Modelo autorregressivo
ARX	Modelo autorregressivo com entrada exógena
ASR	Arritmia sinusal respiratória
AV	Nódulo átrio-ventricular
DFT	Transformada Discreta de Fourier
ECG	Eletrocardiograma
f_c	Frequência de corte do filtro da arritmia sinusal respiratória
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformada rápida de Fourier
f_i	Frequência respiratória intrínseca
G	Ganho DC do filtro da arritmia sinusal respiratória
HF	Faixa espectral de alta frequência
$H(s)$	Função de transferência da arritmia sinusal respiratória
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IPFM	Integral pulse frequency modulation
LF	Faixa espectral de baixa frequência
M_{BC}	Magnitude do impulso cardíaco
$m(t)$	Função moduladora do modelo IPFM
NN	Intervalo entre duas ondas R normais consecutivas no ECG
NN50	Número de pares de intervalos NN adjacentes que diferem de mais de 50 ms
PAN	Peptídeo atrial natriurético
PCO_2	Pressão parcial de dióxido de carbono
pH	Potencial hidrogeniônico
pNN50	Razão percentual entre NN50 e total de intervalos NN
PO_2	Pressão parcial de oxigênio
PR	Período respiratório

PSD	Densidade Espectral de potência
RMSSD	Raiz quadrada da média das somas dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes
RR	Intervalo entre duas ondas R consecutivas no ECG
SA	Nódulo sinoatrial
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos NN em registros de 5 minutos
SDNN	Desvio padrão dos intervalos NN
SDSD	Desvio padrão das diferenças entre intervalos NN adjacentes
SNA	Sistema nervoso autônomo
Th_i	Limiar de disparo inspiratório
ULF	Faixa espectral de ultra baixas frequências
$\dot{v}(t)$	Sinal de fluxo respiratório
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	Faixa espectral de muito baixas frequências
\bar{T}	Período cardíaco médio
$\Phi(I)$	Marcapasso intrínseco respiratório espontâneo

1. INTRODUÇÃO

A análise da frequência cardíaca (VFC) pode ser utilizada como ferramenta não invasiva de avaliação do sistema nervoso autônomo (SNA) (BERNTSON *et al.*, 1997; BILCHICK & BERGER, 2006). A análise da VFC tem sido empregada não apenas como índice de atividade autonômica, mas também porque provê informações sobre processos fisiopatológicos e seus prognósticos (BERNARDI *et al.*, 2001; BIGGER, JR *et al.*, 1992; BURGER *et al.*, 1999; DOUGHERTY & BURR, 1992; BARBOSA *et al.*, 1996; BARBOSA-FILHO *et al.*, 2002; BENCHIMOL-BARBOSA *et al.*, 2003). A maneira como a respiração modula a VFC, a chamada arritmia sinusal respiratória (ASR), também pode ser empregada para avaliar as mudanças na regulação autonômica cardíaca (HIRSCH & BISHOP, 1981).

A VFC é consequência das flutuações do SNA simpático e parassimpático. Sabe-se que o ritmo cardíaco e o respiratório em humanos encontram-se acoplados por diversos mecanismos (BARBI *et al.*, 2006). Dentro deste contexto, exercem papel fundamental os barorreceptores, quimiorreceptores, sensores de estiramento e reflexos envolvidos neste controle autonômico que podem ser influenciados pelos movimentos respiratórios.

Além disso, os batimentos cardíacos podem se tornar síncronos com a respiração de tal maneira que ocorram em fases constantes do ciclo respiratório, ocorrendo principalmente em condições de sono, sedação e baixa atividade cognitiva e comportamental (GALLETTY & LARSEN, 1997). Este acoplamento cardiorrespiratório (AC), embora seja pouco observado em sujeitos ativos, deve ser considerado quando da modelagem das interações cardiorrespiratórias.

A modelagem da VFC encontrada na literatura é geralmente baseada na análise de tacogramas cardíacos (séries temporais de intervalos RR) no domínio da frequência, por métodos baseados em Fourier (BROWN *et al.*, 2007) ou por modelos autoregressivos (BARBIERI *et al.*, 1994; BARBIERI *et al.*, 1997). Também é comum a utilização de modelos discretos no tempo, onde os intervalos RR são considerados como a saída de um processo, em uma baixa taxa de amostragem. Contudo, estas abordagens não são capazes de prever o tempo de ocorrência dos batimentos cardíacos com base na série temporal precedente, o que parece ser necessário quando se quer modelar simultaneamente ASR e AC. Em uma breve revisão da literatura, foram observados trabalhos tratando simultaneamente da ASR e do AC, mas de forma pouco elaborada. GALLETLY & LARSEN (2001) apresentaram um modelo para o AC, que levava em conta a ASR, porém com uma abordagem muito simplificada, onde a frequência cardíaca foi modelada por dois valores fixos, um durante a inspiração e outro durante a expiração. Modelos assim constituídos, levando em conta as duas interações cardiorrespiratórias, seriam úteis em avaliações fisiopatológicas, bem como na classificação de pacientes. Uma alternativa possível para este tipo de modelagem é a *Integral Pulse Frequency Modulation* (IPFM). Neste modelo, um integrador tem como entrada um sinal modulador. A saída deste integrador é acoplada a um comparador, onde é comparada a um limiar. Quando este limiar é alcançado, o integrador é reiniciado e um pulso é disparado na saída do comparador, indicando assim a ocorrência de um batimento cardíaco (DE BOER *et al.*, 1985). O sinal modulador seria então responsável pela variabilidade dos intervalos entre os pulsos gerados pelo modelo. Este tipo de modelagem parece ser fisiologicamente coerente, onde o sinal modulador representa as múltiplas influências de ambos os ramos do SNA sobre o nódulo sinoatrial (SA). A utilização deste modelo encontraria então duas justificativas: uma fisiológica,

uma vez que o tecido marca passo cardíaco comporta-se como um integrador; e outra prática, pois permite a detecção do tempo de ocorrência do batimento cardíaco.

Um modelo matemático da ASR que permita a geração dos instantes dos batimentos cardíacos pode ser de interesse para a construção de um modelo integrado que inclua o AC, como visto por exemplo no trabalho de GALLETLY & LARSEN (2001).

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral:

Avaliar um modelo matemático contínuo no tempo quanto à sua capacidade de representar a ASR observada em sinais experimentais;

1.1.2 Objetivos Específicos:

Levantar os parâmetros individuais para o modelo proposto, a partir de sinais experimentais de voluntários respirando espontaneamente;

Comparar o comportamento da VFC observada nos sinais experimentais e a VFC resultante dos modelos ajustados para cada indivíduo.

2 – Revisão da Literatura

2.1 – Controle da Respiração

Existem quatro grandes sítios de controle respiratório, que são o centro de controle respiratório, os quimiorreceptores centrais, os quimiorreceptores periféricos e os mecanorreceptores pulmonares (OREM & KUBIN, 2005).

O centro de controle respiratório se localiza no bulbo. É composto por diversos núcleos que geram e modificam o ritmo ventilatório básico. Consiste em duas partes principais: um gerador de padrão ventilatório, que ajusta o padrão rítmico, e um integrador, que processa as informações oriundas de centros encefálicos superiores (córtex cerebral, hipotálamo, amígdala cerebral, sistema límbico, cerebelo) e quimiorreceptores, que controlam a amplitude e a frequência da respiração. O integrador controla o gerador de padrão, determinando o esforço ventilatório apropriado (CLOUTIER & THRALL, 2004; SIEGEL & SAPRU, 2006).

Os quimiorreceptores centrais se localizam logo abaixo da superfície ventrolateral do bulbo. Estes quimiorreceptores centrais detectam alterações na PCO_2 e pH do líquido intersticial do tronco cerebral, modulando a ventilação (RASIA-FILHO *et al.*, 2000).

Os quimiorreceptores periféricos trabalham gerando impulsos para o integrador, controlando o padrão ventilatório. São quimiossensíveis e se localizam em células especializadas do arco aórtico (corpos aórticos) e na bifurcação das artérias carótidas interna e externa (corpos carotídeos). São capazes de detectar PO_2 , PCO_2 e pH do sangue arterial, enviando estas informações para os núcleos integradores bulbares, através dos nervos vagos (corpos aórticos) e nervos dos seios carotídeos, que são ramos dos nervos

glossofaríngeos (corpos carotídeos) (CLOUTIER & THRALL, 2004; GOURINE, 2005).

Os mecanorreceptores e receptores irritativos pulmonares são localizados no pulmão e são capazes de modular o padrão respiratório em resposta ao grau de insuflação do pulmão ou pela presença de um fator irritativo nas vias aéreas (RASIA-FILHO *et al.*, 2000; GOURINE, 2005).

O padrão ventilatório é então determinado pelo somatório de impulsos eferentes gerados pelos centros de controle para os motoneurônios que controlam os músculos respiratórios. Estes motoneurônios se localizam no corno anterior da medula espinhal, sendo responsáveis pelos movimentos respiratórios involuntários. Os músculos intercostais e os músculos acessórios da respiração são controlados por motoneurônios localizados na medula torácica, sendo de controle voluntário; os motoneurônios que controlam o diafragma se localizam na medula cervical, atuando através do nervo frênico, e são também de controle involuntário (MARTINS *et al.*, 2007).

A respiração voluntária é comandada por atividade neuronal que se origina no córtex motor, passando os impulsos diretamente para os motoneurônios localizados na medula através dos tratos corticoespinhais. Os motoneurônios para os músculos respiratórios atuam como o local final de integração dos controles voluntário e automático da ventilação. O controle voluntário destes músculos compete com as influências automáticas ao nível dos motoneurônios espinhais. Isto pode ser observado quando da interrupção voluntária da respiração. No início da interrupção, o controle voluntário domina. Posteriormente, de acordo com os sinais provenientes das aferências dos centros controladores bulbares, o controle automático domina (CLOUTIER & THRALL, 2004; GUYTON & HALL, 2006).

2.2 – Controle Neural da Frequência Cardíaca

Embora certos fatores locais, como alterações de temperatura e o estiramento do tecido possam afetar a FC, o SNA é o principal meio pelo qual a frequência cardíaca é controlada (LEVY, 2004). Trabalhos anteriores, como ANREP *et al.*, 1936, já relacionavam a secção das vias vagais com o aumento da FC.

A FC média em repouso é de aproximadamente 70 bpm em adultos normais, sendo significativamente maior em crianças. A FC pode diminuir durante o sono e aumenta durante a excitação emocional ou atividade muscular. Em atletas bem treinados, em repouso, a FC é de aproximadamente 50 bpm apenas (LEVY, 2004).

Ambas as divisões do SNA tonicamente influenciam o marcapasso cardíaco, que normalmente é o nódulo SA. O sistema simpático aumenta a automaticidade, enquanto o sistema parassimpático a diminui. Modificações na FC geralmente envolvem uma ação recíproca destas duas divisões do SNA. Portanto, a FC ordinariamente aumenta com uma combinada redução na atividade parassimpática e um aumento na parassimpática; a FC diminui com alterações opostas na atividade nervosa autonômica (LEVY, 2004, GUYTON & HALL, 2006).

O tônus parassimpático geralmente predomina em indivíduos saudáveis em repouso. A FC aumenta com o bloqueio parassimpático (atropina) diminui ligeiramente com o uso de antagonistas β -adrenérgicos simpáticos (propranolol). Quando ambas as divisões do SNA são bloqueadas, a FC de adultos jovens é em média cerca de 100 bpm. A FC que prevalece após o bloqueio autonômico é chamada de FC intrínseca (LEVY, 2004). No coração desnervado, a FC varia de 100 a 110 bpm e o controle contínuo pelo SNA, predominantemente o parassimpático, é responsável pela redução da FC normal do nodo SA de 20 a 30 bpm (COVELL, 1989). Em trabalho realizado por BECK *et al.*,

em 1969, com pacientes pós-transplantados, observou-se ausência de ASR, aumento da FC após infusão de isoproterenol, exercícios e aumento da temperatura corpórea, e redução da FC após infusão de beta-bloqueador.

2.2.1 – Vias Parassimpáticas

As fibras parassimpáticas cardíacas originam-se no bulbo medular, em células do núcleo motor dorsal do vago ou do nucleus ambiguus (RENTERO *et al.*, 2002). A localização precisa das fibras parassimpáticas pode variar conforme a espécie. Em humanos, as fibras vagais centrífugas passam inferiormente pelo pescoço, próximo às artérias carótidas comum, e então pelo mediastino para fazerem sinapse com as células vagais pós-ganglionares. Estas células estão localizadas ou na superfície epicárdica ou dentro das paredes do coração. A maioria das células ganglionares vagais está localizada nas almofadas gordurosas epicárdicas, próximo aos nódulos SA e atrioventricular (AV) (LEVY, 2004, GUYTON & HALL, 2006).

Os vagos direito e esquerdo se distribuem para diferentes estruturas cardíacas. O nervo vago direito afeta o nódulo SA predominantemente. O nervo vago esquerdo inibe principalmente o tecido de condução AV. No entanto, a distribuição das fibras vagais eferentes superpõem-se. Como resultado desta superposição, a estimulação do vago esquerdo também deprime o nódulo SA e a estimulação do vago direito retarda a condução AV.

Os nódulos SA e AV são ricos em colinesterase, uma enzima que degrada a acetilcolina. A acetilcolina liberada nas terminações nervosas então é rapidamente hidrolisada. Devido a esta degradação rápida da acetilcolina, os efeitos de qualquer estimulação vagal decaem muito rapidamente quando a estimulação vagal é suspensa.

Além disso, os efeitos da atividade vagal sobre a função nodal SA e AV têm uma latência muito curta (50 a 100 ms), pois a acetilcolina ativa rapidamente canais de K^+ nas células cardíacas (BARUSCOTTI *et al.*, 2005). A razão pela qual estes canais se abrem tão rapidamente é que a resposta à acetilcolina não requer um sistema intermediário de segundo mensageiro. A combinação destas duas características dos nervos vagos – uma breve latência e um rápido decaimento da resposta – permite a estes nervos exercerem um controle batimento a batimento da função dos nódulos SA e AV (LEVY, 2004; GUYTON & HALL, 2006).

2.2.2 – Vias Simpáticas

As fibras cardíacas simpáticas originam-se nas colunas intermédio-laterais dos cinco ou seis segmentos superiores da medula torácica e dos dois segmentos inferiores da medula cervical. Estas fibras emergem da coluna espinhal pelos ramos comunicantes brancos e penetram nas cadeias paravertebrais dos gânglios. Os neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares fazem sinapses principalmente nos gânglios cervicais estrelados ou cervicais médios, dependendo da espécie. No mediastino, as fibras simpáticas pós-ganglionares e fibras parassimpáticas pré-ganglionares reúnem-se para formar um plexo complicado de nervos eferentes mistos para o coração (LEVY, 2004).

As fibras simpáticas cardíacas pós-ganglionares neste plexo chegam à base do coração ao longo da superfície adventícia dos grandes vasos. Ao atingirem a base do coração, estas fibras são distribuídas para as diversas câmaras como um extenso plexo epicárdico. Elas então penetram no miocárdio, geralmente acompanhando os vasos coronarianos.

As fibras simpáticas esquerdas e direitas são distribuídas para diferentes áreas do coração. No cão, por exemplo, as fibras do lado esquerdo têm efeitos mais pronunciados sobre a contratilidade miocárdica, porém têm menor influência sobre a FC que as do lado direito. Esta assimetria bilateral provavelmente existe em humanos (LEVY, 2004).

Em contraste com a interrupção abrupta da resposta após a atividade vagal, os efeitos da estimulação simpática decaem gradualmente após a interrupção da estimulação. Os terminais nervosos captam a maior parte da norepinefrina liberada durante a estimulação simpática e grande parte do restante é levada para longe pela corrente sanguínea. Estes processos são lentos. O início da resposta cardíaca à estimulação simpática é lento por dois motivos. Primeiro, a norepinefrina parece ser liberada lentamente pelos terminais nervosos cardíacos. Segundo, os efeitos da norepinefrina liberada pelos nervos são mediados predominantemente por um sistema de segundo mensageiro relativamente lento, principalmente o sistema da adenililciclase. Portanto, a atividade simpática altera a FC e a condução AV muito mais lentamente do que a atividade vagal. Conseqüentemente, enquanto a atividade vagal pode exercer um controle batimento a batimento da função cardíaca, a atividade simpática não o pode (LEVY, 2004). Além disso, a maior parte da norepinefrina que é liberada na fenda sináptica é recaptada pelo nervo, voltando às vesículas pré-sinápticas. Este parece ser o principal mecanismo de sua inativação (LIVINGSTON, 1989).

2.2.3 – Controle Pelos Centros Superiores

A estimulação das diversas regiões do cérebro pode ter efeitos significativos sobre a FC, além do ritmo e contratilidade cardíacos. No córtex cerebral, os centros que regulam a função cardíaca estão localizados em sua maioria na metade anterior do

cérebro, principalmente no lobo frontal, no córtex orbital, no córtex motor e pré-motor, na parte anterior do lobo temporal, na ínsula e no giro cingulado (LEVY, 2004). A estimulação dos núcleos da linha média, ventrais e mediais do tálamo desencadeia taquicardia. A estimulação das regiões posteriores e póstero-laterais do hipotálamo também podem modificar a FC. Os estímulos aplicados aos campos H2 de Forel no diencéfalo evocam diversas respostas cardiovasculares, incluindo taquicardia; estas alterações se assemelham àquelas observadas durante o exercício muscular. Os centros corticais e diencefálicos iniciam as reações cardíacas que ocorrem durante a excitação, ansiedade e outros estados emocionais (OVEIS *et al.*, 2009; CODISPOTI *et al.*, 2008). Os centros hipotalâmicos também iniciam a resposta cardíaca a alterações na temperatura ambiental. Alterações na temperatura induzidas experimentalmente no hipotálamo anterior pré-óptico alteram a FC e a resistência periférica (LEVY, 2004).

A estimulação da área para-hipoglossal do bulbo reciprocamente ativa as vias cardíacas simpáticas e inibe as vias parassimpáticas cardíacas. Em certas regiões dorsais do bulbo, sítios distintos aceleradores e potencializadores cardíacos foram detectados em animais com vagos seccionados. A estimulação dos sítios aceleradores aumenta a FC, enquanto a estimulação dos sítios potencializadores aumenta a contratilidade cardíaca. As regiões aceleradoras são mais abundantes no lado direito, enquanto os sítios potencializadores são mais prevalentes no lado esquerdo. Uma distribuição similar também existe no hipotálamo. Portanto, as fibras simpáticas descem principal e ipsilateralmente pelo tronco cerebral (LEVY, 2004).

2.2.4 – Reflexo Barorreceptor

Alterações súbitas na pressão sanguínea arterial iniciam um reflexo que evoca uma alteração inversa na FC (VANDERLEI *et al.*, 2009). Os barorreceptores localizados no arco aórtico e nos seios carotídeos são responsáveis por este reflexo (GUYTON & HALL, 2006). A relação inversa entre a FC e a pressão sanguínea arterial é geralmente mais pronunciada em um intervalo intermediário de pressões sanguíneas arteriais, que corresponde à faixa fisiológica de variação da pressão arterial (VALIPOUR *et al.*, 2005). Em macacos, este intervalo esteve aproximadamente entre 70 mmHg e 160 mmHg. Abaixo deste intervalo intermediário de pressão, a FC mantém-se em um valor constante, alto; acima deste intervalo de pressão, a FC mantém-se em um valor constante, baixo. Em cães, esta faixa ficou entre 100 mmHg e 180 mmHg (LEVY, 2004).

2.2.5 – Reflexo de Bainbridge, Receptores Atriais e Peptídeo Atrial Natriurético

Em 1915, Bainbridge relatou que, ao se infundir sangue ou solução salina nos corações, aceleravam-se as suas frequências. Este aumento não parecia estar ligado à pressão sanguínea arterial – a FC elevava-se independentemente do fato da pressão sanguínea elevar-se ou não (HAKUMÄKI, 1987). No entanto, Bainbridge também notou que a FC se elevava sempre que a pressão venosa central se elevava suficientemente para distender o lado direito do coração. A transecção bilateral dos vagos abolia esta resposta.

Numerosos investigadores notaram que a magnitude e a direção da resposta dependiam da FC prevalente. Quando a FC era baixa, as infusões intravenosas

geralmente aceleravam o coração. No entanto, com FC mais altas, as infusões geralmente reduziam a FC (LEVY, 2004). Aumentos no volume sanguíneo não apenas evocavam o reflexo de Bainbridge, mas também ativavam outros reflexos, tais como o reflexo barorreceptor. Estes reflexos tendem a desencadear alterações opostas na FC. Portanto, as alterações na FC evocadas por uma alteração no volume sanguíneo são o resultado destes efeitos reflexos antagônicos (LEVY, 2004). Além disso, a intensidade da alteração na FC provocada pelo reflexo de Bainbridge parece ser dependente da espécie, sendo mais intenso em cães do que em babuínos ou em humanos (CRYSTAL & SALEM, 2012)

O reflexo de Bainbridge predomina com relação ao reflexo barorreceptor quando o volume sanguíneo se eleva, mas o reflexo barorreceptor prevalece sobre o reflexo de Bainbridge quando o volume sanguíneo diminui (LEVY, 2004).

Ambos os átrios possuem receptores que são afetados por alterações no volume sanguíneo e que influenciam na FC. Estes receptores estão localizados principalmente nas junções venoatriais: no átrio direito na junção com as veias cavas e no átrio esquerdo na junção com as veias pulmonares. A distensão destes receptores atriais envia impulsos vagais, logo, as vias aferentes deste reflexo são exclusivamente parassimpáticas. Os impulsos eferentes são traduzidos pelas fibras de ambas as divisões autonômicas do nódulo SA, com inibição vagal e descarga simpática, causando taquicardia (LEVY, 2004; CRYSTAL & SALEM, 2012).

A estimulação dos receptores atriais não somente aumenta a FC, mas também o volume urinário. O mecanismo principal parece ser uma redução na secreção da vasopressina (hormônio antidiurético) pela glândula hipófise posterior. O estiramento das paredes atriais também libera o peptídeo atrial natriurético (PAN) dos tecidos atriais. O PAN exerce potente efeito diurético e natriurético sobre os rins e efeito

vasodilatador sobre os vasos sanguíneos de resistência e capacitância. Portanto, o PAN é um regulador importante do volume sanguíneo e da pressão arterial (LEVY, 2004; BAXTER *et al.*, 1988).

2.2.6 – Reflexo Quimiorreceptor

A estimulação dos quimiorreceptores carotídeos consistentemente aumenta a FC e a profundidade da respiração. A magnitude da resposta ventilatória determina se a FC aumenta ou diminui como resultado da estimulação do quimiorreceptor carotídeo. A estimulação respiratória leve diminui moderadamente a FC; uma estimulação mais pronunciada aumenta a FC apenas ligeiramente. Se a resposta pulmonar à estimulação dos quimiorreceptores é bloqueada, a resposta da FC pode ser enormemente exagerada (LEVY, 2004).

A resposta cardíaca à estimulação quimiorreceptora periférica é resultado de mecanismos reflexos primários e secundários. O principal efeito do reflexo primário é excitar o centro vagal bulbar, e, portanto, diminuir a FC. Os efeitos reflexos secundários são mediados pelo sistema respiratório. A estimulação respiratória pelos quimiorreceptores arteriais tende a inibir o centro vagal bulbar. Este efeito inibitório varia com o nível da estimulação concomitante da respiração; pequenos aumentos na respiração inibem o centro vagal ligeiramente, enquanto aumentos maiores na ventilação inibem o centro vagal mais profundamente (LEVY, 2004; HENRY *et al.*, 1998).

A hiperventilação pulmonar, que normalmente é evocada pela estimulação do quimiorreceptor carotídeo, influencia na FC secundariamente, tanto pelo reflexo de inflação pulmonar mais pronunciado como pela produção de hipocapnia. Ambas as

influências tendem a deprimir a resposta cardíaca primária à estimulação pelo quimiorreceptor e, portanto, aceleram o coração. Portanto, quando não se previne a hiperventilação pulmonar, os efeitos primários e secundários neutralizam-se uns aos outros e a estimulação do quimiorreceptor carotídeo afeta a FC apenas moderadamente (BENCHIMOL-BARBOSA, 2003).

2.2.7 – Reflexos por Receptores Ventriculares

Os receptores sensoriais localizados próximos às superfícies endoteliais das paredes ventriculares iniciam efeitos reflexos similares àqueles desencadeados pelos barorreceptores arteriais. A excitação destes receptores endocárdicos diminui a FC e a resistência periférica. Outros receptores sensoriais foram identificados nas regiões epicárdicas dos ventrículos. Embora se saiba que todos estes receptores ventriculares são excitados por estímulos químicos e mecânicos variados, as suas exatas funções fisiológicas permanecem obscuras (LEVY, 2004).

2.2.8 – Arritmia Sinusal Respiratória

As variações rítmicas na FC que ocorrem na frequência da respiração são detectáveis na maioria dos indivíduos e tendem a ser mais pronunciadas nas crianças. A FC tipicamente acelera durante a inspiração e desacelera durante a expiração (DENVER *et al.*, 2007).

A atividade neural aumenta nas fibras simpáticas durante a inspiração, enquanto a atividade neural nas fibras parassimpáticas aumenta durante a expiração. Conforme foi previamente notado, a resposta da FC à interrupção do estímulo vagal é muito rápida. É

esta curta latência que permite que a FC varie ritmicamente com a frequência respiratória. Reciprocamente, a norepinefrina liberada periodicamente nos terminais simpáticos é removida muito lentamente, resultando que as variações rítmicas na atividade simpática não induzam a nenhuma alteração oscilatória apreciável na FC. Portanto, esta arritmia sinusal respiratória (ASR) é quase inteiramente dada pelas alterações na atividade vagal (GIARDINO *et al.*, 2003).

Tanto fatores reflexos quanto centrais contribuem para o início da ASR. O centro respiratório no bulbo (núcleo de Kölliker-Fuse) influencia diretamente os centros autonômicos cardíacos, (LEVY, 2004). Receptores de estiramento nos pulmões são estimulados durante a inspiração, e esta ação leva a um aumento reflexo da FC. A pressão intratorácica também diminui durante a inspiração, e, portanto o retorno venoso para o lado direito do coração aumenta. O conseqüente estiramento do átrio direito desencadeia o reflexo de Bainbridge. Após o retardo requerido para o retorno venoso aumentado atingir o lado esquerdo do coração, o débito ventricular esquerdo aumenta e eleva a pressão sanguínea arterial. Esta elevação na pressão arterial, por sua vez, reduz a FC através do reflexo barorreceptor.

Uma pequena parte da ASR (cerca de 2 bpm/L respirado) persiste mesmo após bloqueio farmacológico combinado simpático e parassimpático, e mesmo após transplante cardíaco. Estes achados indicam que pelo menos uma parte da ASR tenha origem intrínseca. Tanto um mecanismo reflexo ou estiramento mecânico do nódulo AS podem estar envolvidos (BERNSTON *et al.*, 1997).

2.3 – O Potencial de Ação do Marcapasso Cardíaco

De uma maneira geral, todas as células vivas do corpo possuem um potencial elétrico de repouso. Este potencial elétrico é garantido pela manutenção e controle dos gradientes iônicos intra e extracelulares através da membrana plasmática.

As células cardíacas, assim como as células nervosas e as células musculares, possuem a propriedade da excitabilidade, ou seja, são capazes de se despolarizarem rapidamente e depois se repolarizarem, num processo conhecido como potencial de ação, podendo iniciar uma contração muscular ou carregar informação (LEVITZKY *et al.*, 1990).

Os potenciais de ação das células marcapasso cardíacas, tanto do nódulo sinoatrial como do nódulo atrioventricular guardam características diferentes dos potenciais de ação de outras células excitáveis cardíacas. As principais diferenças se encontram na forma e na despolarização espontânea. Esta despolarização espontânea ocorre de forma mais lenta, levando o potencial de membrana a atingir o limiar de disparo, proporcionando a ocorrência de potenciais de ação espontâneos (LEVY, 2004, GUYTON & HALL, 2006).

A FC pode ser aumentada por qualquer mecanismo que aumente a taxa de despolarização espontânea, ou seja, mais próxima do limiar de disparo, ou que aproxime o limiar de disparo do potencial de repouso; em contrapartida, a FC pode ser reduzida por qualquer fator que diminua a taxa de despolarização, hiperpolarize o potencial de repouso ou aumente o limiar de disparo (LEVY, 2004).

Em se tratando dos efeitos dos dois ramos do sistema nervoso autonômico, o sistema simpático, através de seus neurotransmissores principais (norepinefrina e epinefrina), atua aumentando a FC principalmente por incremento da taxa de

despolarização, enquanto o sistema parassimpático, através da acetilcolina, atua diminuindo a FC por redução da taxa de despolarização e por hiperpolarização do potencial de repouso (LEVITZKY *et al.*, 1990).

2.4 – Variabilidade da Frequência Cardíaca e Métodos de Quantificação

A VFC é um fenômeno amplamente estudado, mediado por complexas interações dos sistemas de controle de realimentação, sendo utilizada largamente como mecanismo de avaliação do tônus cardíaco vagal, tanto no repouso como no exercício (GROSSMAN & TAYLOR, 2007; AUBERT *et al.*, 2003). Existem basicamente duas maneiras de quantificar a ASR através da análise da VFC: no domínio do tempo e no domínio da frequência. A primeira inclui os métodos estatísticos e os geométricos; a segunda consiste na análise de componentes espectrais (BERNSTON *et al.*, 1997; TASK FORCE, 1996; STEIN *et al.*, 1994). Estes métodos encontram-se sumarizados nas tabelas 2.1 e 2.2.

Tabela 2.1. Medidas estatísticas da VFC no domínio do tempo (modificado de TASK FORCE, 1996).

Variável	Unid.	Descrição
Medidas Estatísticas		
SDNN	ms	Desvio Padrão de todos os intervalos NN.
SDANN	ms	Desvio Padrão das médias dos intervalos NN em todos os segmentos de 5 minutos do registro.
RMSSD	ms	Raiz Quadrada da média das somas dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes.
Índice SDNN	ms	Média dos desvios padrão de todos os intervalos NN para todos os segmentos de 5 minutos do registro.
SDSD	ms	Desvio Padrão das diferenças entre intervalos NN adjacentes.
NN50		Número de pares de intervalos NN adjacentes que diferem mais que 50 ms no registro. Podem-se contar os pares onde há esta diferença, os pares onde o primeiro intervalo NN é maior, ou o par onde o segundo par é maior.
pNN50	%	NN50 dividido pelo número total de intervalos NN.
Medidas Geométricas		
Índice HRV triangular		Número total de todos os intervalos NN dividido pela altura do histograma de todos os intervalos NN, medido numa escala discreta com janelas de 7,8125 ms (1/128).
TINN	ms	Largura da linha de base da interpolação triangular, usando-se diferença quadrática mínima, do pico mais alto do histograma de todos os intervalos NN.
Índice diferencial	ms	Diferença entre as larguras do histograma das diferenças entre intervalos NN adjacentes, medidas para alturas selecionadas.
Índice logarítmico		Coeficiente da curva exponencial negativa $k.e^{-\varphi t}$, que é a melhor aproximação do histograma das diferenças absolutas entre intervalos NN adjacentes.

Tabela 2.2. Algumas medidas da VFC no domínio da frequência (modificado de TASK FORCE, 1996).

Variável	Unid.	Descrição	Faixa de freq.
Análise de intervalos curtos (5 min.)			
Pot. total em 5 min	ms ²	Variância dos intervalos NN	$\cong \leq 0,4$ Hz.
VLF	ms ²	Pot. na faixa de muito baixas freq.	$\leq 0,04$ Hz.
LF	ms ²	Pot. na faixa de baixas frequências	0,04 – 0,15 Hz.
LF norm	n.u.	Pot. de LF em unid. normalizadas. LF/(Potência total – VLF) × 100	
HF	ms ²	Pot. na faixa de altas frequências	0,15 – 0,4 Hz.
HF norm	n.u.	Pot. de HF em unid. normalizadas. HF/(Potência total – VLF) × 100	
LF/HF		Razão LF [ms ²] / HF [ms ²]	
Análise do intervalo de 24 h			
Potência Total	ms ²	Variância de todos os intervalos NN	$\cong \leq 0,4$ Hz.
ULF	ms ²	Pot. na faixa de ultra baixas freq.	$\leq 0,003$ Hz.
VLF	ms ²	Pot. na faixa de muito baixas freq.	0,003 – 0,04 Hz.
LF	ms ²	Pot. na faixa de baixas frequências	0,04 – 0,15 Hz.
HF	ms ²	Pot. na faixa de altas frequências	0,15 – 0,4 Hz.
<i>a</i>		Inclinação da interpolação linear do espectro em escala log-log	$\cong \leq 0,04$ Hz.

Variações na FC podem ser avaliadas por diversos métodos. Os métodos que utilizam medidas no domínio do tempo são os mais simples de serem feitas. Nestes, os intervalos entre ondas R sucessivas normais são determinados. Num registro contínuo de ECG, cada complexo QRS é detectado, e o assim chamado intervalo normal-normal (NN) é estabelecido. As variáveis simples que podem ser calculadas no domínio do tempo incluem a média dos intervalos NN, a FC média, a diferença entre o intervalo NN mais longo e o mais curto, a diferença entre a FC noturna e diurna etc. Outras medidas no domínio do tempo que podem ser usadas são as variações que ocorrem na FC instantânea secundariamente à respiração, tilt teste, manobra de Valsalva ou à infusão de fenilefrina.

Entre os métodos estatísticos, a variável mais simples de ser calculada é o desvio padrão dos intervalos NN (SDNN). Como a variância é matematicamente igual à potência total da análise espectral, o SDNN reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade do registro. Em muitos estudos, o SDNN é calculado em registros de 24 horas, englobando tanto variações de alta frequência como as de frequências mais baixas. Pode-se observar que a variância da VFC aumenta com o tempo de registro e, portanto o SDNN guarda certa dependência com o tempo de registro. Assim, é comum o cálculo do SDNN em registros de 5 minutos e de 24 horas.

Outra variável estatística comumente utilizada inclui o desvio padrão das médias dos intervalos NN calculados em períodos curtos, geralmente de 5 minutos, que serve como estimativa das mudanças na FC em ciclos maiores que 5 minutos (SDANN), e a média dos desvios padrão, calculados em períodos de 5 minutos, dos intervalos NN registrados em 24 horas (índice SDNN), que estima as mudanças em FC para ciclos menores que 5 minutos.

As medidas mais comumente usadas provenientes de diferenças entre intervalos incluem a raiz quadrada da média das diferenças quadráticas de intervalos NN sucessivos (RMSSD), o número de diferenças entre intervalos NN sucessivos maiores que 50 ms (NN50), e a proporção entre o NN50 e o total de intervalos NN (pNN50). Todas estas medidas são feitas em períodos curtos e estimam variações de alta frequência na FC e estão altamente correlacionadas.

As séries de intervalos NN podem também ser convertidas em padrões geométricos, tais como distribuição da amostra da duração do intervalo NN, distribuição da amostra de diferenças entre intervalos NN adjacentes, diagramas de Lorenz de intervalos NN etc., e a variabilidade é avaliada baseada nas propriedades geométricas e/ou gráficas do padrão resultante. Três abordagens são geralmente utilizadas em métodos geométricos (TASK FORCE, 1996):

(a) uma medida básica de um padrão geométrico (a largura do histograma de distribuição em determinado nível, por exemplo) é convertida em medida da VFC;

(b) o padrão geométrico é interpolado por uma forma matematicamente definida (aproximação de histograma de distribuição por um triângulo, ou aproximação do histograma diferencial por uma curva exponencial) e utilização dos parâmetros desta forma matemática;

(c) a forma geométrica é classificada como um dentre outros padrões básicos representantes de diferentes tipos de VFC (formas elípticas, triangulares ou lineares dos diagramas de Lorenz).

O índice HRV triangular, por exemplo, é calculado como o número de todos os intervalos NN dividido pelo número de intervalos NN da classe modal do histograma de distribuição.

A maior vantagem dos métodos geométricos é que não são sensíveis à qualidade analítica das séries de intervalo NN. A maior desvantagem é a necessidade de um número razoável de intervalos NN para construir um padrão geométrico. Na prática, registros de pelo menos 20 minutos (preferencialmente 24 horas) podem ser usados para assegurar um correto desempenho dos métodos geométricos. Isto significa que eles não são apropriados para avaliar mudanças em curto prazo na VFC.

Embora as medidas no domínio do tempo sejam sensíveis à distribuição característica dos dados, elas fornecem pouca informação quantitativa. Elas têm aplicação limitada em pesquisa psicofisiológica básica, onde uma análise mais precisa dos componentes em frequência da VFC é desejada (BERNTSON *et al.*, 1997).

No domínio da frequência, vários métodos de análise espectral de tacogramas têm sido utilizados. A densidade espectral de potência (PSD) fornece a informação de como a potência se distribui em função da frequência. Independentemente do método empregado, apenas uma estimativa da verdadeira PSD pode ser obtida por algoritmos matemáticos apropriados.

Métodos para cálculo da PSD podem ser classificados em não paramétricos e paramétricos. As vantagens dos métodos não paramétricos são:

(a) simplicidade do algoritmo empregado (transformada rápida de Fourier – FFT – na maioria dos casos);

(b) alta velocidade de processamento.

As vantagens dos métodos paramétricos são:

(a) componentes espectrais mais suaves;

(b) pós-processamento mais fácil do espectro, com cálculo automático das componentes de alta e de baixa frequência e fácil identificação da frequência central de cada componente;

(c) uma estimativa acurada da PSD mesmo com pequeno número de amostras, com suposição da estacionaridade do sinal.

A principal desvantagem dos métodos paramétricos é a necessidade de verificação da adequação da ordem do modelo (KARIM *et al.*, 2011).

A componente de altas frequências (HF) da potência total reflete a atividade parassimpática; a componente de baixas frequências (LF) é resultado das atividades simpáticas e parassimpáticas. Um parâmetro frequentemente determinado é a razão LF/HF. As componentes de muito baixas frequências (VLF) e ultra baixas frequências (ULF), quando presentes, geralmente são subtraídas da potência total, e apenas as componentes HF e LF são avaliadas (TASK FORCE, 1996).

A análise da VFC encontra uso em numerosos estudos clínicos, de doenças de interesse cardiológico e não cardiológico, sendo que a diminuição da VFC pode ser usada como predição de risco após infarto agudo do miocárdio (IAM) e como um sinal precoce da neuropatia diabética (TASK FORCE, 1996). O conhecimento dos índices da VFC está relacionado com a compreensão de como o organismo pode manter sua estabilidade fisiológica e capacidade de adaptação. Assim, aumentos da VFC indicariam boa adaptação, ao passo que uma redução da mesma indicaria maior susceptibilidade a eventos adversos. Também podem ser usados como meio de estudo das relações entre algumas doenças e a regulação autonômica (LOPES *et al.*, 2013).

A diminuição da VFC após IAM pode ser um indicativo de pior prognóstico. Segundo BILCHICK & BERGER, 2006, o Multicenter Postinfarction Group publicou em 1987 os resultados de um primeiro estudo realizado em grande escala sobre VFC e pós-infartados. Realizando um acompanhamento de pacientes pós-infartados, por um período médio de 2,5 anos, mostraram que pacientes com SDNN < 50 ms tinham mortalidade 5,3 vezes maior que aqueles com SDNN > 100 ms. O SDNN foi o

indicador mais robusto para predição de mortalidade pós- infarto (BILCHICK & BERGER, 2006; BARBOSA *et al.*, 1996).

Estudos com mulheres com anorexia nervosa revelaram diminuição da FC, bem como redução da LF e elevação da HF (BARBOSA *et al.*, 1996; LACHISH *et al.*, 2009); em pacientes com epilepsia, na análise da VFC realizada no período inter crises, foram registrados redução da HF, RMSSD e da pNN50, com aumento da relação LF/HF (FERRI *et al.*, 2002); em estudos realizados com pacientes asmáticos foram detectados aumento da HF, com diminuição da relação LF/HF (OZKAYA *et al.*, 2012); pacientes com distúrbio de ansiedade apresentaram redução dos índices SDNN, RMSSD, pNN50, LF e HF quando comparados com indivíduos normais (RAJIV *et al.*, 2011); em estudos com obesos foi estabelecida uma relação entre ganho de peso e diminuição da atividade parassimpática, enquanto que a perda de peso foi relacionada com aumento dos índices HF, VLF, SDNN e SDANN (POIRIER *et al.*, 2003).

Existem limitações para a utilização da análise da VFC (VANDERLEI *et al.*, 2009). Fatores como batimentos ectópicos e artefatos, presença de arritmias, uso de marcapassos ou condições tais como pós-transplante cardíaco, tornam os intervalos RR inadequados para a análise da VFC (THURAISINGHAM, 2006). No caso de pacientes transplantados em particular o controle da FC é feito pelo retorno venoso, estimulação de receptores atriais, hormônios e outras substâncias, o que indica que a analisar a VFC não significa necessariamente analisar a modulação pelo SNA (BECKERS, 2002).

2.5 – Modelagem da ASR

As séries temporais de intervalos RR guardam certo caráter matemático/estatístico, o que propicia a criação de modelos matemáticos que podem ser

utilizados tanto para a análise da VFC quanto para a estimativa da função de transferência da ASR. Tais modelos podem ser úteis para gerar sequências de batimentos cardíacos em marca-passos, por exemplo, bem como podem ser utilizados em modelos realísticos que simulam o funcionamento do sistema cardiovascular (TEICH *et al.*, 2000). Os modelos mais encontrados na literatura são os modelos paramétricos, os não paramétricos e os modelos integra-e-dispara.

2.5.1 – Modelos paramétricos

Alguns trabalhos utilizam modelos autoregressivos – AR (BARBIERI *et al.*, 1994; BARBIERI *et al.*, 1997; MAKRIDAKIS, 1976) para análise da VFC no domínio da frequência. Os modelos AR podem ser representados pela equação 2.1,

$$y[n] = \sum_{k=1}^p A_k \cdot y[n - k] + w[n] \quad (2.1)$$

onde p é a ordem do modelo, $y[n]$ é o sinal de saída, A_k são os coeficientes autorregressivos e $w[n]$ é um ruído branco gaussiano. Assim, a estimativa dos parâmetros pode ser feita facilmente pela resolução das equações lineares.

No caso do estabelecimento da função de transferência, os modelos paramétricos mais utilizados são os autoregressivos com entrada exógena – ARX. Estes se baseiam para tanto na natureza em “malha fechada” das interações entre as entradas e saídas dos sistemas em questão (respiratório e cardiovascular, por exemplo). Os modelos ARX podem ser representados pela equação 2.2,

$$y[n] = \sum_{k=1}^p A_k \cdot y[n - k] + \sum_{l=1}^m B_l \cdot x[n - l] + w[n] \quad (2.2)$$

onde p e m são números inteiros, $y[n]$ é o sinal de saída, $x[n]$ é o sinal de entrada, A_k e B_l são os coeficientes autorregressivos e $w[n]$ é um ruído branco gaussiano. Novamente, as estimativas dos parâmetros A_k e B_l podem ser feitas facilmente pela resolução das equações lineares. A função de transferência entre $y[n]$ e $x[n]$ será dada pela equação 2.3

$$H(z) = \frac{\sum_{l=1}^m B_l e^{-j\omega l}}{\sum_{k=1}^p A_k e^{-j\omega k}} \quad (2.3)$$

2.5.2 – Modelos não paramétricos

Modelos não paramétricos são comumente baseados na aplicação da transformada discreta de Fourier – DFT. A DFT é utilizada para obter uma estimativa da potência espectral da VFC durante fases estacionárias do experimento.

Para a análise da VFC, são utilizados os periodogramas, modelos onde são analisados trechos do sinal, podendo haver ou não sobreposição entre eles, onde estes trechos são multiplicados por uma janela, com o intuito de suavizar as componentes espectrais de suas extremidades. As componentes espectrais são então determinadas através da aplicação da FFT e calculando-se a média dos valores calculados para cada frequência, de acordo com a equação 2.4,

$$S(f) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M X_i(f) \quad (2.4)$$

onde $S(f)$ é a estimativa espectral, M é o número de trechos e $X_i(f)$ é a FFT do i -ésimo trecho analisado.

Para o cálculo da função de transferência são utilizados periodogramas dos sinais de entrada e saída do sistema, conforme a equação 2.5,

$$\bar{H}(f) = \frac{\sum_{i=1}^M Y_i(f) \cdot X_i^*(f)}{\sum_{i=1}^M |X_i(f)|^2} \quad (2.5)$$

onde $\hat{H}(f)$ é a função de transferência, M é o número de trechos, $Y_i(f)$ é a FFT do i -ésimo trecho do sinal de saída, $X_i^*(f)$ é o conjugado da FFT do i -ésimo trecho do sinal de entrada e $|X_i(f)|$ é o módulo da FFT do i -ésimo trecho do sinal de entrada.

2.5.3 – Modelos integra-e-dispara

São modelos amplamente utilizados em neurociências, bem como em cardiologia. Estes modelos são atrativos em parte devido a sua capacidade de capturar os fenômenos fisiológicos de maneira simples. A integração matemática pode representar o efeito cumulativo de um neurotransmissor na membrana pós-sináptica de um neurônio, ou as correntes responsáveis pelo potencial de marca-passo no nodo sinatrial cardíaco. O cruzamento de um limiar pré-estabelecido com a integração dispara um potencial de ação, ou uma contração cardíaca.

A sequência dos eventos discretos que ocorrem nos batimentos cardíacos pode ser vista como um ponto-processo derivado de uma função contínua no tempo. O

método integra-e-dispara é talvez o mais simples para gerar um ponto-processo partindo de um processo contínuo. Neste modelo, uma função $\lambda(t)$ é integrada até alcançar um valor de limiar fixo θ , quando então um ponto-evento é gerado e o integrador volta a zero. Assim, a ocorrência do $(i + 1)$ -ésimo evento é implicitamente obtida da equação 2.6.

$$\int_{t_i}^{t_{i+1}} \lambda(t) dt = \theta \quad (2.6)$$

O fato de que a conversão do processo contínuo em ponto-processo seja tão direta faz com que a maioria das estatísticas do ponto-processo comporte-se similarmente às do processo contínuo $\lambda(t)$. Em particular, para frequências substancialmente mais baixas que a frequência cardíaca média, a densidade espectral de potência teórica de ambos os processos tendem a coincidir.

2.6 – O Modelo IPFM

Os modelos IPFM são baseados na hipótese de que as influências do sistema simpático e do parassimpático sobre o nódulo sinoatrial podem ser representadas por um sinal modulador, $m(t)$, e que os batimentos cardíacos são gerados quando a integral desta função atinge um determinado valor, denominado limiar de disparo (MATEO & LAGUNA, 2000; NAGEL *et al*, 1994).

A modelagem IPFM é estabelecida mediante a suposição de que as séries temporais de intervalos RR cardíacos são descontínuas no tempo. Portanto, pode-se

inferir uma função moduladora, teoricamente contínua no tempo, $m(t)$ definida pela equação 2.7:

$$\int_0^{t_k} (m(t) + 1)dt = k \cdot \bar{T} \quad (2.7)$$

onde $m(t)$ é a função moduladora, k é a ordem do batimento e \bar{T} é o período médio cardíaco, calculado como a média dos intervalos RR. Resolvendo-se a equação 2.7 em função de $m(t)$, obtém-se a equação 2.8:

$$\int_0^{t_k} m(t)dt = k \cdot \bar{T} - t_k \quad (2.8)$$

Assim, pode-se estimar a função moduladora $m(t)$ por interpolação do ramo direito da equação 2.8 e posterior diferenciação em relação à dt .

2.7 – Acoplamento Cardiorrespiratório

Acoplamento cardiorrespiratório é definido como a sincronização entre o ritmo cardíaco e o respiratório, presente em muitas espécies de mamíferos. Embora seja pouco observado em indivíduos em estado de vigília e ativos, é comumente observado em humanos durante o sono, sob sedação, em anestesia geral com respiração espontânea e baixa atividade cognitiva e comportamental (GALLETLY & LARSEN, 2001).

Durante o acoplamento cardiorrespiratório, os batimentos cardíacos entram em “fase” com a respiração, ocorrendo na mesma fase dos ciclos respiratórios

(GALLETLY & LARSEN, 1997). COLEMAN, 1921 já apontava para a existência de uma sincronia entre movimento corporal, respiração e batimentos cardíacos.

Uma proposta bastante plausível para a origem do mecanismo de acoplamento seria a de um sinal relacionado à ação cardíaca, possivelmente tendo sua origem em um receptor de pressão, que disparasse um impulso inspiratório via aferências do tronco cerebral (LARSEN *et al.*, 1999).

Segundo GALLETLY & LARSEN (2001), este acoplamento pode ser modelado a partir de um marcapasso intrínseco inspiratório espontâneo, representado por uma função $\Phi(I)$. Esta função aumenta linearmente com o tempo, de um valor basal que se segue após um impulso inspiratório. Quando $\Phi(I)$ atinge um certo limiar (limiar de disparo inspiratório – Th_i), a inspiração é disparada, e $\Phi(I)$ retorna ao nível basal (Figura 2.1). Logo, o intervalo entre dois movimentos inspiratórios (I-I) é determinado pela inclinação de $\Phi(I)$. A frequência respiratória gerada por este mecanismo foi chamada de frequência respiratória intrínseca (f_i). Um sinal aferente de origem possivelmente relacionada à atividade cardiovascular chega ao cérebro logo após uma sístole cardíaca (M_{BC} – sinal de magnitude da sístole cardíaca), aumentando temporariamente $\Phi(I)$. Este sinal foi modelado como uma onda quadrada de duração 0,1 s. Nestas condições, a inspiração ocorrerá se $\Phi(I)$ atingir o limiar de disparo ou se M_{BC} , aumentando $\Phi(I)$, o fizer.

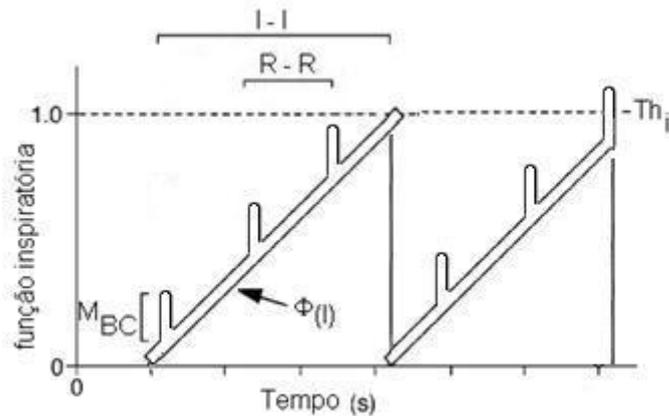


Figura 2.1. O modelo e suas características. M_{BC} : magnitude da sístole cardíaca; I-I: período respiratório intrínseco; R-R: período cardíaco; Th_i : Limiar de disparo inspiratório; $\Phi(I)$: função inspiratória intrínseca. A função inspiratória intrínseca ($\Phi(I)$) aumenta linearmente até atingir o limiar de disparo inspiratório(Th_i), quando então retorna a zero. Quando M_{BC} atinge Th_i antes de $\Phi(I)$, o movimento inspiratório também se inicia. (baseado em GALLETLY & LARSEN, 2001).

A suposição do modelo é que, dependendo da relação entre FC e a f_i , e da magnitude M_{BC} , a sequência de cruzamentos consecutivos do limiar irá variar, e estas variações poderão ser observadas como padrões de AC.

Padrão I – Inspirações consecutivas são todas iniciadas por estímulos cardíacos, e o mesmo número de batimentos cardíacos ocorre dentro de um período respiratório (taxa de acoplamento constante);

Padrão II – É uma variante do padrão I, no qual pequenas variações de $\Phi(I)$ causam variações na taxa de acoplamento;

Padrão III – Inspirações consecutivas alternam entre ser iniciadas por estímulo cardíaco e por estímulo intrínseco;

Padrão IV – Períodos cíclicos de estímulos intrínsecos seguindo-se de períodos de estímulos cardíacos;

Desacoplado – Podem aparecer em duas circunstâncias distintas:

- a) Se a magnitude cardíaca for pequena e a maioria dos ciclos respiratórios são consequência de estímulo intrínseco $\Phi(I)$;
- b) Se a magnitude cardíaca for alta, em padrões acoplados complexos, corrompidos por pequenas variações em FC, M_{BC} e f_i (desacoplamento aparente).

Embora o AC e a ASR tenham importante efeito na determinação das interações entre respiração e batimento cardíaco, a relação entre eles não está ainda bem estabelecida. Entretanto, como o AC alinha os movimentos respiratórios ao batimento cardíaco, este promove um posicionamento do batimento onde pode ser mais influenciado pela modulação dos movimentos respiratórios. Se a ASR possui um papel na melhora das trocas gasosas, então este posicionamento pode ser considerado benéfico fisiologicamente (GALLETTY & LARSEN, 1998).

3 – MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 – Modelagem da ASR

Foram usados para ajustes dos parâmetros do modelo os dados experimentais de GRANJA-FILHO *et al.* (2008), de cujo estudo, aprovado pelo Comitê de Ética local, participaram dezoito voluntários adultos, jovens e saudáveis, sendo nove do sexo masculino e nove do sexo feminino. Para o presente trabalho, um subconjunto dos dados, incluindo dezessete voluntários (nove homens), foi utilizado, em razão de ruídos ou artefatos nos demais que poderiam afetar seu processamento. Os sinais utilizados para o ajuste paramétrico foram os adquiridos em respiração espontânea e posição sentada. O peso dos voluntários variou de 54,0 kg a 99,3 kg ($68,5 \pm 11,5$ kg), a idade variou entre 22 e 31 anos ($23,9 \pm 2,3$ anos) e a altura variou de 1,56 m a 1,92 m ($1,69 \pm 0,09$ m). Os sinais foram adquiridos durante $315,34 \pm 9,25$ segundos.

O sinal analógico de fluxo respiratório foi obtido com um pneumotacógrafo (PTC) de orifício variável modelo 279331 (Hamilton Medical, Suíça) associado a um transdutor diferencial de pressão modelo 176PC07HD2 (Honeywell, EUA), pertencente ao módulo de transdutores para mecânica respiratória (MOTRAMERE nº 6) do Laboratório de Engenharia Pulmonar (LEP) da COPPE. O sinal analógico do eletrocardiograma (ECG) foi registrado por um eletrocardiógrafo multiprogramável SDM 2000 (Dixtal, Brasil) com eletrodos Meditrace 200 (Kendall, Canadá) na derivação D1. Os sinais analógicos foram digitalizados por meio de uma placa conversora analógico-digital modelo PCI 6024E (National Instruments, EUA) de 12 bits de resolução, numa frequência de amostragem de 512 Hz. Os sinais digitalizados foram armazenados e processados por um microcomputador tipo PC (processador Pentium®) rodando o sistema operacional Windows XP (Microsoft, EUA). O *software* de aquisição, processamento e controle, designado por DAS (PINO *et al.*, 2004), foi escrito em linguagem LabVIEW versão 5.01 (National Instruments, EUA). Os tempos de ocorrência dos batimentos (ondas R) foram detectados, fornecendo assim os t_k . O período cardíaco médio \bar{T} foi calculado como a média das diferenças de valores de t_k consecutivos. A função moduladora $m(t)$ foi calculada pelo modelo IPFM (MATEO & LAGUNA, 2000; NAGEL *et al.*, 1994) na mesma taxa de amostragem do sinal

respiratório, por interpolação do ramo direito da Equação 2.8 através de *spline* cúbica usando-se a função *spline* do MatLab, com posterior diferenciação analítica. Todo o processamento foi realizado utilizando-se MatLab, v. R2007a (Math Works), em ambiente Windows 7 ® (Microsoft, USA).

Os trechos de $m(t)$ e do fluxo respiratório antes da primeira onda R e depois da última onda R foram desprezados para evitar influências de trechos do sinal respiratório que não estivessem relacionados no tempo com o tacograma cardíaco. Foi removido o nível DC do sinal de fluxo respiratório.

A ASR, entendida como a função de transferência entre o sinal de fluxo respiratório $\dot{v}(t)$ e a função moduladora $m(t)$, foi modelada como um filtro passa-baixas de primeira ordem, de ganho G e frequência de corte f_c . A escolha deste tipo de filtro foi baseada em trabalhos que sugerem este comportamento da função de transferência entre estas variáveis (ANGELONE & COULTER, 1964; HIRSCH & BISHOP, 1981)

A função de transferência do filtro é dada pela Equação 3.1:

$$H(s) = \frac{G}{s\tau + 1} \quad (3.1)$$

onde $H(s)$ é a função de transferência entre $\dot{v}(t)$ e $m(t)$, G é o ganho DC do filtro e τ é o recíproco da frequência de corte em radianos por segundo. Assim, f_c é dada pela expressão $(2\pi\tau)^{-1}$.

O modelo completo, evidenciando o modelo ASR acoplado ao modelo IPFM, pode ser visualizado na Figura 3.1. O modelo é constituído de uma função de transferência $H(s)$ entre o fluxo e a função moduladora, um somador, um integrador com *reset* e um comparador. O somador, o integrador com *reset* e o comparador são constituintes do modelo IPFM (MATEO & LAGUNA, 2000; NAGEL *et al*, 1994).

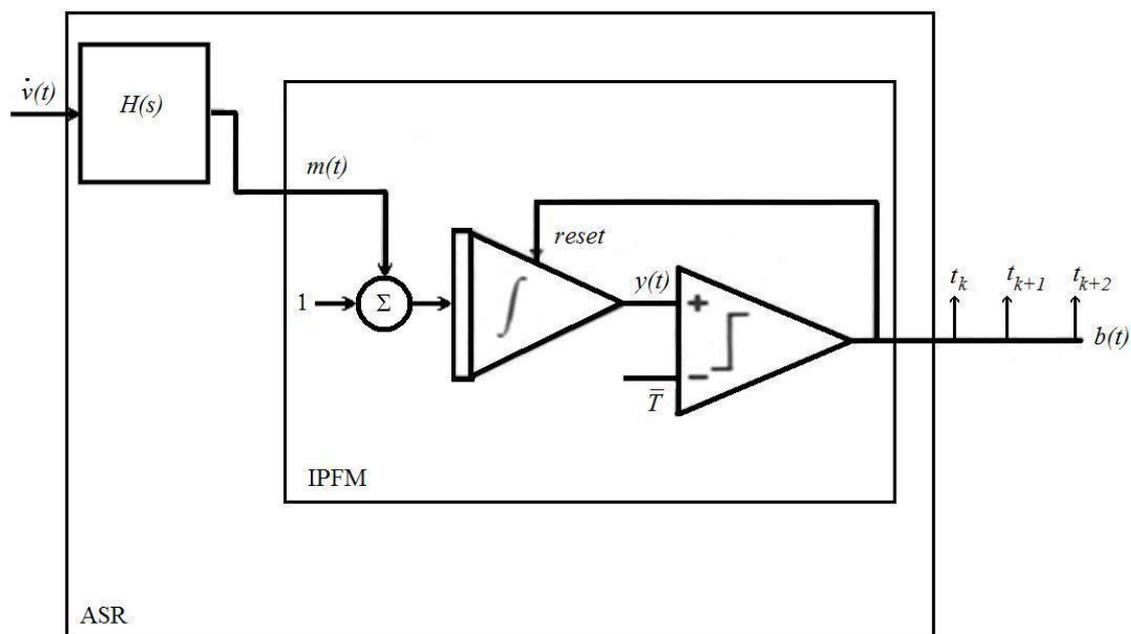


Figura 3.1. A figura mostra o modelo IPFM (retângulo interno) como parte integrante do modelo da ASR (retângulo externo). $\dot{v}(t)$ é o sinal de fluxo respiratório, $H(s)$ é a função de transferência entre o fluxo respiratório e a função moduladora, $m(t)$ é a função moduladora, $y(t)$ é um sinal intermediário proveniente do integrador com *reset*, \bar{T} é o período cardíaco médio e $b(t)$ é o sinal que contém os tempos de batimento cardíaco (t_k, t_{k+1}, t_{k+2} etc.).

3.1.1 Estimação dos Parâmetros G e f_c

Para cada indivíduo, dado o seu sinal eletrocardiográfico, obteve-se os tempos dos batimentos cardíacos, por detecção das ondas R, determinando-se assim os intervalos RR. Embora a variação sinusoidal seja mais bem descrita pelos intervalos PP, optou-se por usar os intervalos RR devido à melhor facilidade de implementação de algoritmos detectores dos batimentos cardíacos. A função moduladora $m(t)$ foi estabelecida fazendo-se a interpolação por *spline* cúbica do ramo direito da equação 2.8

e diferenciando-se em relação ao tempo. A interpolação foi feita através do uso da função *spline* do MatLab, na mesma frequência de amostragem do fluxo respiratório.

O sinal de fluxo respiratório $\dot{v}(t)$ foi então filtrado por um filtro passa-baixas de primeira ordem, de ganho unitário, utilizando-se a função *butter* do MatLab, cuja frequência de corte f_c é a mesma frequência de corte do filtro correspondente à ASR. No intuito de determinar a frequência de corte do filtro passa-baixas, procedeu-se uma varredura de frequências, de 0,01 Hz até 1,0 Hz, com passo de 0,01 Hz, e para cada frequência foi estabelecido o ganho através da regressão linear entre o fluxo respiratório filtrado $\dot{v}_f(t)$ e a função moduladora filtrada por um filtro passa-banda (vide abaixo), $m_f(t)$, de acordo com a Equação 3.2:

$$m_f(t) = G \cdot \dot{v}_f(t) + C \quad (3.2)$$

onde $m_f(t)$ é a função moduladora filtrada pelo filtro passa-banda, G é o ganho DC, $\dot{v}_f(t)$ é o fluxo respiratório filtrado pelo filtro passa-baixas e C é uma constante. Assim, ao multiplicar o ganho pelo fluxo filtrado, obteve-se a função moduladora estimada $m_e(t)$. A frequência de corte escolhida foi aquela que minimizou a soma das diferenças quadráticas entre as funções moduladoras, real filtrada e estimada ($\sum(m_f(t) - m_e(t))^2$).

O objetivo de fazer esta filtragem passa-banda em $m(t)$ foi evitar frequências que representassem influências não respiratórias. Então, calculou-se a coerência quadrática entre $\dot{v}_f(t)$ e $m(t)$ e, tomando a frequência de máxima coerência como referência (f_r), projetou-se um filtro passa-banda, com frequências de corte em $f_r \times (1 \pm 10\%)$. O sinal de $m(t)$ foi filtrado nos dois sentidos, evitando-se assim as distorções de fase.

A coerência foi calculada com um algoritmo em MatLab, como a magnitude da coerência quadrática estimada usando o método do periodograma médio de Welch, com

trechos de 30.000 amostras, usando-se uma janela do tipo Hanning, com 50% de superposição (CARTER *et al.*, 1973) e taxa de amostragem de 512 Hz.

3.2 – Avaliação do Modelo

Para a avaliação dos tacogramas simulados, foram calculados alguns parâmetros em conformidade com o TASK FORCE (1996). No domínio do tempo, foram utilizados o SDNN (desvio padrão dos intervalos RR), o RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças quadráticas entre intervalos RR sucessivos), o SDDSD (desvio padrão das diferenças entre intervalos RR sucessivos) e o pNN50 (percentual de intervalos RR sucessivos com diferença maior que 50 ms). No domínio da frequência, foi utilizado a Densidade Espectral de Potência (PSD), calculada pelo método do periodograma médio de Welch modificado (função *pwelch* do MatLab), com trechos de 30000 amostras, superposição de 50%, com frequência de amostragem de 512 amostras por segundo.

3.3 – Simulações

Foram realizadas simulações, objetivando a avaliação do modelo e o método de identificação dos parâmetros. O sinal de fluxo respiratório foi modelado como uma onda senoidal pura, com período respiratório médio determinado e relação tempo inspiratório-expiratório de 1:1. A amplitude foi ajustada para um volume corrente de 0,5 L. O sinal de fluxo foi filtrado por um filtro passa-baixas de primeira ordem, com diferentes ganhos DC G e frequências de corte f_c , conforme a Equação 3.1. O sinal resultante, $m(t)$, juntamente com o período médio cardíaco \bar{T} , foi utilizado como entrada do modelo IPFM, fornecendo então os tempos de ocorrência dos batimentos cardíacos

t_k . O intervalo de tempo das simulações foi de 60 s, com passos de 1 ms. Apenas os últimos 30 s da simulação foram utilizados para a identificação de parâmetros, para evitar efeitos transientes. Foram utilizados nas simulações parâmetros escolhidos intencionalmente para gerar $\dot{v}(t)$ e tacogramas visualmente similares àqueles obtidos em GRANJA-FILHO *et al.* (2008). Os parâmetros considerados foram o período respiratório médio (PR), o período cardíaco médio (\bar{T}), a frequência de corte (f_c) e o ganho DC (G). A Tabela 3.1 apresenta os valores dos parâmetros para três simulações representativas realizadas.

Tabela 3.1. Valores dos parâmetros empregados nas simulações (S1 a S3).

Parâmetros	S1	S2	S3
PR(s)	4,5	7,5	4,5
f_c (Hz)	0,1	0,2	0,2
G (ms/L/s)	5,0	5,0	2,0
\bar{T} (s)	0,8	0,7	1,0

3.3.1 - Identificação de Parâmetros

Para avaliar a viabilidade do método proposto criou-se um algoritmo de identificação de parâmetros, com o objetivo de ~~tentar~~ recuperar os parâmetros estabelecidos nas simulações. Os sinais simulados foram considerados do primeiro ao último tempo de ocorrência de batimento cardíaco. A origem dos tempos foi considerada como $t = 0$ s, subtraindo-se o valor de t_0 de todos os t_k . O período cardíaco médio considerado foi calculado conforme a Equação (3.3):

$$\bar{T} = \frac{t_n - t_0}{n - 1} \quad (3.3)$$

onde n é o número de batimentos cardíacos no intervalo considerado. A série $k.\bar{T} - t_k$ foi calculada e interpolada por uma *spline* cúbica como uma estimativa da integral de $m(t)$ (Equação 2.8). A diferenciação analítica desta *spline* resultou em $m(t)$.

Além disso, partindo da equação 3.1, e de que $H(s)$ é a função de transferência entre $m(t)$ e $\dot{v}(t)$, tem-se que:

$$H(s) = \frac{G}{s\tau + 1} = \frac{M(s)}{\dot{V}(s)} \quad (3.4)$$

$$(s\tau + 1).M(s) = G.\dot{V}(s) \therefore s\tau.M(s) + M(s) = G.\dot{V}(s) \quad (3.5)$$

$$\begin{aligned} s\tau.M(s) &= G.\dot{V}(s) - M(s) \Rightarrow s.M(s) = \frac{G.\dot{V}(s) - M(s)}{\tau} \xrightarrow{\mathcal{L}^{-1}} \frac{d}{dt}m(t) \\ &= \frac{G.\dot{v}(t) - m(t)}{\tau} \end{aligned} \quad (3.6)$$

$$m(t) = \frac{G \int \dot{v}(t)dt - \int m(t)dt}{\tau} + C \quad (3.7)$$

Então, a Equação 3.7 fornece a relação entre $m(t)$ e $\dot{v}(t)$ no domínio do tempo. C é uma constante arbitrária que remete às condições iniciais. Os valores de G/τ e $-1/\tau$ são estimados por regressão linear, usando a integral de $\dot{v}(t)$ calculada pelo método dos trapézios (usando-se a função *trapz* do MatLab) e a integral de $m(t)$ calculada por interpolação *spline* cúbica (usando-se a função *spline* do MatLab), nos mesmos pontos

de $\dot{v}(t)$. Os parâmetros são então calculados diretamente destes valores por manipulação algébrica. Os primeiros 10% dos sinais foram descartados para evitar efeitos transientes.

Todas as simulações foram realizadas em WinPython 2.7.5, usando o programa DOPRI5 ODE do pacote Scipy, processando em ambiente Windows 7 ® (Microsoft, USA). O algoritmo é apresentado no Anexo I.

4 – RESULTADOS

4.1 – Simulações

As simulações são representadas abaixo. A Figura 4.1 representa a primeira simulação (S1). A comparação entre os parâmetros utilizados na simulação e os estimados pelo algoritmo de recuperação dos parâmetros são vistos na Tabela 4.1.

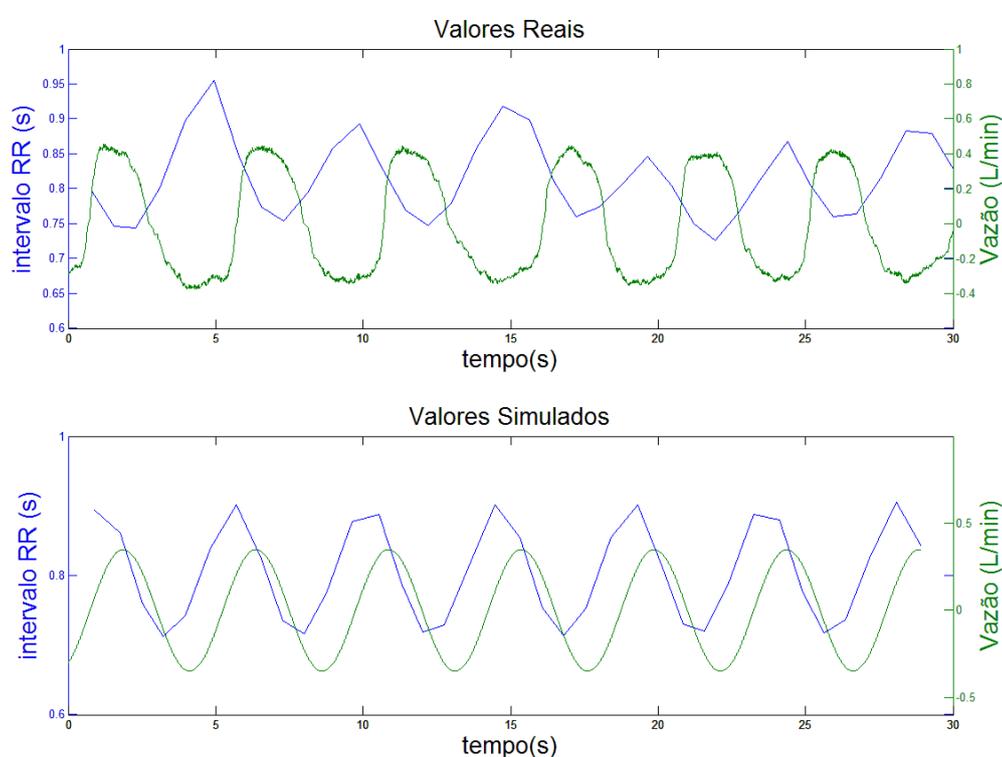


Figura 4.1. S1 - a parte superior representa o sinal de vazão (em verde) e o tacograma cardíaco (em azul) do sinal real; a parte inferior da figura representa o sinal de vazão simulado (em verde) e o tacograma cardíaco simulado (em azul).

Tabela 4.1. Comparação entre os parâmetros G (ganho DC) e f_c (frequência de corte) simulados e estimados para S1.

Parâmetros	Simulado	Estimado
$G(\text{ms/L/s})$	5,0	6,2
$f_c(\text{Hz})$	0,10	0,08

A Figura 4.2 representa a segunda simulação (S2). A comparação entre os parâmetros utilizados na simulação e os estimados pelo algoritmo de recuperação dos parâmetros são vistos na Tabela 4.2.

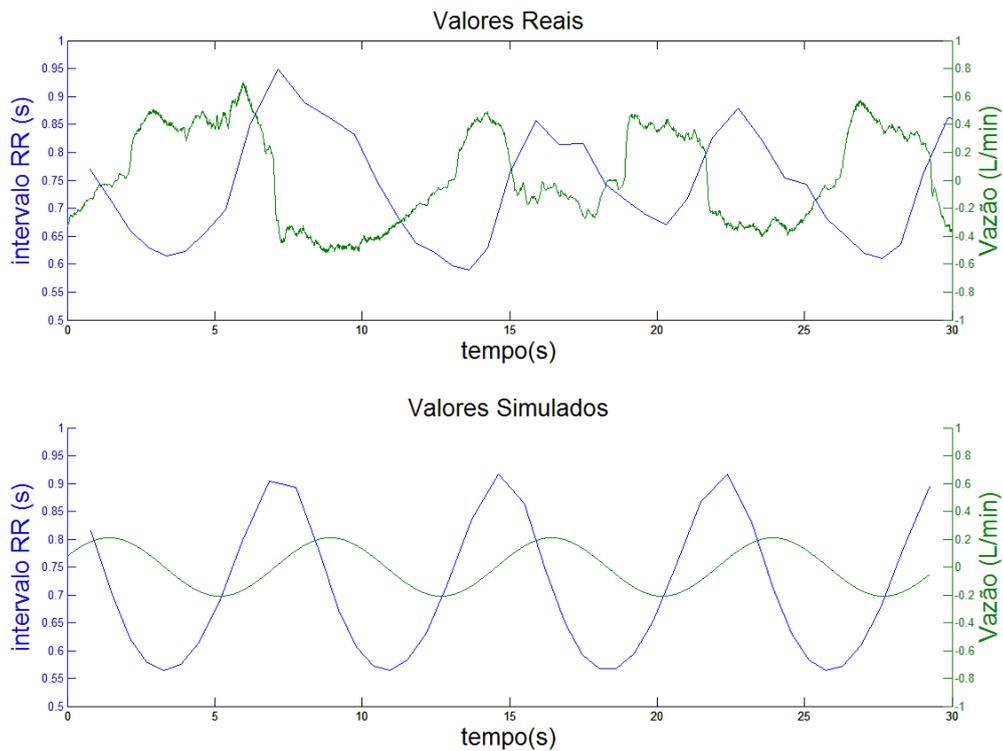


Figura 4.2. S2 - a parte superior representa o sinal de vazão (em verde) e o tacograma cardíaco (em azul) do sinal real; a parte inferior da figura representa o sinal de vazão simulado (em verde) e o tacograma cardíaco simulado (em azul).

Tabela 4.2. Comparação entre os parâmetros G (ganho DC) e f_c (frequência de corte) simulados e estimados para S2.

Parâmetros	Simulado	Estimado
$G(\text{ms/L/s})$	5,0	5,2
$f_c(\text{Hz})$	0,20	0,19

A Figura 4.3 representa a terceira simulação (S3). A comparação entre os parâmetros utilizados na simulação e os estimados pelo algoritmo de recuperação dos parâmetros são vistos na Tabela 4.3.

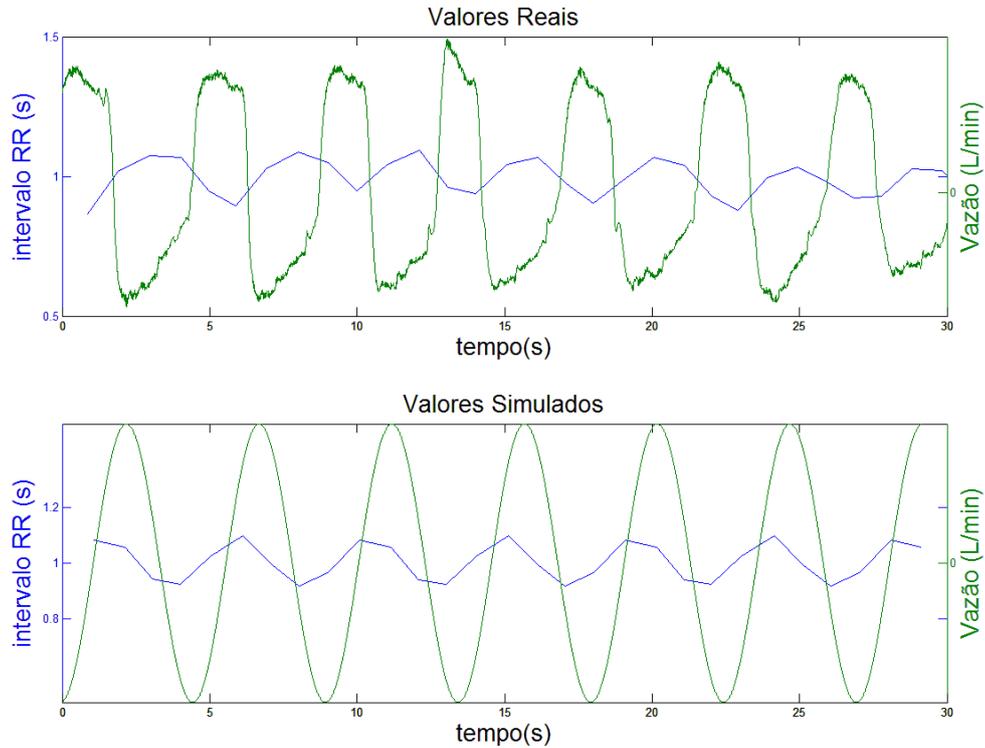


Figura 4.3. S3 - a parte superior representa o sinal de vazão (em verde) e o tacograma cardíaco (em azul) do sinal real; a parte inferior da figura representa o sinal de vazão simulado (em verde) e o tacograma cardíaco simulado (em azul).

Tabela 4.3. Comparação entre os parâmetros G (ganho DC) e f_c (frequência de corte) simulados e estimados para S3.

Parâmetros	Simulado	Estimado
$G(\text{ms/L/s})$	2,0	3,0
$f_c(\text{Hz})$	0,20	0,13

4.2 – Modelagem Matemática

Foram feitas as estimativas para os dezoito voluntários; contudo, conforme mencionado anteriormente, os dados de um dos voluntários foram excluídos da análise pela presença de artefatos e ruídos. Além das estatísticas para o conjunto, apresentam-se resultados correspondentes a seis voluntários representativos. Para cada um destes seis voluntários são apresentados seus respectivos tacogramas (real e estimado) e análise espectral (Densidade Espectral de Potência - PSD), bem como os valores das variáveis no domínio do tempo. Também são mostrados os gráficos de coerência quadrática entre os sinais $\dot{v}(t)$ e $m(t)$, além dos gráficos de PSD para o sinal real filtrado por um filtro passa-altas de 1ª com frequência de corte em 0,15 Hz.

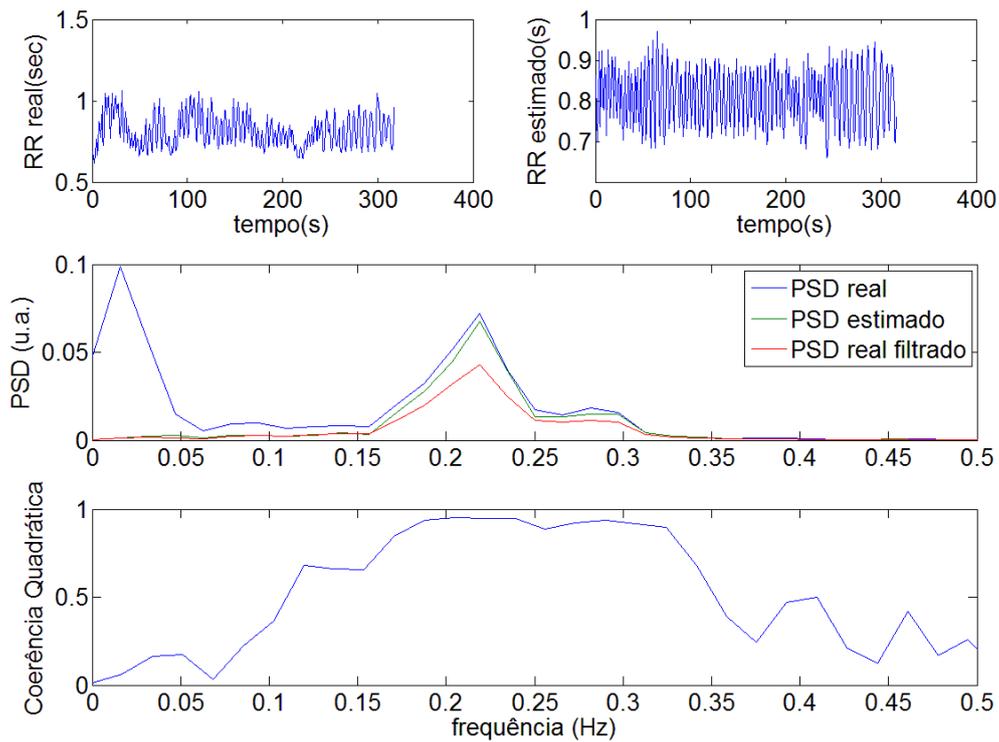


Figura 4.4. Voluntário 8. A parte superior representa os tacogramas real e estimado; a parte intermediária representa a densidade espectral de potência dos sinais real (em azul), estimado (em verde) e real, filtrado por um filtro passa-altas de frequência de corte 0,15 Hz (em vermelho), para comparação; a parte inferior representa a coerência quadrática entre os sinais $\hat{v}(t)$ e $m(t)$.

Tabela 4.4. Valores das variáveis no domínio do tempo do voluntário 8.

Parâmetros	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDSD (ms)	NN50 count	pNN50 (%)
Real	98,1	82,8	82,9	109	27,7
Estimado	69,7	72,1	72,2	120	30,6
Real filtrado	59,7	63,2	63,3	100	25,5

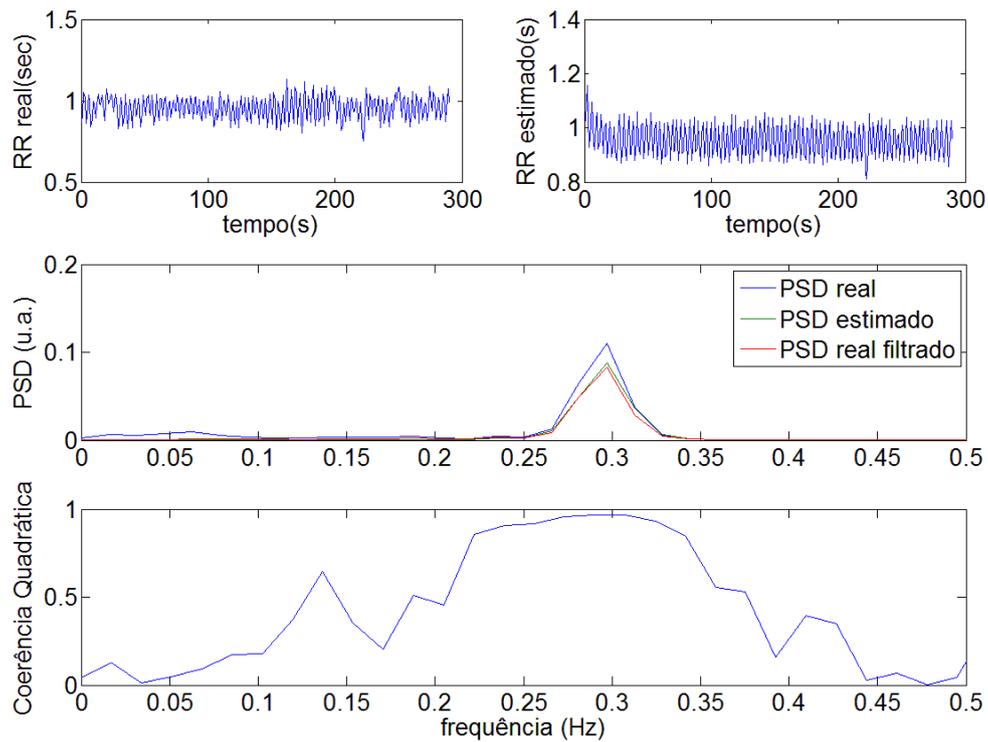


Figura 4.5. Voluntário 7. A parte superior representa os tacogramas real e estimado; a parte intermediária representa a densidade espectral de potência dos sinais real (em azul), estimado (em verde) e real, filtrado por um filtro passa-altas de frequência de corte 0,15 Hz (em vermelho), para comparação; a parte inferior representa a coerência quadrática entre os sinais $\dot{v}(t)$ e $m(t)$.

Tabela 4.5. Valores das variáveis no domínio do tempo do voluntário 7.

Parâmetros	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDSD (ms)	NN50 count	pNN50 (%)
Real	71,0	98,9	99,1	120	39,5
Estimado	59,9	88,4	88,5	112	37,0
Real filtrado	57,3	85,5	85,7	104	34,3

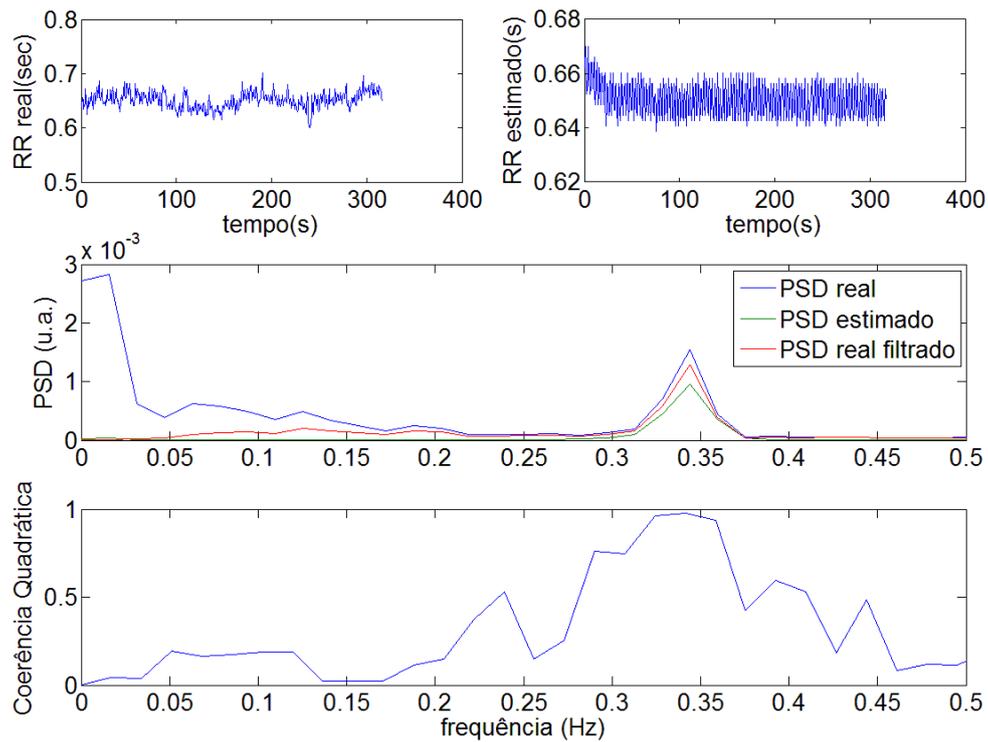


Figura 4.6. Voluntário 2. A parte superior representa os tacogramas real e estimado; a parte intermediária representa a densidade espectral de potência dos sinais real (em azul), estimado (em verde) e real, filtrado por um filtro passa-altas de frequência de corte 0,15 Hz (em vermelho), para comparação; a parte inferior representa a coerência quadrática entre os sinais $\dot{v}(t)$ e $m(t)$.

Tabela 4.6. Valores das variáveis no domínio do tempo do voluntário 2.

Parâmetros	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDSD (ms)	NN50 count	pNN50 (%)
Real	15,4	12,6	12,4	0	0
Estimado	6,1	7,3	7,3	0	0
Real filtrado	8,9	10,6	10,6	0	0

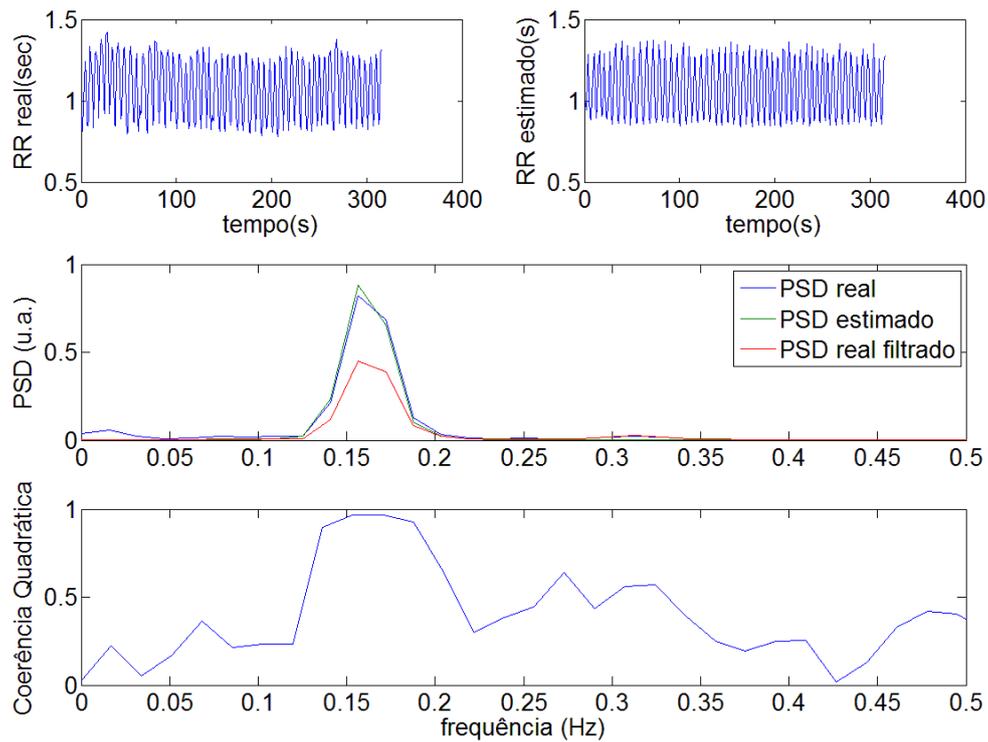


Figura 4.7. Voluntário 17. A parte superior representa os tacogramas real e estimado; a parte intermediária representa a densidade espectral de potência dos sinais real (em azul), estimado (em verde) e real, filtrado por um filtro passa-altas de frequência de corte 0,15 Hz (em vermelho), para comparação; a parte inferior representa a coerência quadrática entre os sinais $\dot{v}(t)$ e $m(t)$.

Tabela 4.7. Valores das variáveis no domínio do tempo do voluntário 17.

Parâmetros	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDSD (ms)	NN50 count	pNN50 (%)
Real	189,8	203,5	203,9	140	47,0
Estimado	171,6	181,9	182,2	125	42,1
Real filtrado	140,1	165,4	165,7	100	33,7

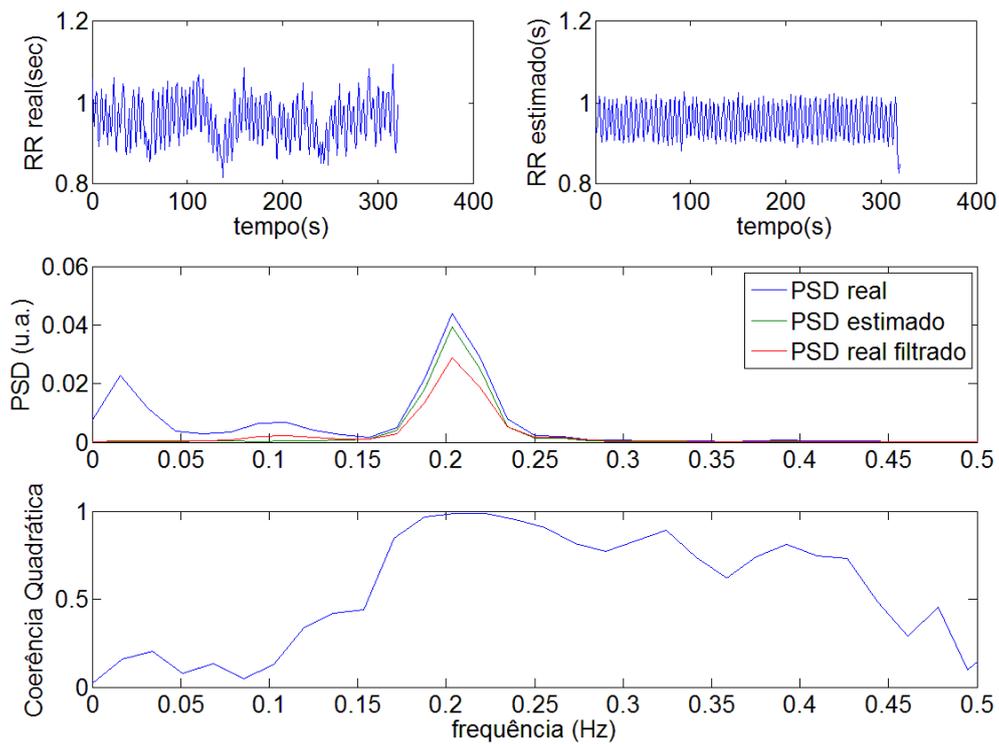


Figura 4.8. Voluntário 14. A parte superior representa os tacogramas real e estimado; a parte intermediária representa a densidade espectral de potência dos sinais real (em azul), estimado (em verde) e real, filtrado por um filtro passa-altas de frequência de corte 0,15 Hz (em vermelho), para comparação; a parte inferior representa a coerência quadrática entre os sinais $\hat{v}(t)$ e $m(t)$.

Tabela 4.8. Valores das variáveis no domínio do tempo do voluntário 14.

Parâmetros	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDSD (ms)	NN50 count	pNN50 (%)
Real	55,4	54,6	54,7	81	24,1
Estimado	41,1	46,2	46,3	71	21,3
Real filtrado	37,2	43,0	43,1	53	15,8

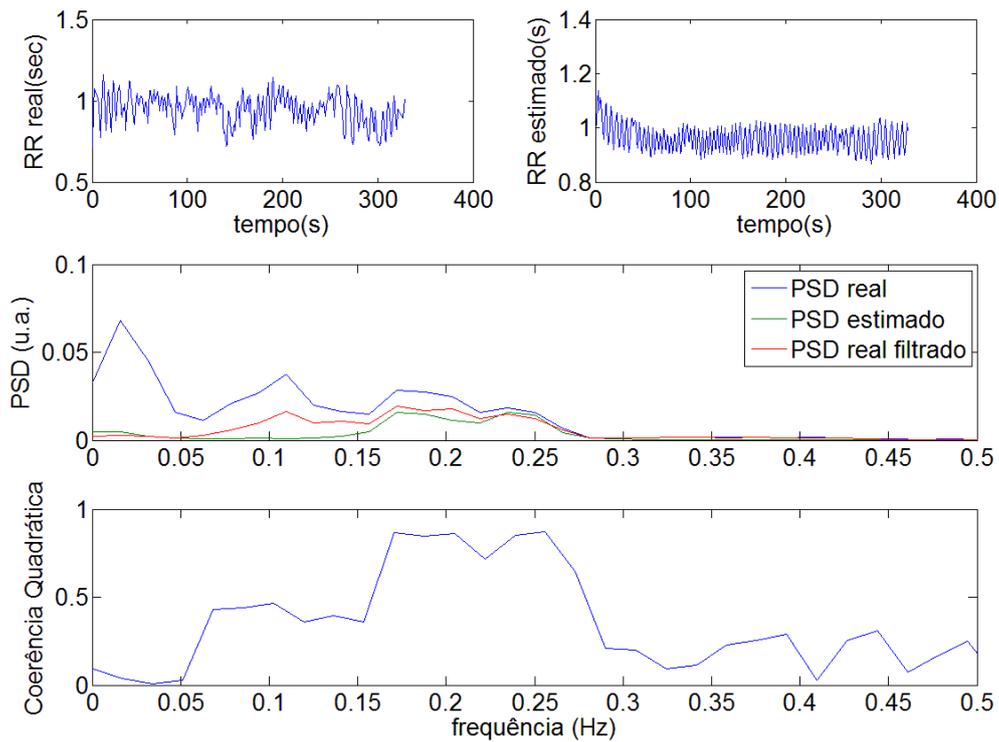


Figura 4.9. Voluntário 13. A parte superior representa os tacogramas real e estimado; a parte intermediária representa a densidade espectral de potência dos sinais real (em azul), estimado (em verde) e real, filtrado por um filtro passa-altas de frequência de corte 0,15 Hz (em vermelho), para comparação; a parte inferior representa a coerência quadrática entre os sinais $\dot{v}(t)$ e $m(t)$.

Tabela 4.9. Valores das variáveis no domínio do tempo do voluntário 13.

Parâmetros	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDSD (ms)	NN50 count	pNN50 (%)
Real	94,8	75,7	75,9	82	23,9
Estimado	46,6	48,7	48,7	84	24,1
Real filtrado	59,4	70,8	70,9	66	19,3

Os gráficos dos tacogramas reais e estimados para todos os voluntários, bem como a comparação de suas densidades espectrais de potência e suas coerências quadráticas são apresentados no Anexo II.

As Tabelas 4.10 e 4.11 apresentam a síntese dos valores dos parâmetros da análise no domínio do tempo para todos os voluntários, comparando-se os valores reais e os estimados pelo modelo.

Tabela 4.10. Parâmetros no domínio do tempo de 17 voluntários – mediana e quartis p25 e p75.

Parâmetros	Real	Estimado	Real filtrado
	Mediana [p25 - p75]	Mediana [p25 - p75]	Mediana [p25 - p75]
SDNN (ms)	72,8 [56,2 – 113,1]	69,9 [47,1 – 99,7]	60,2[49,6 – 88,2]
RMSSD (ms)	79,2 [54,6 – 113,5]	71,4 [46,8 – 92,4]	71,6[46,1 – 102,5]
SDSD(ms)	79,3[54,7 – 113,6]	71,4[46,9 – 92,5]	71,7[46,2 – 102,6]
NN50 count	88 [72 - 104]	115 [72 – 123]	82[51 – 101]
pNN50 (%)	26,2 [18,8 – 30,4]	32,1 [16,4- 34,8]	23,7[11,8 – 28,1]

Tabela 4.11. Parâmetros no domínio do tempo de 17 voluntários – média e desvio padrão (DP).

Parâmetros	Real	Estimado	Real filtrado
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
SDNN (ms)	87,7 ± 41,9	73,5 ± 38,1	67,2 ± 31,5
RMSSD (ms)	84,1 ± 42,4	73,9 ± 38,6	76,5 ± 37,1
SDSD(ms)	84,3 ± 42,5	74,0 ± 38,7	76,7 ± 37,2
NN50 count	85,6 ± 29,8	95,8 ± 42,9	74,6 ± 34,7
pNN50 (%)	24,1 ± 9,0	26,6 ± 12,8	20,9 ± 10,5

As Figuras abaixo mostram os boxplots das frequências de corte (Figura 4.10) e dos ganhos (Figura 4.11).

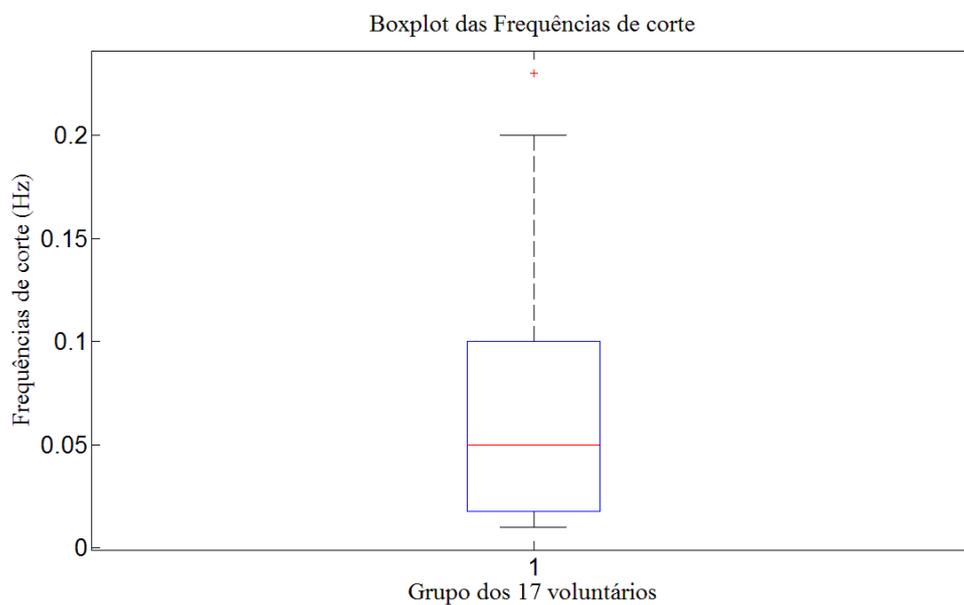


Figura 4.10. Boxplot das frequências de corte dos 17 voluntários (0,05 Hz [0,02 Hz 0,10 Hz]; $0,069 \text{ Hz} \pm 0,068 \text{ Hz}$).

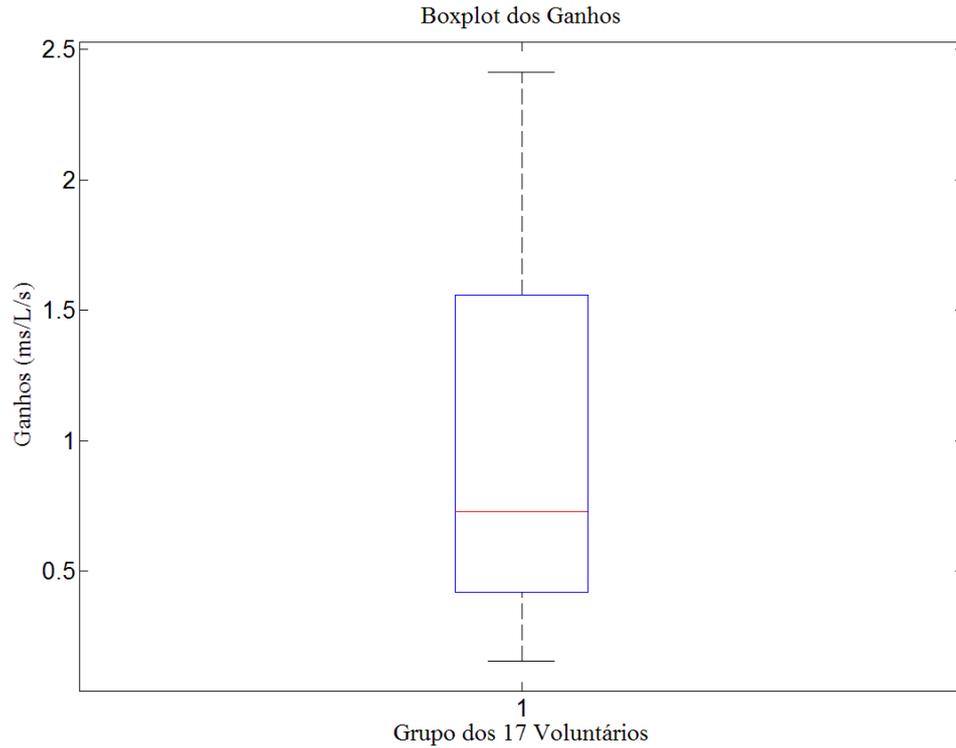


Figura 4.11. Boxplot dos ganhos dos 17 voluntários (0,7 ms/L/s[0,4 ms/L/s 1,6 ms/L/s]; 1,0 ms/L/s \pm 0,7 ms/L/s).

As tabelas com a síntese dos valores estatísticos de todos os voluntários, bem como os parâmetros no domínio do tempo, comparando os valores reais, estimados pelo modelo e calculados para o sinal real filtrado por um filtro passa-altas com frequência de corte 0,15 Hz são apresentadas no Anexo III.

5 – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

5.1 - Discussão

Na parte do trabalho referente à seção 3.3 , que foi a modelagem da ASR de indivíduos selecionados por ajuste empírico dos parâmetros do filtro passa-baixas (a frequência de corte e o ganho DC) e simulações para estes indivíduos, o modelo foi capaz de gerar os tacogramas com razoável proximidade dos tacogramas reais. Os parâmetros foram recuperados, por valores aproximados. Dados provenientes de outros trabalhos (ANGELONE & COULTER, 1964; HIRSCH & BISHOP, 1981; ROMPELMAN *et al*, 1982) sugerem que a função de transferência entre a respiração e a ASR comporta-se como um filtro passa-baixas. Isto justificaria a tentativa de modelagem utilizando-se este tipo de filtro. O modelo utilizado neste trabalho parece simular qualitativamente estas observações experimentais.

As partes do sinal de ASR correspondentes a outras modulações não respiratórias, como por exemplo, as flutuações de baixa frequência presentes nos tacogramas, não foram representadas, o que constitui uma limitação do modelo. Contudo, mesmo na ausência destas flutuações, bem como na presença de outros desvios do modelo proposto, tais como não linearidades ou comportamentos de ordem mais alta, os sinais puderam ser estimados.

Estes desvios podem ocorrer devido a alguns fatores, tais como taxas de amostragem diferentes ou baixas da função moduladora, o que é inerente à natureza do sinal da ASR, e a técnica de interpolação por *spline*, que pode produzir artefatos. Outra importante limitação do modelo é a escolha de um sinal senoidal puro para representar o sinal respiratório nas simulações, a título de simplificação. A onda senoidal pura,

obviamente, possui um conteúdo espectral muito mais pobre que sua contrapartida real. O uso de um sinal com espectro mais amplo poderia alterar a estimativa dos parâmetros ou mesmo causar efeitos indesejáveis, como *aliasing* devido à baixa taxa de amostragem do sinal de batimento cardíaco. Testar estas hipóteses, por exemplo, avaliando a sensibilidade a ruídos, parece ser uma tarefa para investigações futuras.

Não houve a preocupação dos sinais simulados estarem em fase com os sinais reais, uma vez que aqueles foram meras aproximações visuais destes. As simulações tiveram apenas o intuito de corroborar a hipótese do filtro passa-baixas para a função de transferência entre os sinais respiratórios e cardíacos.

Na parte do trabalho referente à seção 3.1, que consistiu na modelagem matemática dos sinais reais, o modelo foi capaz de recuperar, pelo menos parcialmente, a densidade espectral de potência na banda de frequência de interesse.

A comparação dos tacogramas mostrou que o modelo não foi capaz de recuperar as flutuações de base no sinal dos intervalos RR. Logo, é necessário acrescentar um dispositivo ao modelo que simule tais oscilações. Uma possível explicação para esta limitação poderia ser o uso de um período cardíaco médio único para todo o sinal. Esta limitação poderia ser contornada pelo uso de um período cardíaco médio variável, por exemplo, por uma média móvel do período cardíaco, o que constitui uma sugestão para futuras estimativas. Este tipo de avaliação já foi contemplado em trabalho anterior (BAILÓN *et al.*, 2011).

O uso de um filtro passa-baixas foi proposto como constituinte da função de transferência, particularmente em virtude de seus efeitos na fase do sinal respiratório. Esta filtragem passa-baixas teria sua contrapartida fisiológica nas interações anatômicas e fisiológicas entre o sistema respiratório e o cardiovascular. Assim, a frequência de corte e o ganho DC do filtro poderiam ser usados como parâmetros individuais.

Um ponto considerado crítico na modelagem foi o critério de escolha da frequência de corte do filtro passa-baixas. O critério escolhido inicialmente foi minimizar o erro quadrático entre a função moduladora real e a estimada, mas observou-se uma subestimativa dos parâmetros, tanto no domínio do tempo como no domínio da frequência. Então, optou-se por minimizar o erro após filtragem da função moduladora por um filtro passa-banda, usando a coerência espectral entre a função respiratória e a função moduladora como referência. A frequência de máxima coerência foi adotada como frequência central do filtro passa-banda, com limites de $\pm 10\%$. A escolha de outros valores para os limites deste filtro passa-banda poderiam levar a resultados diferentes.

O cálculo da frequência de corte e do ganho DC foi feito utilizando-se todo o segmento do sinal cardíaco e de vazão (5 minutos). Nas figuras 5.1 e 5.2 observamos o comportamento do modelo quando estes parâmetros são calculados em segmentos menores (cada sinal foi dividido em 5 trechos de 1 minuto).

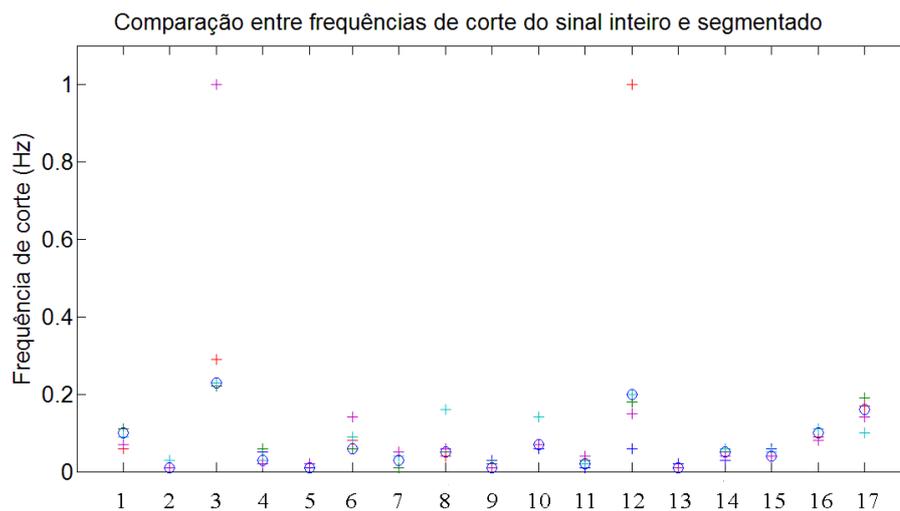


Figura 5.1. Comparação entre as frequências de corte calculadas com todo o segmento de 5 minutos (o) e com 5 trechos de 1 minuto (+) para os 17 voluntários.

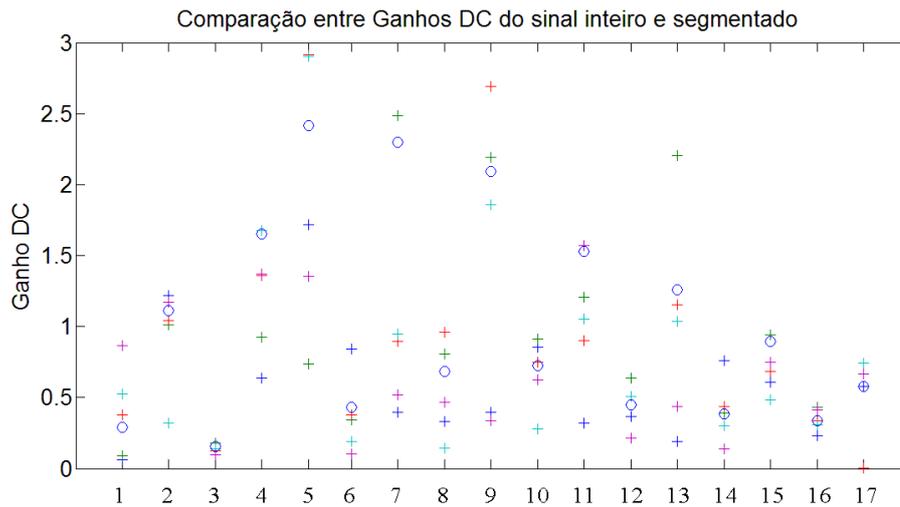


Figura 5.2. Comparação entre os ganhos calculados com todo o segmento de 5 minutos (o) e com 5 trechos de 1 minuto (+) para os 17 voluntários.

Foi observado que os resultados apresentam valores muito próximos na maioria dos casos para as frequências de corte, enquanto que para os ganhos DC a dispersão foi maior. Estas observações podem encontrar respaldo no fato de que as frequências de corte foram inicialmente calculadas buscando-se a minimização dos resíduos entre a $m(t)$ original e a estimada, calculando-se posteriormente o ganho por regressão linear.

Outros critérios objetivos de escolha poderiam ser utilizados, tais como a minimização da diferença entre o tacograma real e o estimado, em vez da função moduladora. Este critério também poderia levar a resultados quantitativamente diferentes.

Um modelo para a função de transferência entre o sinal respiratório e o sinal RR baseado em um filtro passa-baixas de 1^a ordem pode ser insuficiente para explicar a ASR. Portanto, o modelo deve ser aprimorado; possivelmente modelos de ordem mais alta, com não linearidades e outros elementos devam ser incluídos. A abordagem para a identificação da frequência de corte de $H(s)$ poderia ser substituída por outra técnica, como regressão linear, por exemplo.

Embora os gráficos comparativos entre as Densidades Espectrais de Potência tenham sido analisados visualmente, houve interesse na quantificação da capacidade de recuperação de frequência média do sinal real pelo modelo, na faixa de frequência de interesse (0,15 Hz – 0,5 Hz). Assim, foram calculadas as frequências médias para o sinal real e estimado, segundo a equação 5.1.

$$\bar{F} = \frac{\int_{0,15}^{0,5} f \cdot P(f) df}{\int_{0,15}^{0,5} P(f) df} \quad (5.1)$$

Onde \bar{F} é a frequência média, $P(f)$ é a densidade espectral de potência e f é a frequência.

Depois, foi estabelecida a relação $\frac{\bar{F}_{est}}{\bar{F}}$ (razão entre a frequência média do sinal estimado e do sinal real) e determinado o percentual do valor da frequência média do sinal real recuperado pelo modelo na banda de frequência de interesse (0,15 Hz – 0,5 Hz). A Tabela 5.1 mostra estes valores percentuais para todo o grupo de voluntários.

Tabela 5.1 – percentuais das frequências médias dos sinais dos 17 voluntários recuperados pelo modelo.

Voluntários	Percentual (%)	Voluntários	Percentual (%)	Voluntários	Percentual (%)
1	98,2	7	101,6	13	96,1
2	108,4	8	99,3	14	97,7
3	90,9	9	100,1	15	99,6
4	102,7	10	93,2	16	98,7
5	101,4	11	98,1	17	94,0
6	101,1	12	83,2		

Estes resultados apontam para uma boa capacidade do modelo de detectar as frequências médias dos voluntários, na banda de frequências de interesse.

Embora a análise da variabilidade cardíaca possa ser usada como índice preditivo de risco pós-IAM ou neuropatia diabética (TASK FORCE, 1996), os resultados estimados na modelagem parecem não ser apropriados para este tipo de

análise. Por exemplo, baseando-se no trabalho de BILCHICK e BERGER (2006), onde foi realizado acompanhamento de pacientes pós-infartados, por um período médio de 2,5 anos, e foi mostrado que pacientes com $SDNN < 50$ ms tinham mortalidade 5,3 vezes maior que aqueles com $SDNN > 100$ ms, pode-se estabelecer estes índices para os voluntários e comparar os resultados reais com os estimados. Observou-se que os voluntários 1 e 2 tiveram $SDNN < 50$ ms, enquanto os voluntários 4, 10, 12, 16 e 17 tiveram $SDNN > 100$ ms. Isto contrasta com os valores estimados, onde os voluntários 1, 2, 5, 9, 13 e 14 tiveram $SDNN < 50$ ms, enquanto apenas os voluntários 10, 12 e 17 tiveram $SDNN > 100$ ms, evidenciando uma subestimativa deste parâmetro pelo modelo. Esta subestimativa ocorreu em quase todos os parâmetros, para todos os voluntários, com exceção da $pNN50$, que apresentou elevação para alguns voluntários. Uma análise plausível seria que o modelo, enfatizando contribuições respiratórias, tornasse mais evidente a modulação parassimpática. Entretanto, esta conclusão não encontra respaldo em outros índices tais como o RMSSD ou o SDSD.

Deve-se atentar para o fato de que os fatores levados em consideração para o estabelecimento do modelo foram exclusivamente os relacionados ao processo respiratório. Outros fatores, tais como pressão arterial sanguínea, fatores hormonais e químicos, entre outros, não foram contemplados nesta modelagem. Portanto, seria de se esperar que o modelo não apresentasse todo o espectro da VFC, mas apenas aquela porção correlacionada com as variações respiratórias.

A filtragem passa- altas no sinal real foi realizada com o intuito de se estimar os parâmetros da VFC somente relacionados à faixa de frequência estimada pelo modelo, ou seja, à faixa de HF. Filtrou-se a função $m(t)$ com um passa-altas de 1^a ordem de frequência de corte 0,15 Hz, e através da técnica de IPFM os tempos de ocorrência dos batimentos cardíacos deste sinal filtrado puderam então ser calculados. Depois, foram

estimados os parâmetros no domínio do tempo, sendo então comparados aos parâmetros estimados pelo modelo.

Os resultados apontam para uma aproximação dos valores dos sinais filtrados com o passa-altas em relação aos valores dos sinais estimados pelo modelo.

Alguns voluntários apresentaram falha na detecção das ondas R, porém foram em pequena quantidade e os batimentos puderam ser interpostos. No voluntário 10, houve uma falha de detecção entre o 266^o e o 267^o batimentos (intervalo de 1,9395 s); no voluntário 12, entre o 126^o e o 127^o (1,7871 s), entre o 218^o e o 219^o (1,8184 s) e entre o 320^o e o 321^o (1,9082 s); e no voluntário 13, entre o 341^o e o 342^o (5,4297 s) e entre o 342^o e o 343^o (1,9922 s).

Os batimentos foram interpostos calculando-se o período cardíaco médio do sinal inteiro do voluntário (média das diferenças dos tempos de batimento, incluindo os intervalos anômalos) e dividindo-se o intervalo pelo período cardíaco médio, com arredondamento para o inteiro mais próximo. Este cálculo foi realizado para estabelecimento do número de batimentos a ser interposto naquele intervalo.

5.2 - Conclusão

Os resultados informam sobre a capacidade do modelo em simular parcialmente a ASR no intervalo de frequências de interesse. A função de transferência $H(s)$ pode ser estimada, bem como seus parâmetros G e f_c . O método utilizado para detecção dos parâmetros do filtro foi considerado satisfatório, porém outros métodos devem ser testados visando ao aprimoramento do modelo.

As estimativas do pNN50 sugerem que o modelo recupera melhor as influências parassimpáticas. Além disso, as estimativas das frequências médias apontam para a capacidade do modelo de recuperar o sinal de VFC dentro da faixa HF. Entretanto, embora tenha se comportado bem na faixa de frequências de interesse, o modelo não foi capaz de reproduzir as flutuações de base dos tacogramas. Uma proposta para correção seria o uso de um período cardíaco médio variável.

É necessário que novas análises sejam feitas a fim de que este modelo possa ser aprimorado. Uma proposta plausível seria usar filtros de ordem mais alta. A estimulação do filtro com um sinal de banda mais larga de frequências também poderia ser proposta como um meio de análise da resposta desta função de transferência.

O aprimoramento deste tipo de modelagem é necessário para que os parâmetros fornecidos possam ser utilizados como índices para categorização de indivíduos, como saudáveis e patológicos, por exemplo.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELONE, A., COULTER Jr, N.A., “Respiratory Sinus Arrhythmia: a Frequency Dependent Phenomenon”, **Journal of Applied Physiology**, v. 19, pp. 479 – 482, 1964.

ANREP, G. V., PASCUAL, W., ROSSLER, R., “Respiratory Variations of the Heart Rate. I – The Reflex Mechanism of the Respiratory Arrhythmia”, **Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences**, v. 119, n. 813, pp. 191-217, 1936.

ATTARODI, G., DABANLOO, N.J., ABBASVANDI, Z., HEMMATI, N., “A New IPFM Based Model For Artificial Generating of HRV with Random Input”, **International Journal of Computer Science Issues**, v. 10, n. 2, pp. 1 – 5, 2013.

AUBERT, A.E., SEPS, B., BECKERS, F., “Heart Rate Variability in Athletes”, **Sports Medicine**, v. 33, n. 12, pp. 889 – 919, 2003.

BAILÓN, R., LAOUINI, G., GRAO, C., ORINI, M., LAGUNA, P., MESTE, O., “The Integral Pulse Frequency Modulation Model With Time-Varying Threshold: Application to Heart Rate Variability Analysis During Exercise Stress Testing”, **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 58, n. 3, pp. 642 – 652, 2011.

BARBI, M., CHILLEMI, S., DI GARBO, A., BALOCCHI, R., MENICUCCI, D., “A Minimal Model for the Respiratory Sinus Arrhythmia”, **Biological Cybernetics**, v. 94, pp. 225 – 232, 2006.

BARBIERI, R., DI VIRGILIO, V., TRIEDMAN, J.K., BIANCHI, A.M., CERUTTI, S., SAUL, J.P., “Continuous Quantification of Respiratory and Baroreflex Control of Heart Rate: Use of Time-Variant Bivariate Spectral Analysis”, **Computers in Cardiology**, pp. 765 – 768, 1994.

BARBIERI, R., BIANCHI, A.M., TIEDMAN, J.K., MAINARDI, L.T., CERUTTI, S., SAUL, J.P., “Model Dependency of Multivariate Autoregressive Spectral Analysis”, **IEEE Engineering in Medicine and Biology**, pp. 74 – 85, 1997.

BARBOSA-FILHO, J., BARBOSA, P.R., CORDOVIL, I., “Modulação Autonômica do Coração na Hipertensão Arterial Sistêmica”, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 78, pp. 181 – 188, 2002.

BARBOSA, P.R., BARBOSA FILHO, J., MORAIS DE SÁ, C.A., “Influência da Idade, Sexo e Doença Coronária Sobre a Modulação Autonômica do Coração”, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 67, pp. 325 – 329, 1996.

BARUSCOTTI, M., BUCCHI, A., Di FRANCESCO, D., “Physiology and Pharmacology of the Cardiac Pacemaker (“Funny”) Current”, **Pharmacology & Therapeutics**, v. 107, pp. 59 – 79, 2005.

BAXTER, J.D., LEWICKI, J.A., GARDNER, D.G., “Atrial Natriuretic Peptide”,
Nature Biotechnology, v. 6, pp. 529 – 546, 1988.

BECKERS, F., RAMAEKERS, D., VAN CLEEMPUT, J., DROOGNÉ, W.,
VANHAECKE J., VAN DE WERF, F., AUBERT, A.E., “Association Between
Restoration of Autonomic Modulation in the Native Sinus Node and
Hemodynamic Improvement After Cardiac Transplantation”, **Transplantation**,
v. 73, n. 10, pp. 1614 – 1620, 2002.

BENCHIMOL-BARBOSA, P.R., BARBOSA FILHO, J., CORDOVIL, I., “Effect of
Oscillatory Breathing on the Variability of the RR Intervals and its Prognostic
Importance in Individuals With Left Ventricular Global Systolic Dysfunction”,
Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 80, n. 5; pp. 551 – 557, 2003.

BERNARDI, L., PORTA, C., GABUTTI, A., SPICUZZA, L., SLEIGHT, P.,
“Modulatory Effects of Respiration”, **Autonomic Neuroscience: Basic and
Clinical**, v. 90, pp. 47 – 56, 2001.

BERNTSON, G.G., BIGGER JR,J.T., ECKBERG, D.L., GROSSMAN, P.,
KAUFMANN, P.G., MALIK, N., NAGARAJA, H.N., PORGES, S.W., SAUL,
J.P., STONE, P.H., VAN DER MOLEN, M.W., “Heart Rate Variability: origins,
methods, and interpretive caveats”, **Psychophysiology**, v. 34, pp. 623 – 648,
1997.

BIGGER Jr, J.T., FLEISS, J.L., STEINMAN, R.C., ROLNITZKY, L.M., KLEIGER, R.E., ROTTMAN, J.N., “Frequency Domain Measures of Heart Rate Period Variability and Mortality After Myocardial Infarction”, **Circulation**, v. 85, pp. 164 – 171, 1992.

BILCHICK, K.C., BERGER, R.R., “Heart Rate Variability”, **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 17, pp. 691 – 694, 2006.

BROWN, S.J., MUNDEL, T., BROWN, J.A., “Cardiac Vagal Control and Respiratory Sinus Arrhythmia during Hypercapnia in Humans”, **Journal of Physiological Science**, v. 57, n. 6, pp. 337–342, 2007.

BURGER, A.J., CHARLAMB, M., SHERMAN, H.B., “Circadian Patterns of Heart Rate Variability in Normals, Chronic Stable Angina and Diabetes Mellitus”, **International Journal of Cardiology**, v. 71, pp. 41 – 48, 1999.

CARTER, G.C., KNAPP, C.H., NUTTALL, A.H., “Estimation of the Magnitude-Squared Coherence Function Via Overlapped Fast Fourier Transform Processing”, **IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics**, v. 21, n. 4, pp. 337 – 344, 1973.

CLOUTIER, M., THRALL, R.S., “Controle da Respiração”. In: Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A. (eds), **Fisiologia**, 5^a edição, Capítulo 29, Rio de Janeiro, Elsevier, 2004.

- CODISPOTI, M., SURCINELLI, P., BALDARO, B., “Watching Emotional Movies: Affective Reactions and Gender Differences”, **International Journal of Psychophysiology**, v. 69, pp. 90 – 95, 2008.
- COLEMAN, W.M., “On the Correlation of the Rate of Heart Beat, Breathing, Bodily Movement and Sensory Stimuli”, **Journal of Physiology**, v. 54, n. 4, pp. 213 – 217, 1920.
- COVELL, J.W., “Controles Cardiovasculares e Respostas Integradas”. In: West, J.B. (ed), **As Bases Fisiológicas da Prática Médica**, 11^a edição, Capítulo 16, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1989.
- CRYSTAL, G.J., SALEM, M.R., “The Bainbridge and the ‘Reverse’ Bainbridge Reflexes: History, Physiology, and Clinical Relevance”, **Anesthesia & Analgesia**, V. 114, pp. 520 – 532, 2012.
- DE BOER, R.W., KAREMAKER, J.M., STRACKEE, J., “Spectrum of a Series of Point Events, Generated by the Integral Pulse Frequency Modulation Model”, **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 23, pp. 138 – 142, 1985.
- 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, 2007.

DOUGHERTY, C.M., BURR, R.L., “Comparison of Heart Rate Variability in Survivors and Nonsurvivors of Sudden Cardiac Arrest”, **American Journal of Cardiology**, v. 70, pp. 441 – 448, 1992.

FERRI, R., CURZI-DASCALOVA, L., ARZIMANOGLU, A., BOURGEOIS, M., BEAUD, C., NUNES, M.L., ELIA, M., MUSUMECI, S.A., TRIPODI, M., “Heart Rate Variability During Sleep in Children With Partial Epilepsy”, **Journal of Sleep Research**, v. 11, n. 2, pp. 153 – 160, 2002.

GALLETLY, D.C., LARSEN, P.D., “Cardioventilatory Coupling During Anaesthesia”, **British Journal of Anaesthesia**, v. 79; pp. 35 – 40; 1997.

GALLETLY, D.C., LARSEN, P.D., “Inspiratory Timing During Anaesthesia: A Model of Cardioventilatory Coupling”, **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n. 6, pp. 777 – 788, 2001.

GIARDINO, N.D., GLENNY, R.B., BORSON, S., CHAN, L., “Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans”, **American Journal of Physiology – Heart Circ Physiol**, v. 284, pp. 1585 – 1591, 2003.

GOURINE, A.V., “On the Peripheral and Central Chemoreception and Control of Breathing: an Emerging Role of ATP”, **Journal of Physiology**, v. 568, n. 3, pp. 715 – 724, 2005.

GRANJA-FILHO, P.C., JANDRE, F.C., BEDA, A., GIANNELLA-NETO, A. “Effects of the Inspiratory to Expiratory Time Ratio on the Mean Pattern of the Respiratory Sinus Arrhythmia”, **Proceedings of the 5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations**, 2008.

GROSSMAN, P., TAYLOR, E.W., “Toward Understanding Respiratory Sinus Arrhythmia: Relations to Cardiac Vagal Tone, Evolution and Biobehavioral Functions”. **Biological Psychology**, v. 74, pp. 263 – 285, 2007.

GRUBER, J., DUTRA, S., EIDELMAN, P., JOHNSON, S., HARVEY, A.G., “Emotional and Physiological Responses to Normative and Idiographic Positive Stimuli in Bipolar Disorder”, **Journal of Affective Disorders**, v.133, pp. 437 – 442, 2011.

GUYTON, A.C., HALL, J.E., **Tratado de Fisiologia Médica**, 11^aed, Elsevier, 2006.

HAKUMÄKI, M.O.K., “Seventy Years of the Bainbridge Reflex”, **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 130, n. 2, pp. 177 – 185, 1987.

HENRY, R.A, LU, I.L., BEIGHTOL, L.A., ECKBERG, D.L., “Interactions Between CO₂ Chemoreflexes and Arterial Baroreflexes”, **American Journal of Physiology**, v. 274; n. 6/2, pp. 177 – 187, 1998.

HIRSCH, J. A., BISHOP, B., “Respiratory Sinus Arrhythmia in Humans: How Breathing Pattern Modulates Heart Rate”, **American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)**, v. 241, n. 4, pp. H620 – H629, 1981.

KARIM, N., HASAN, J.A., ALI, S.S., “Heart Rate Variability – A Review”, **Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 7, n. 1, pp 71 – 77, 2011.

LACHISH, M., STEIN, D., KAPLAN, Z., MATAR, M., FAIGIN, M., KORSUNSKI, I., COHEN, H., “Irreversibility of Cardiac Autonomic Dysfunction in Female Adolescents Diagnosed With Anorexia Nervosa After Short- and Long-Term Weight Gain”. **World Journal of Biological Psychiatry**, v. 10, n. 4, pp. 503 – 511, 2009.

LEVITZKY, M.G., CAIRO, J.M., HALL, S.M., **Introduction to Respiratory Care**, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990.

LEVY, M.N., “Regulação do Batimento Cardíaco”. In: Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A. (eds), **Fisiologia**, 5^a edição, Capítulo 17, Rio de Janeiro, Elsevier, 2004.

LIVINGSTON, R.B., “Mecanismo de Controle Visceral”. In: West, J.B. (ed), **As Bases Fisiológicas da Prática Médica**, 11^a edição, Capítulo 69, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1989.

LOPES, P.F.F., OLIVEIRA, M.I.B., ANDRÉ, S.M.S., NASCIMENTO, D.L.A., SILVA, C.S.S., REBOUÇAS, G.M., FELIPE, T.R., ALBUQUERQUE FILHO, N.J.B., MEDEIROS, H.J., “Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca”, **Revista Neurociências**, v. 21, n. 4, pp 600 – 603, 2013.

LOPES, T., BEDA, A, GRANJA, P., JANDRE, F.C., GIANNELLA-NETO, A., “Does Respiratory Sinus Arrhythmia Imply Privileged Locations for the Occurrence of the Heartbeats Within the Respiratory Cycle?”, **Proceedings of the 5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations**, 2008.

MAKRIDAKIS, S., “A Survey of Time Series”, **International Statistical Review**, v. 44, n. 1, pp. 29 – 70, 1976.

MARTINS, A.B., TUFIK, S., MOURA, S.M.G.P.T., “Síndrome da Apnéia-Hipopnéia Obstrutiva do Sono. Fisiopatologia”, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 3, n. 1, pp. 93 – 100, 2007.

MATEO, J., LAGUNA, P., “Improved Heart Rate Variability Signal Analysis from the Beat Occurrence Times according to the IPFM Model”, **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 47, n. 8, pp. 985 – 996, 2000.

NAGEL, J.H., TKACZ, E.J., REDDY, S.P., “Continuous Representation of Unevenly Sampled Signals – an Application to the Analysis of Heart Rate Variability”,

Biomedical Engineering: Applications, Basis & Communication, v. 6, pp. 869 – 877, 1994.

OKAYA, E., GURSOY, E., DEMIR, A., ERENBERK, U., SOGUT, A., DUNDARUZ, M.R., “Autonomic Nervous System Dysfunction and Their Relationship With Disease Severity in Children With Atopic Asthma”. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 183, pp. 206 – 210, 2012.

OREM, J., KUBIN, L., “Respiratory Physiology: Central Neural Control”. In: Kriger, M.H., Roth, J. and Dement, W.C. (Eds), **Principles and Practice of Sleep Medicine**, 4th Ed, Elsevier, pp. 213 – 223, 2005.

OVEIS, C., GRUBER, J., HAIDT, J., COHEN, A.B., SHIOTA, M.N., KELTNER, D., “Resting Respiratory Sinus Arrhythmia is Associated With Tonic Positive Emotionality”, **Emotion**, v. 9, n. 2, pp. 265 – 270, 2009.

PINO, A. V., KAGAMI, L. T., JANDRE, F. C., GIANNELLA-NETO, A., 2004, "DAS - um Programa de Aquisição e Processamento de Sinais para Engenharia Pulmonar", In: **Proceedings of the III Congresso Latino Americano de Engenharia Biomédica**, pp. 765-768.

POIRIER, P., HERNANDEZ, T.L., WEIL, K.M., SHEPARD, T.J., ECKEL, R.H., “Impact of Diet-Induced Weight Loss on the Cardiac Autonomic Nervous System in Severe Obesity”, **Obesity Research**, v. 11, n. 9, pp. 1040 – 1047, 2003.

RAJIV, K.S., YATAN, P.S.B., RAJESH, S., DEEPAK, K.K., MANJU, M., “Heart Rate Variability Study of Childhood Anxiety Disorders”, **Journal of Cardiovascular Disease Research**, v. 2, n. 2, pp. 115 – 122, 2011.

RASIA-FILHO, A.A., LONDERO, R., ACHAVAL, M., “On Some Functional Activities of the Amygdala: an Overview”, **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 25, pp. 14 – 23, 2000.

RENTERO, N., CIVIDJIAN, A., TREVAKS, D., PEQUIGNOT, J.M., QUINTIN, L., McALLEN, R.M., “Activity Patterns of Cardiac Vagal Motoneurons in Rat Nucleus Ambiguus”. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative & Comparative Physiology**, v. 283, n. 6, pp. 1327 – 1334, 2002.

ROMPELMAN, O., SNIJDERS, J.B.I.M., VAN SPRONSEN, C.J., “The Measurement of Heart Rate Variability Spectra with the Help of a Personal Computer”, **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. BME-29, n. 7, pp. 503 – 510, 1982.

SIEGEL, A., SAPRU, H.N., **Essential Neuroscience**, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

STEIN, P.K., BOSNER, M.S., KLEIGER, R.E., CONGER, B.M., “Heart Rate Variability: a Measure of Cardiac Autonomic Tone”. **American Heart Journal**, v. 127, pp. 1376 – 1381, 1994.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, "Heart Rate Variability – Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use", **European Heart Journal**, v. 17, pp. 354 – 381, 1996.

TEICH, M.C., LOWEN, S.B., JOST, B.M., VIBE-RHEYMER, K., HENEGHAN, C., "Heart rate variability: measures and models", **ArXiv preprint physics/0008016**, 2000.

THURASINGHAM, R.A., "Preprocessing RR Interval Time Series for Heart Rate Variability Analysis and Estimates of Standard Deviation of RR Intervals", **Computer Methods & Programs in Biomedicine**, v. 83, n. 1, pp. 78 – 82, 2006.

VALIPOUR, A., SCHNEIDER, F., KÖSSLER, W., SALIBA, S., BURGHUBER, O.C., "Heart Rate Variability and Spontaneous Baroreflex Sequences in Supine Healthy Volunteers Subjected to Nasal Positive Airway Pressure", **Journal of Applied Physiology**, v. 99, pp. 2137 – 2143, 2005.

VANDERLEI, L.C.M., PASTRE, C.M., HOSHI, R.A., CARVALHO, T.D., GODOY, M.F., "Noções Básicas de Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua Aplicabilidade Clínica". **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, pp. 205 – 217, 2009.

ANEXO I

Listagem do programa de simulação e recuperação de parâmetros em WinPython 2.7.5, usando o módulo DOPRI5 ODE do pacote Scipy, processado em ambiente Windows 7 © (Microsoft, USA), de acordo com a simulação S3.

```
From scipy.integrate import ode,cumtrapz
fromscipy.interpolate import interpolate

def derivatives(t,states):
    dm = (G * F - states[0]) / Tresp
    dI = (1.0 + states[0]) / Taum
    return [dm,dI]

I = 0.0
m = 0.0
Taum = 60.0/60.0 # Selected values: [1 s]
Presp=60.0/13.3 # Selected values: [4.5 s]
A=0.5*2.0*pi/Presp/2.0 # Tidal volume = 0.5
G = 2.0 # Selected values: [2.0]
Tresp = 1/0.2 # Selected values: [5.0]
t0 = 0
t1 = 60.0
dt = 1.0/1000.0
states0=[m,I]

r = ode(derivatives).set_integrator('dopri5')
r.set_initial_value(states0, t0)
Mstates=zeros((1+int((t1-t0)/dt),len(states0)))
Flow=zeros((1+int((t1-t0)/dt)))
Vtime=zeros((1+int((t1-t0)/dt)))
tbat = array([0.0])
i=0
whiler.successful() and r.t < t1:
    F=A*sin(r.t*2.0*pi/Presp)
    Flow[i]=F
    Mstates[I,:]=r.y
    Vtime[i]=r.t

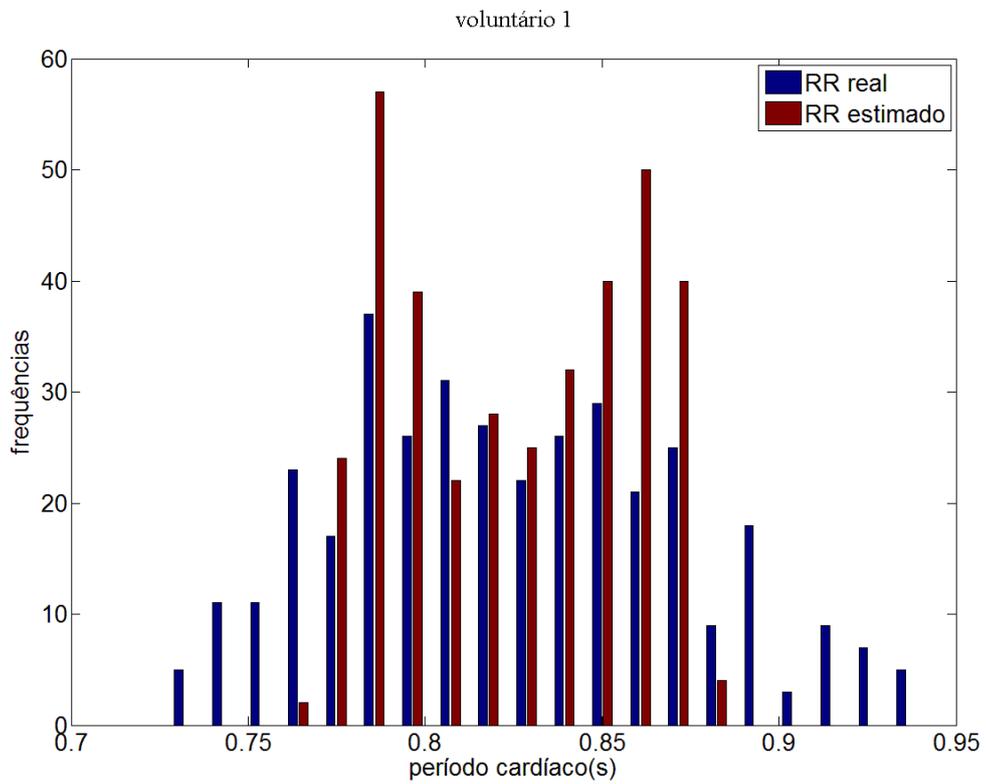
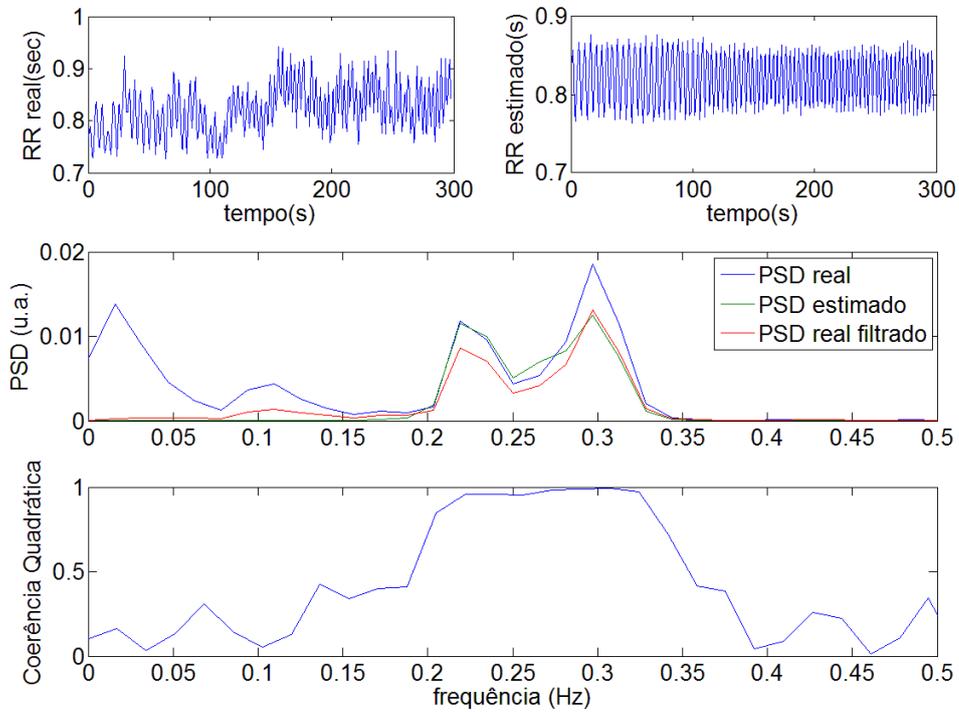
r.integrate(r.t+dt)
if r.y[1]>=1.0:
    r.set_initial_value([r.y[0],0.0],t=r.t)
    tbat=hstack((tbat,[r.t]))
    i=i+1

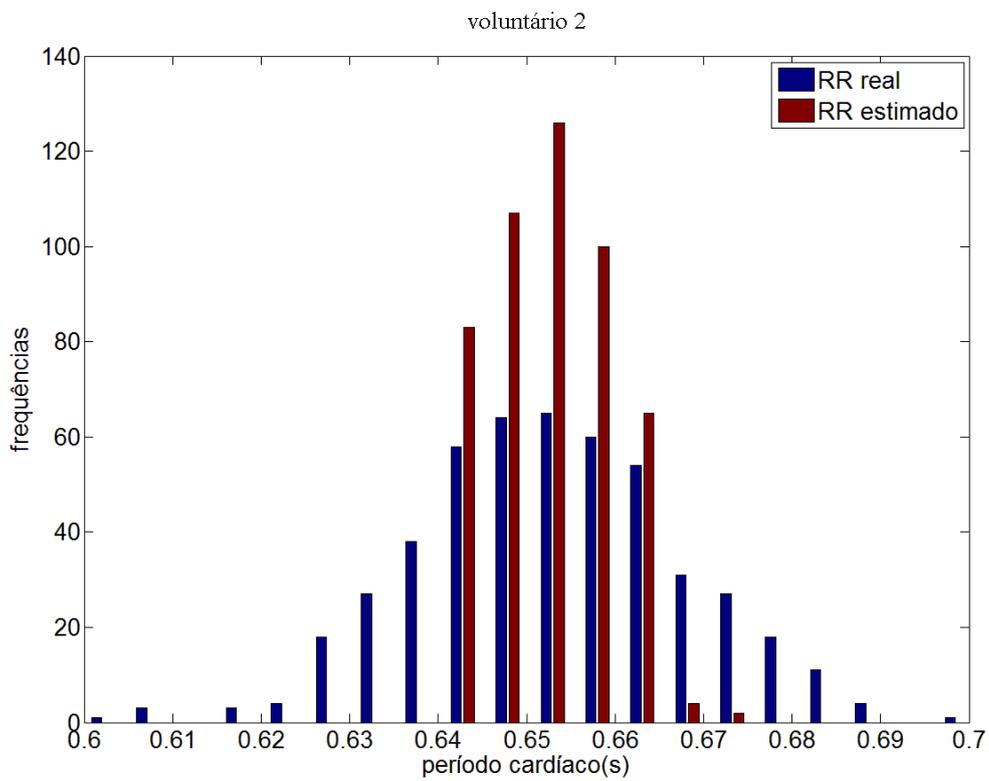
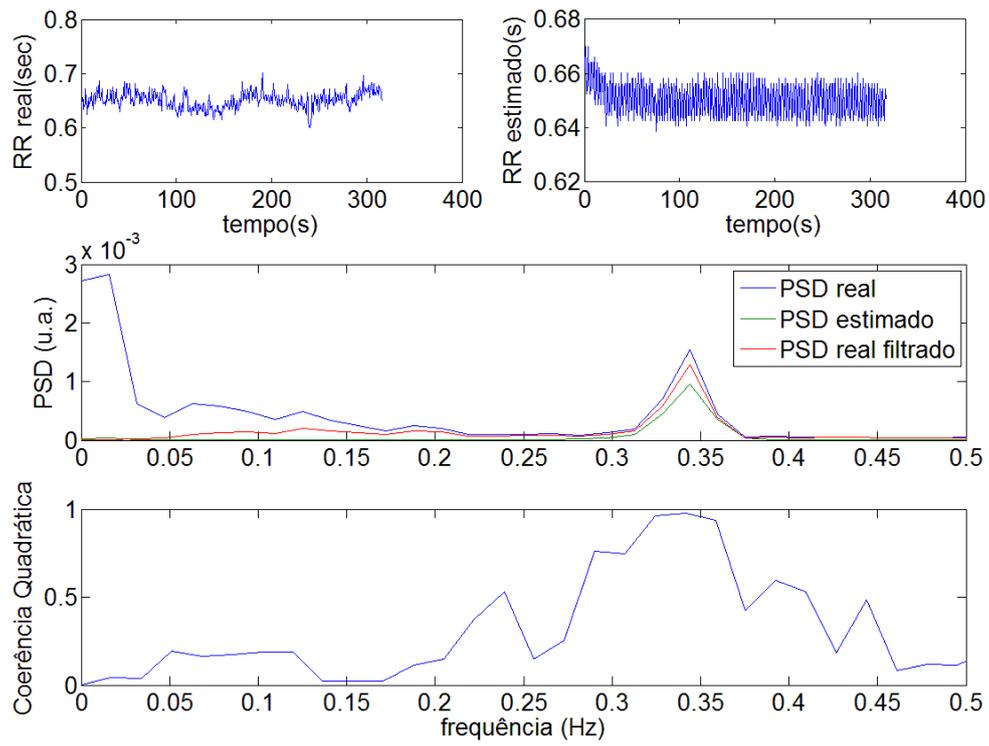
q=find(tbat>t1/2.0)
tbat=tbat[q]
q=find((Vtime>=tbat[0]) * (Vtime<=tbat[-1]))
Vtime=Vtime[q]
Vtime=Vtime-Vtime[0]
Flow=Flow[q]
tbat=tbat-tbat[0]
Tm=(tbat[-1]-tbat[0])/(len(tbat)-1)
k=73rrange(0,len(tbat))
Vol=cumtrapz(Flow,axis=0,initial=0.0)*dt
S=interpolate.splmake(tbat,k*Tm-tbat,order=3)
Im=interpolate.spleval(S,Vtime,deriv=0)
m=interpolate.spleval(S,Vtime,deriv=1)
M=vstack((Vol,Im,ones(shape(Im))))
B=reshape(m,(len(m),1))
l=len(m)
M=M[int(l/10):,:]
B=B[int(l/10):]

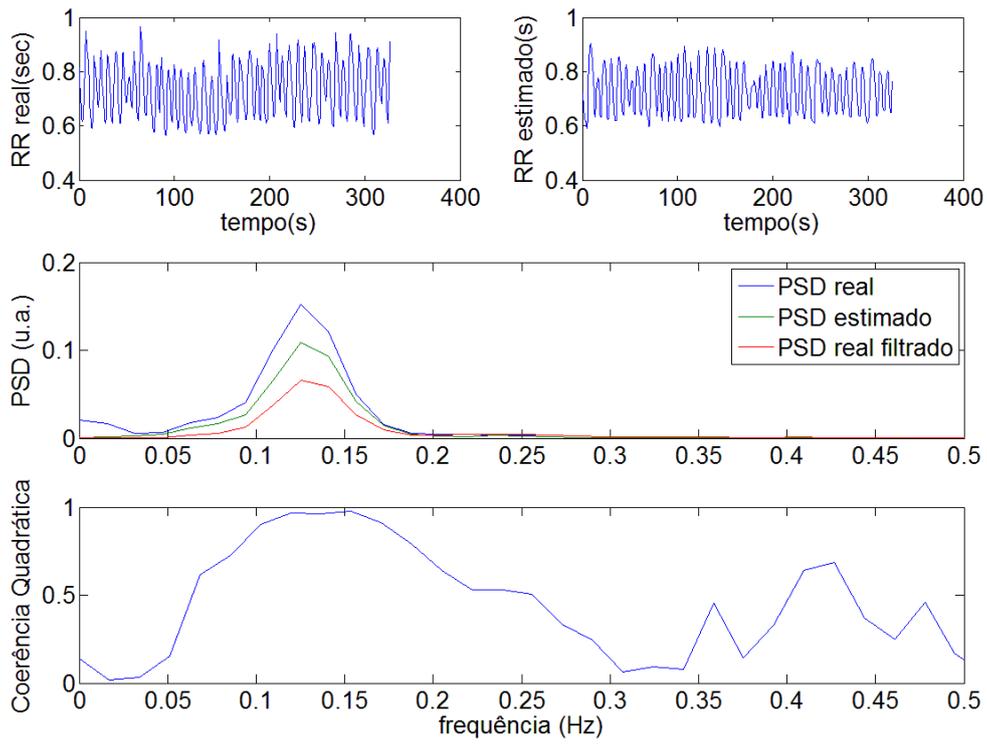
pars=inv(M.T.dot(M)).dot(M.T.dot(B))

print'Simulated: G=' +format(G, '.3f')+\
'; Tau=' +format(Tresp, '.3f')
print'Estimates: G=' +format(float(pars[0]/-
pars[1]), '.3f')+\
'; Tau=' +format(float(1.0/-pars[1]), '.3f')
```

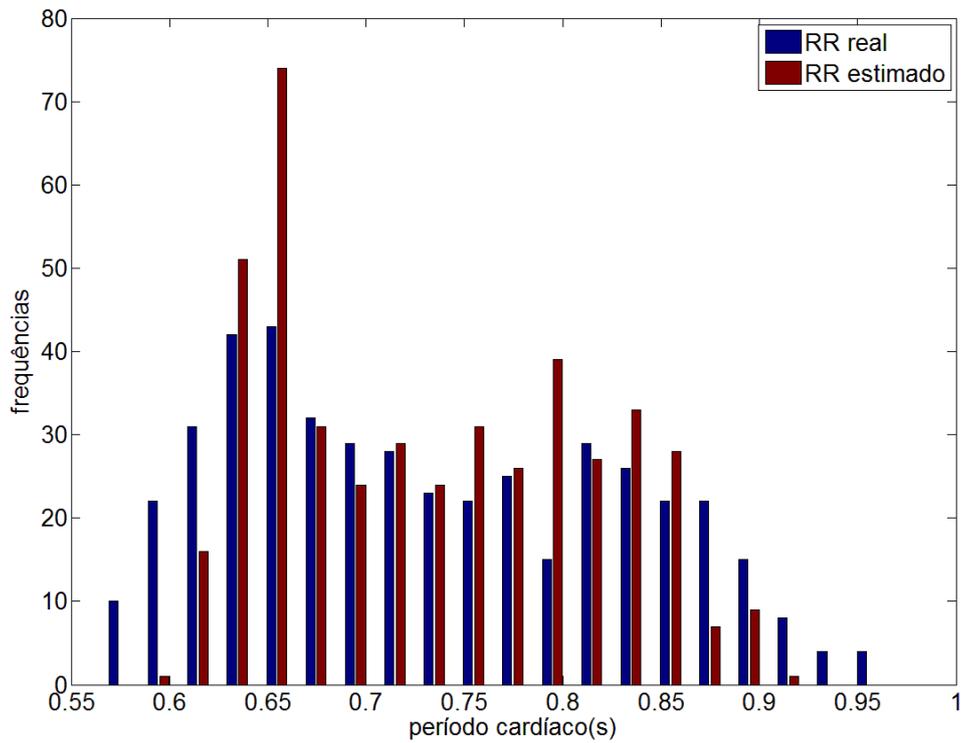
ANEXO II - Gráficos de todos os voluntários: tacogramas real e estimado; PSD real, estimado e real filtrado (passa-altas em 0,15 Hz); coerência quadrática entre $\hat{v}(t)$ e $m(t)$; Histogramas.

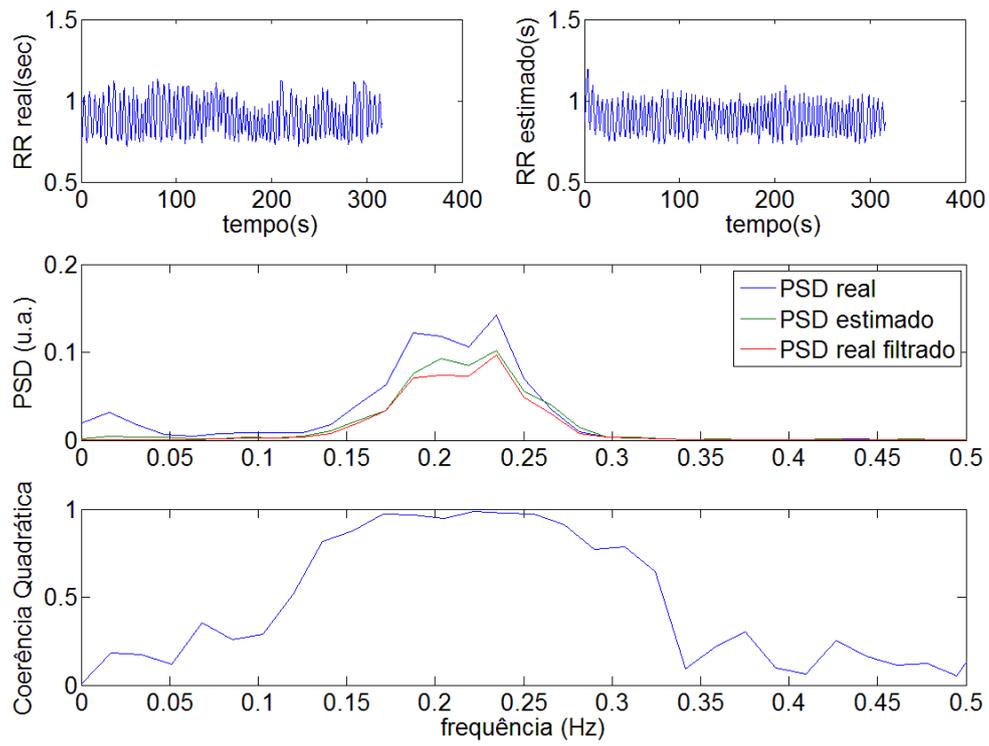




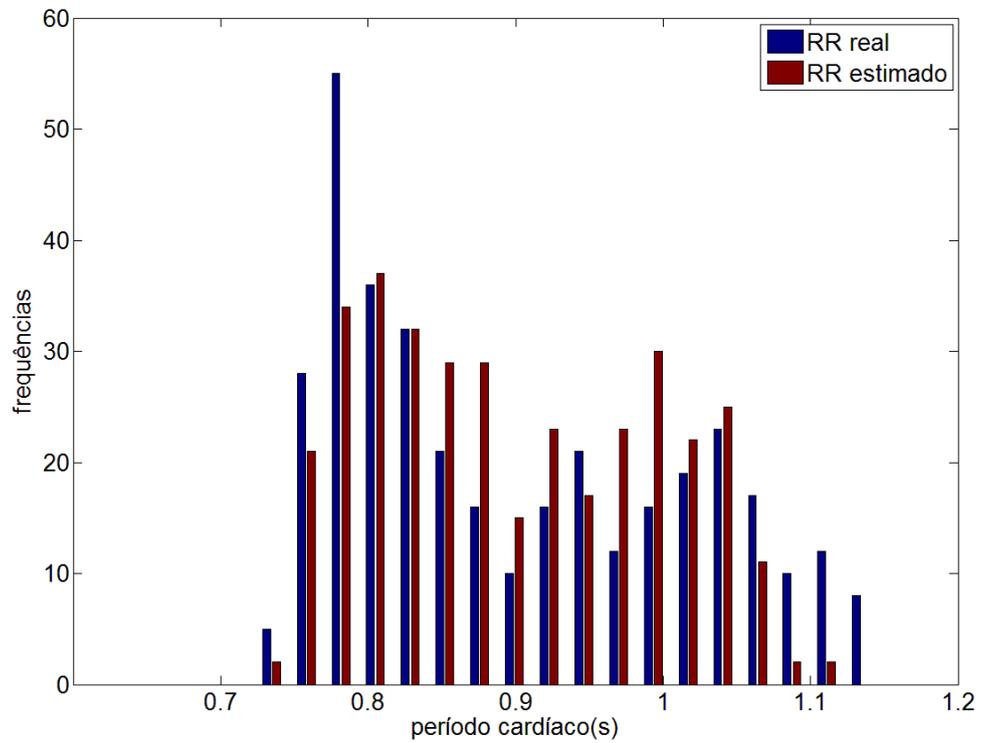


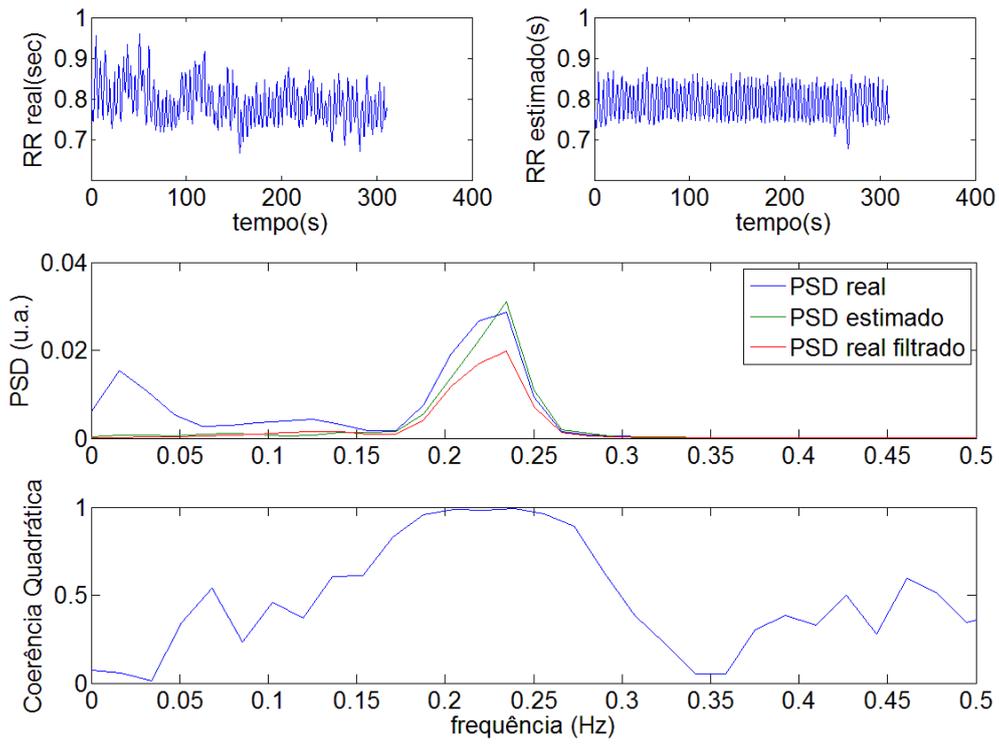
voluntário 3



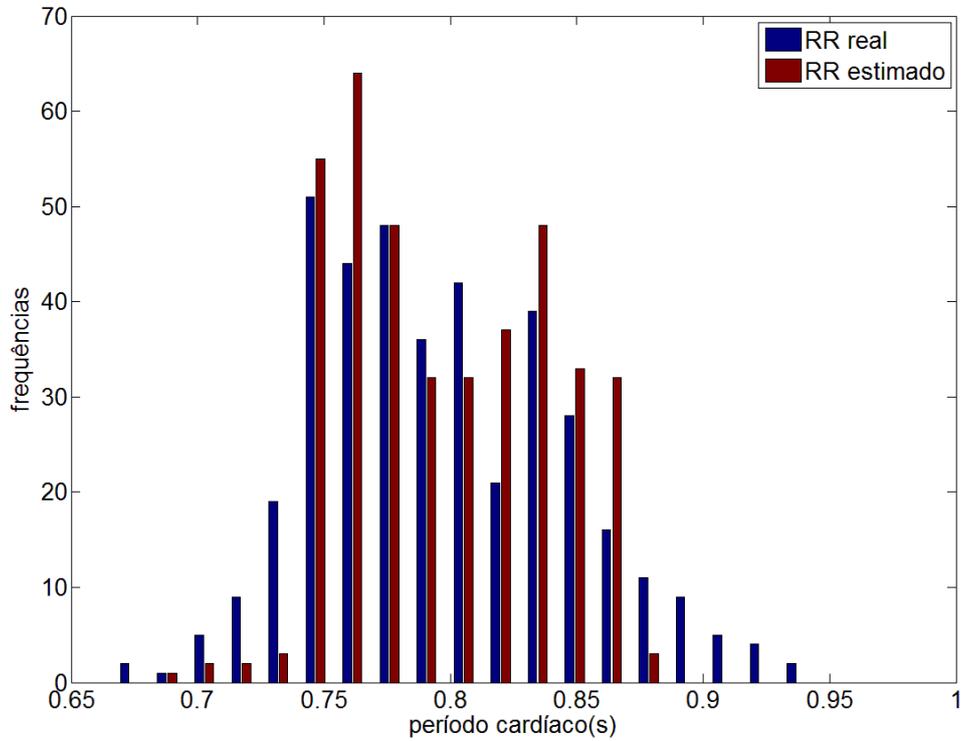


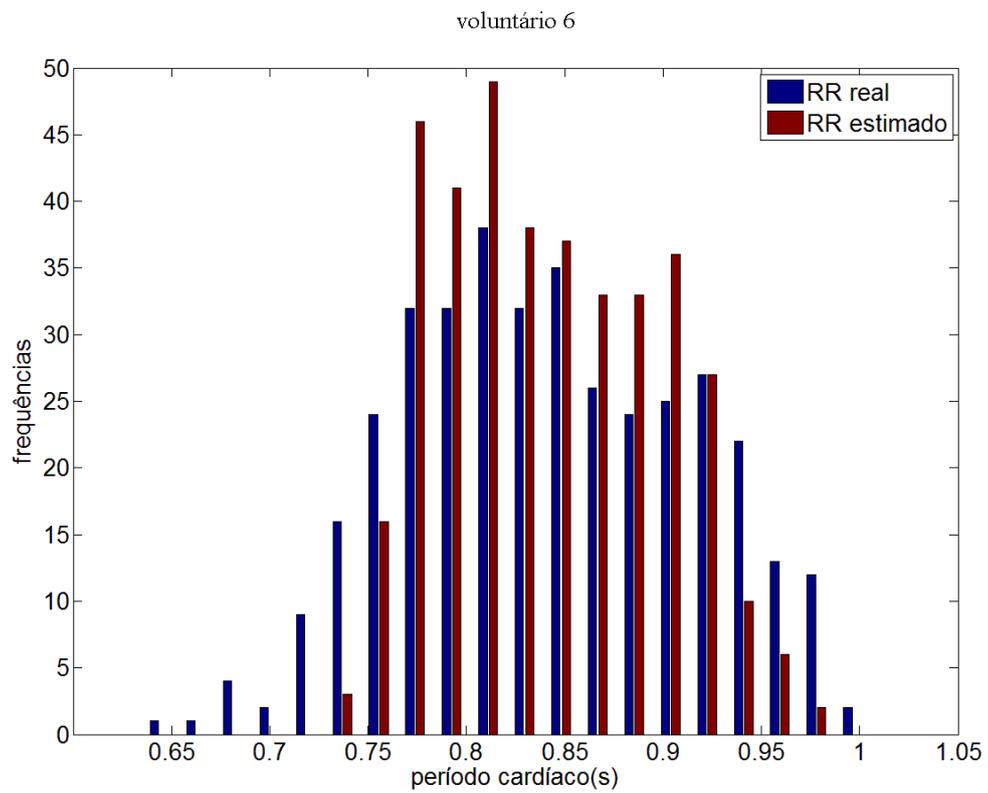
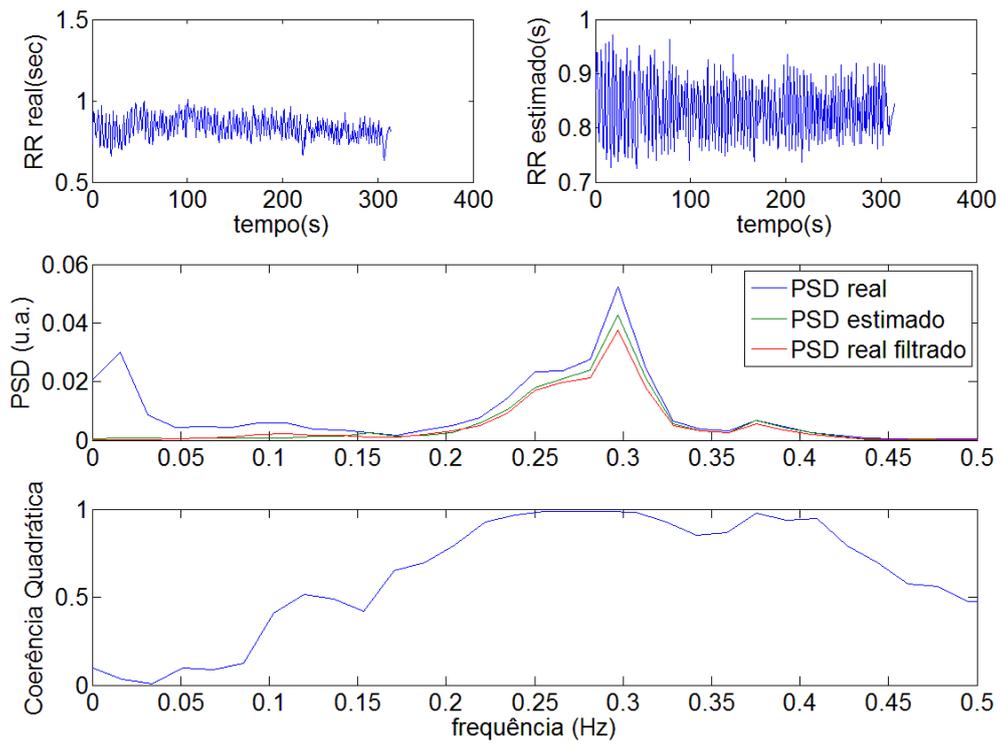
voluntário 4

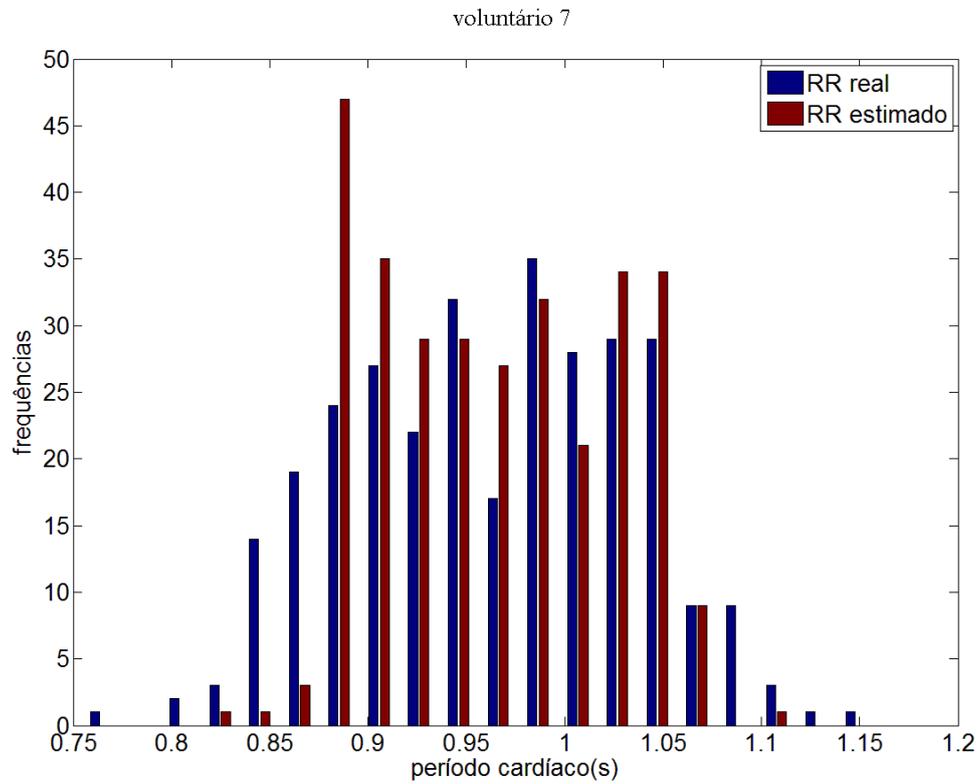
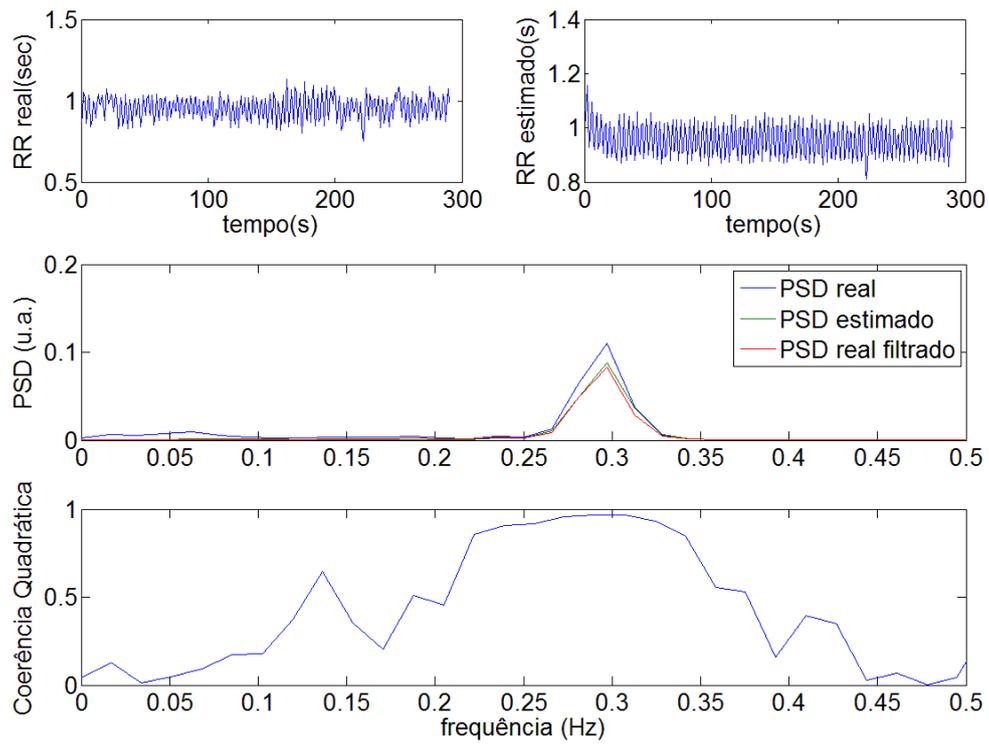


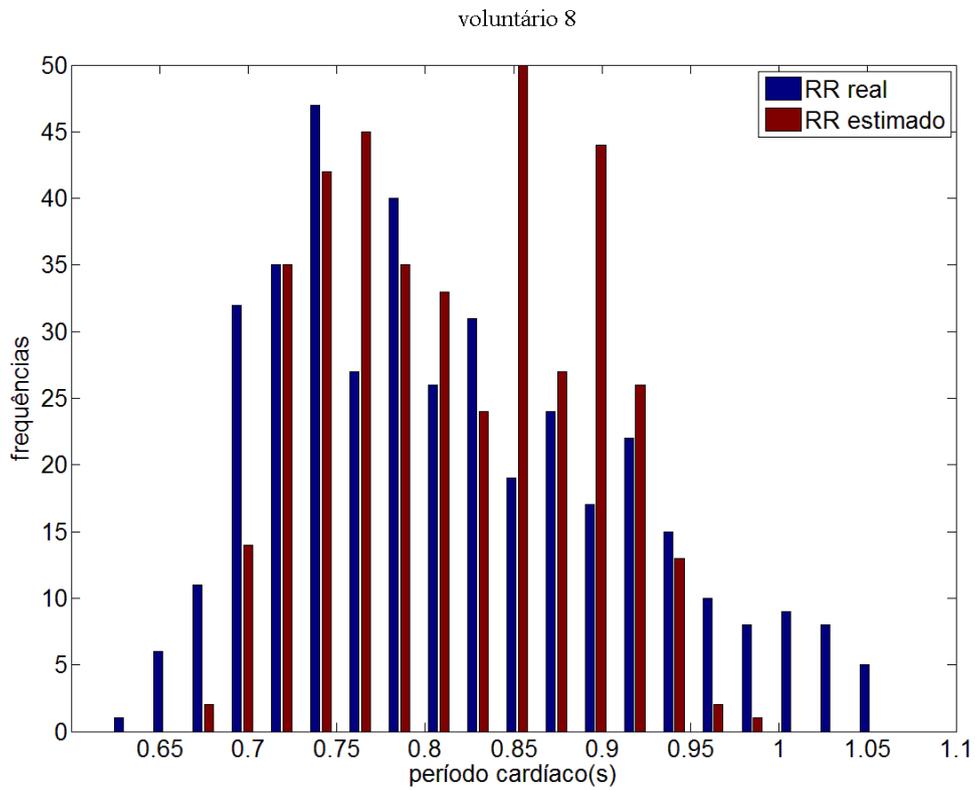
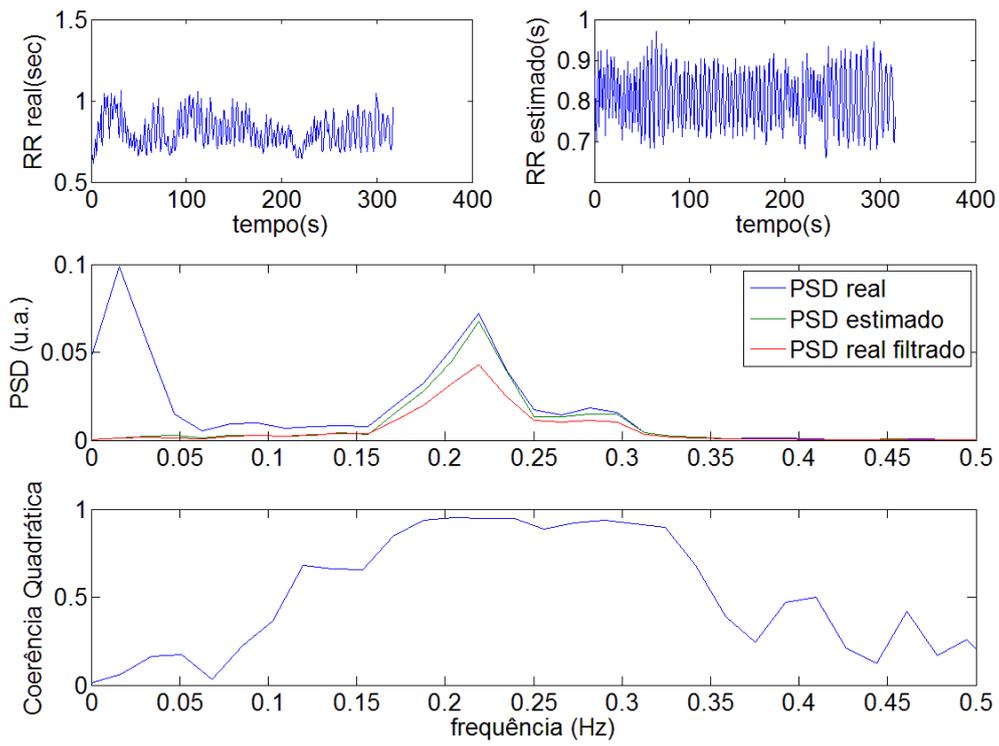


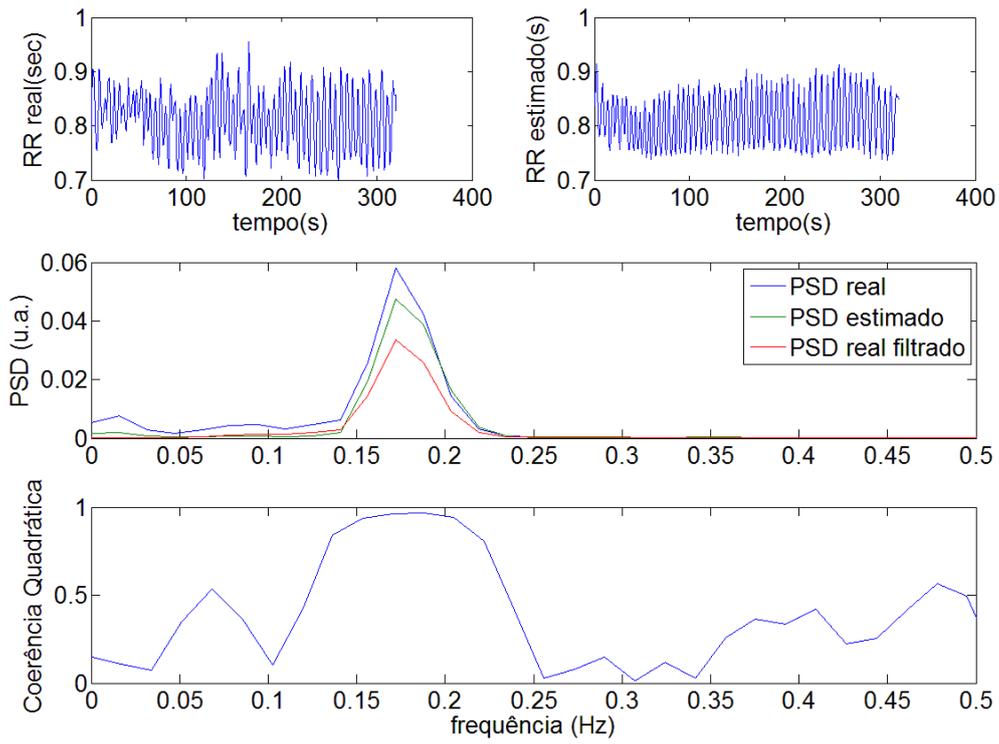
voluntário 5



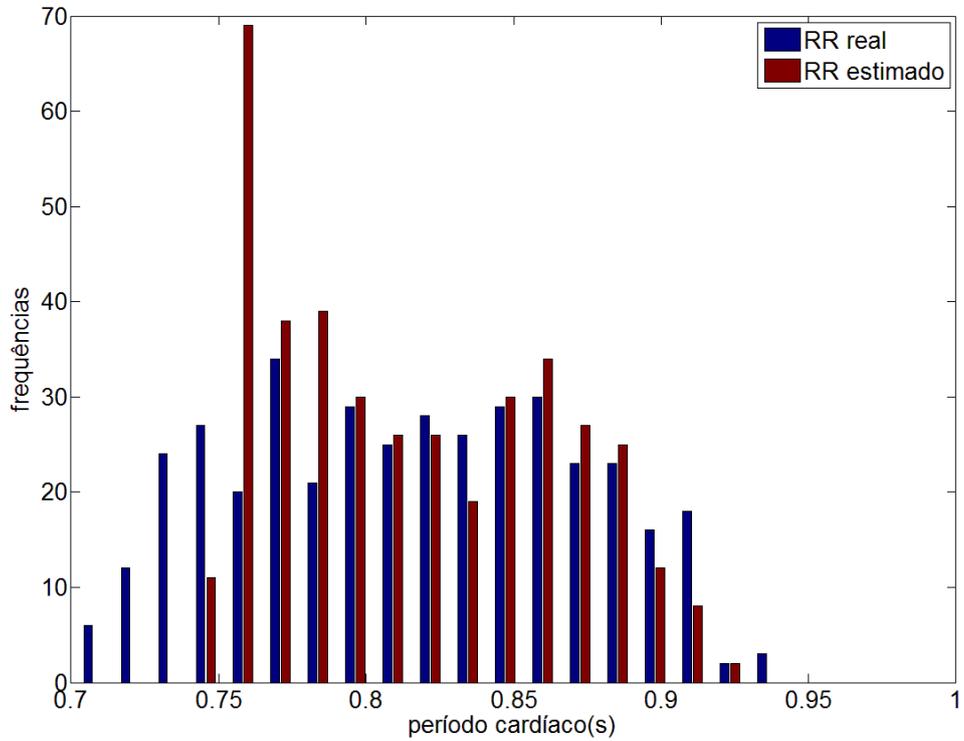


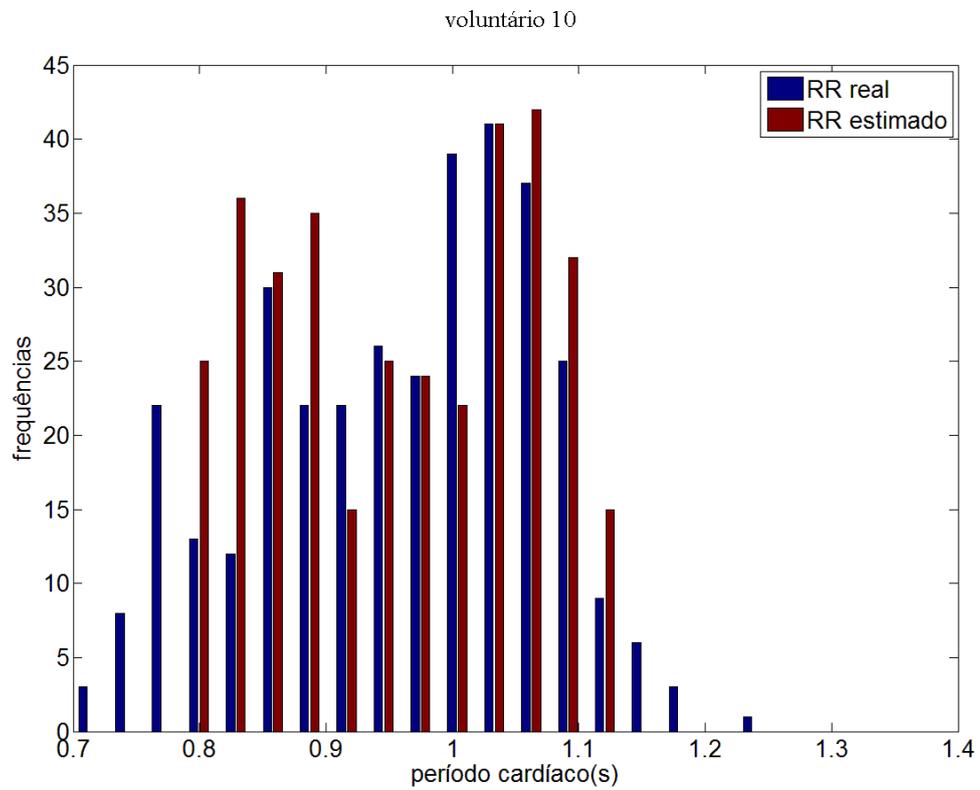
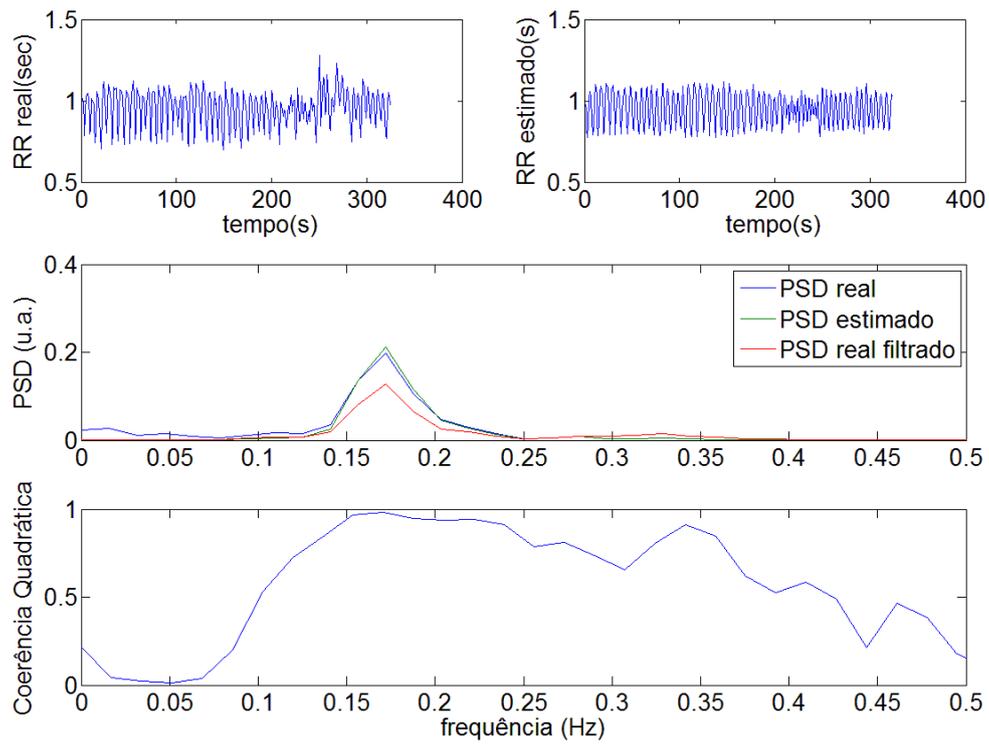


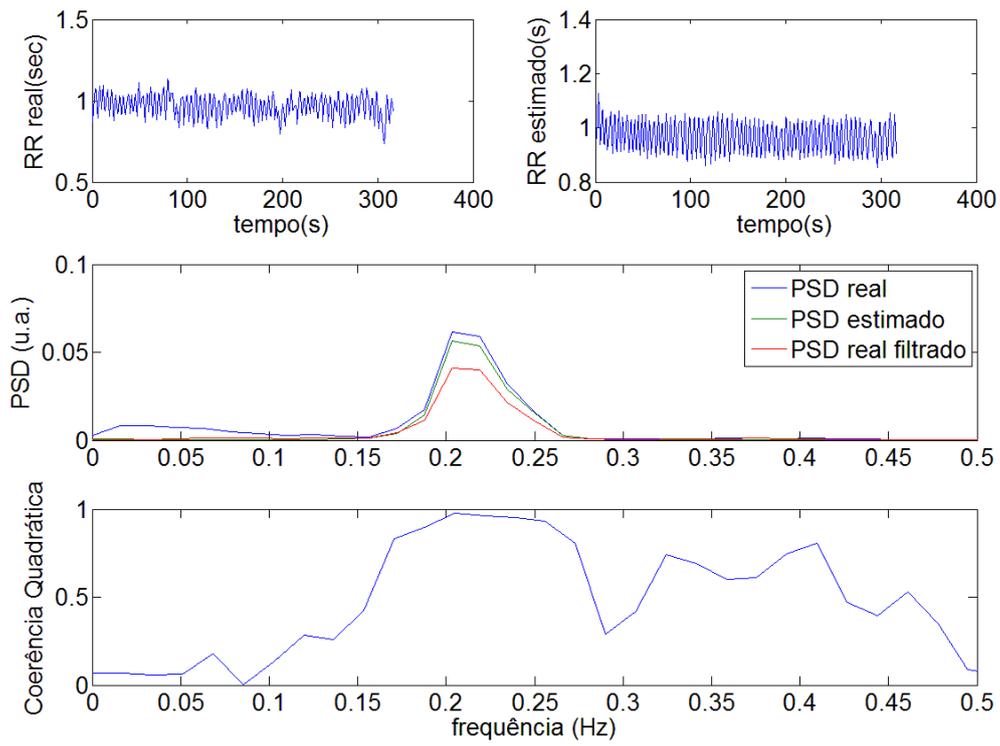




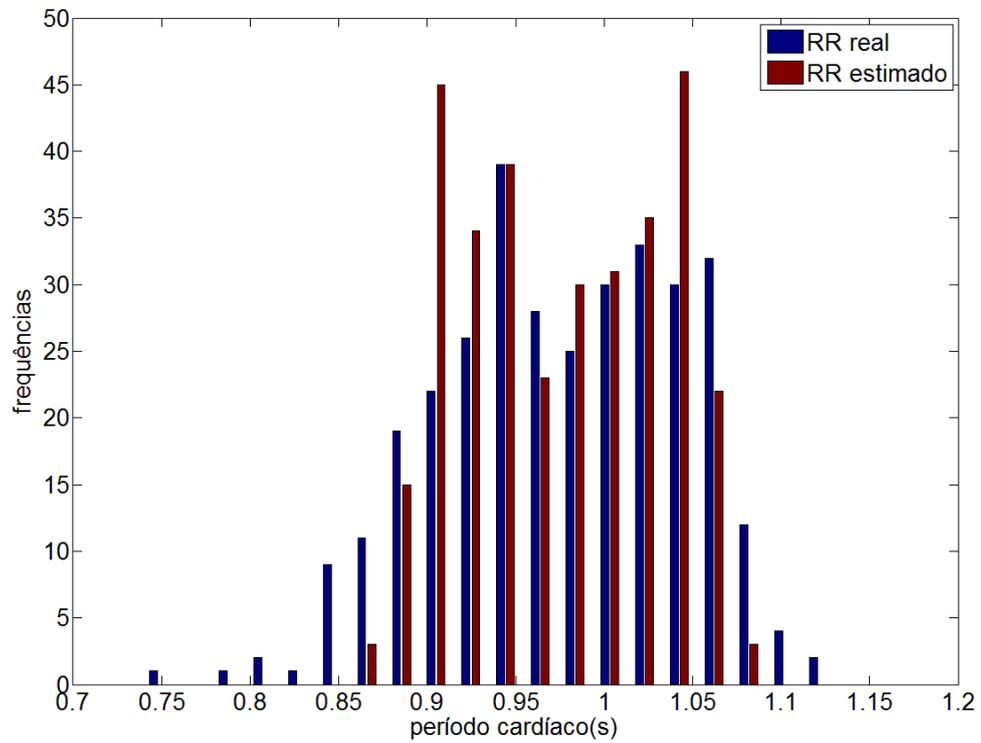
voluntário 9

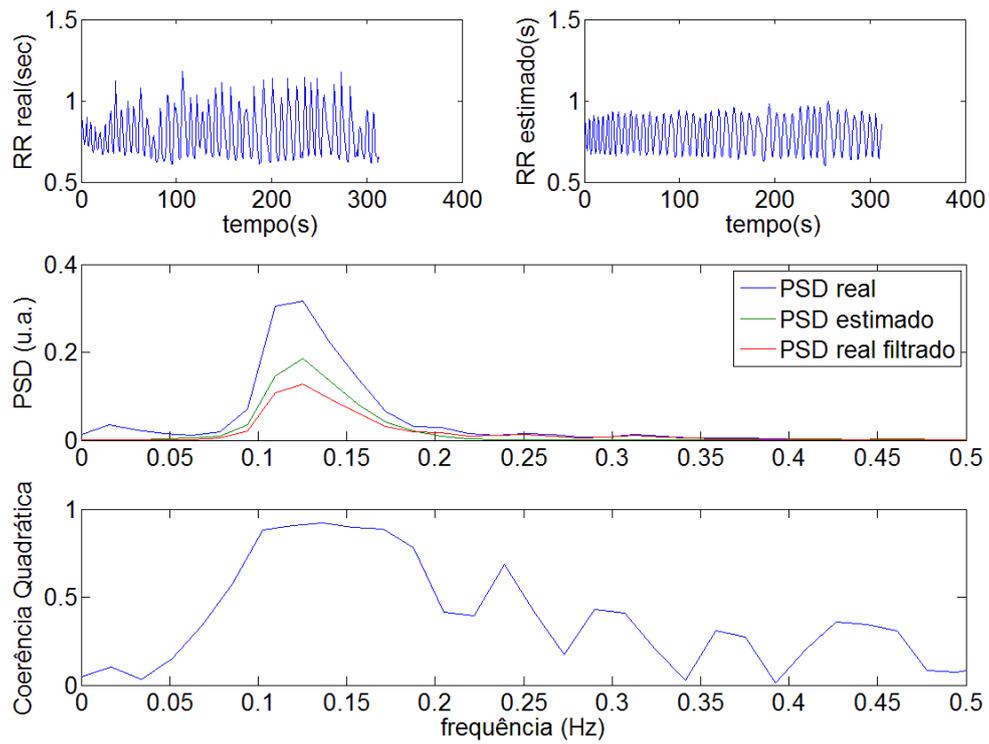




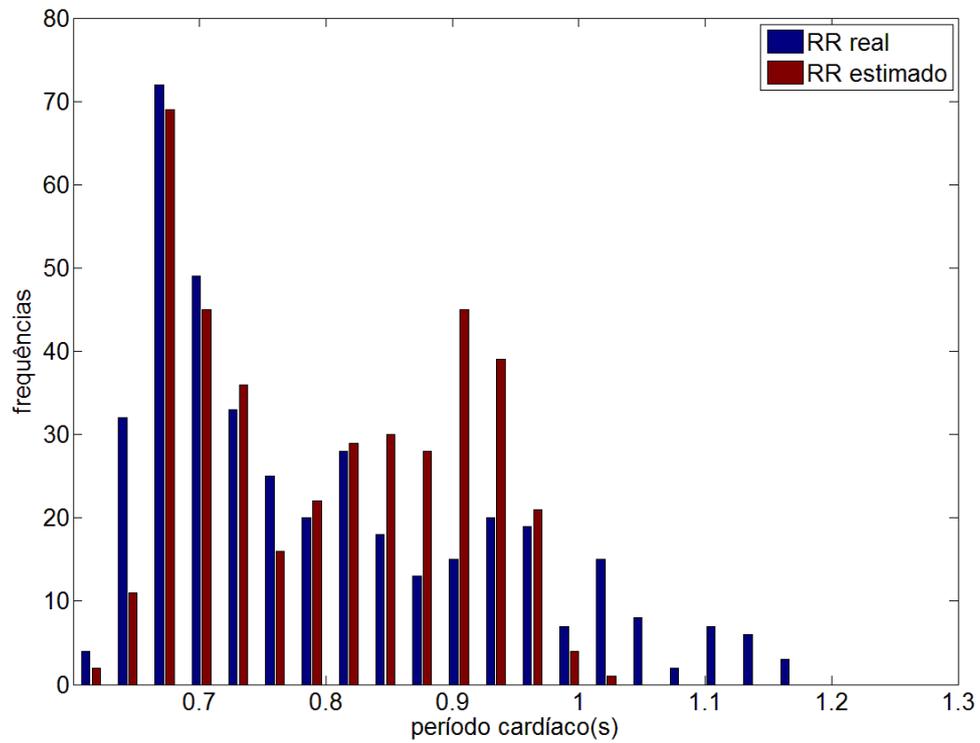


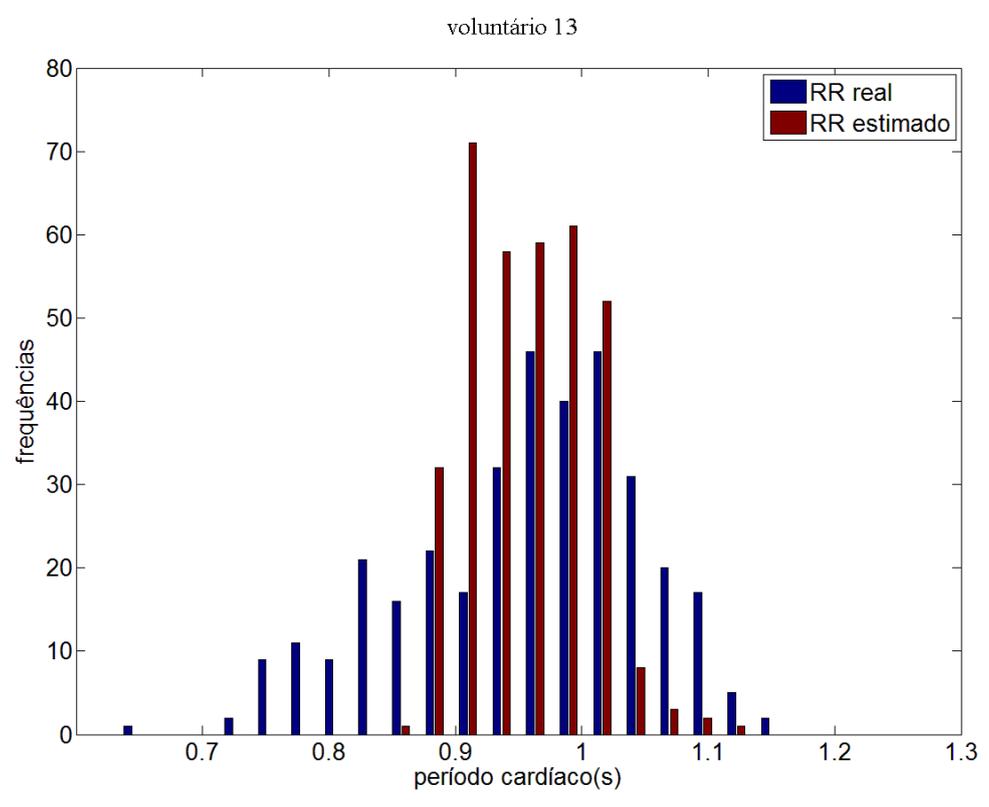
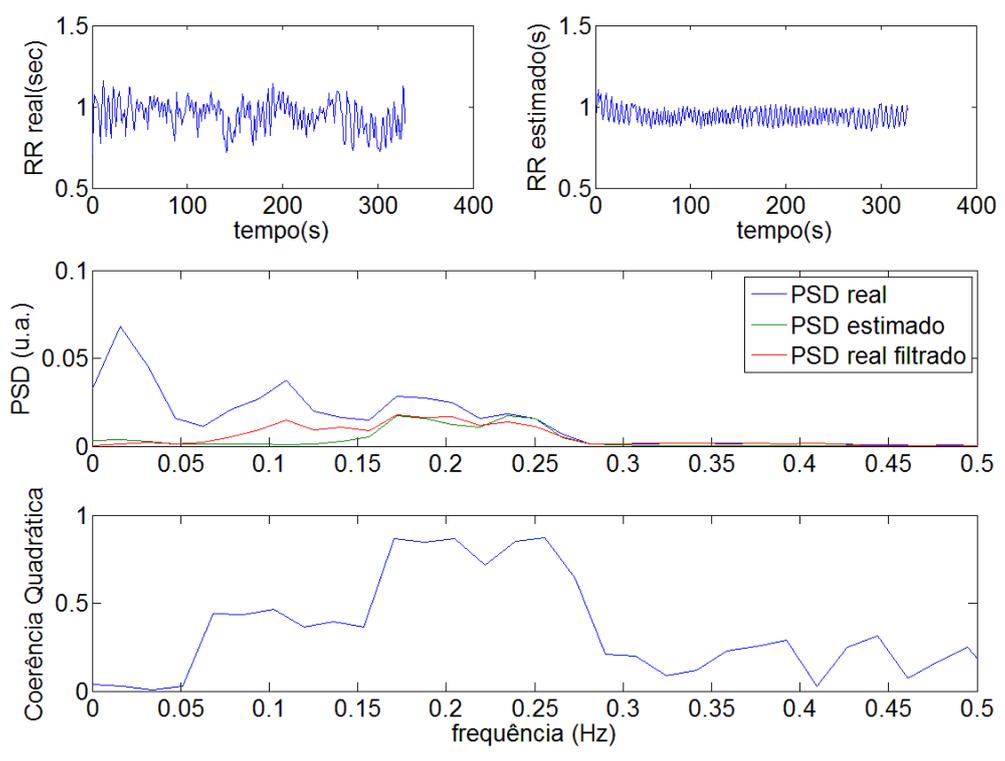
voluntário 11

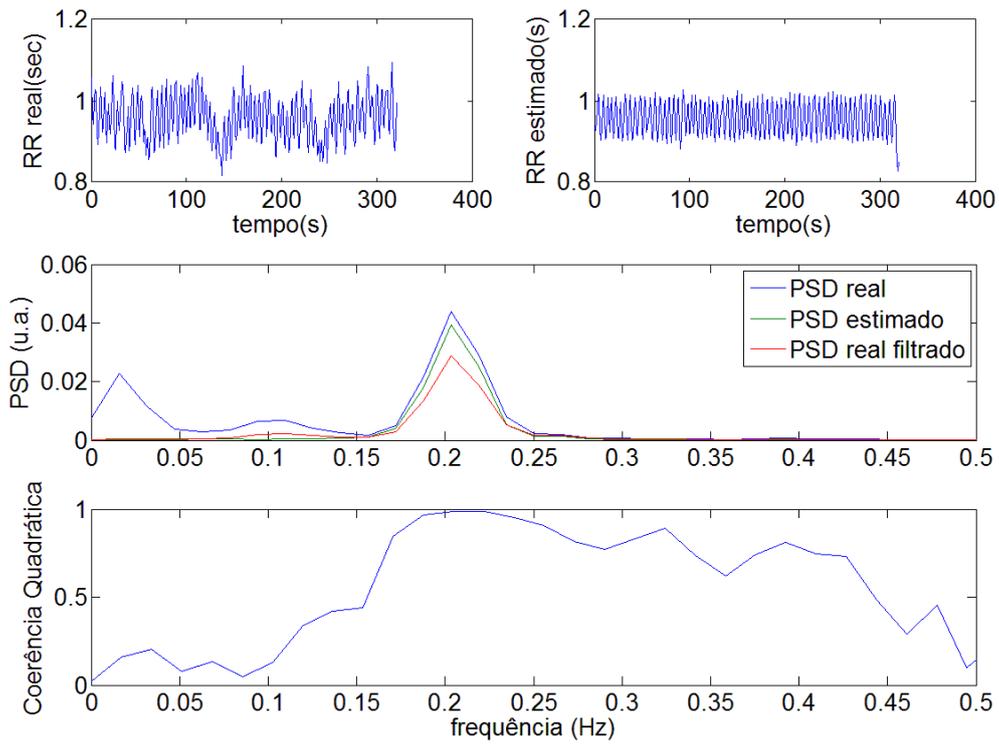




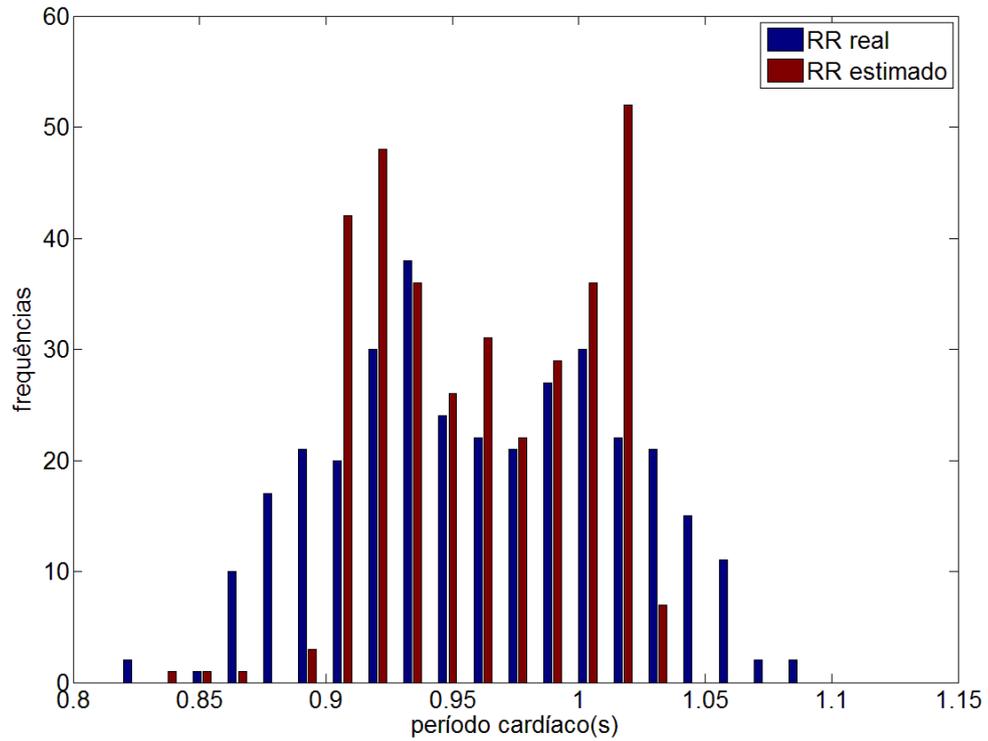
voluntário 12

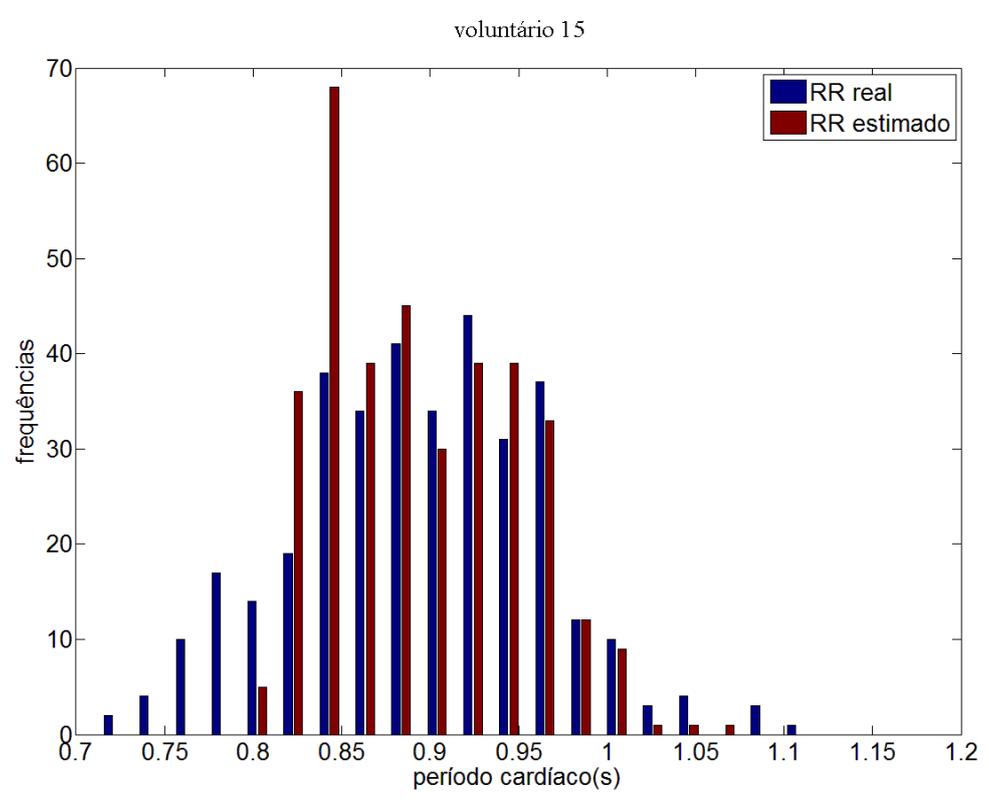
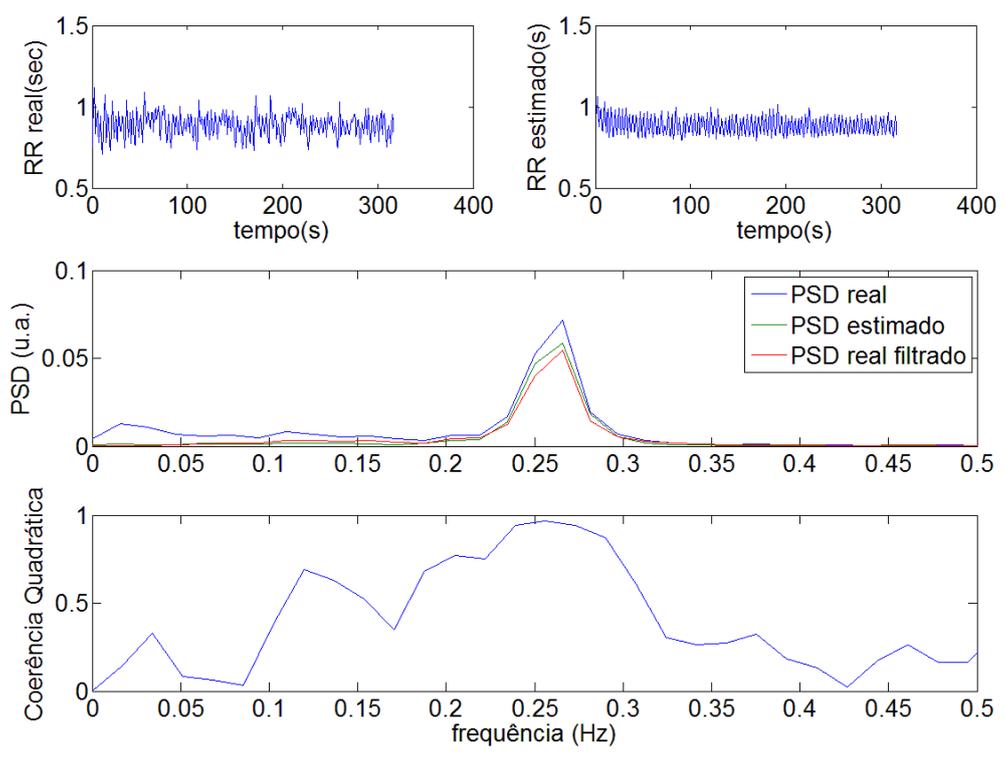


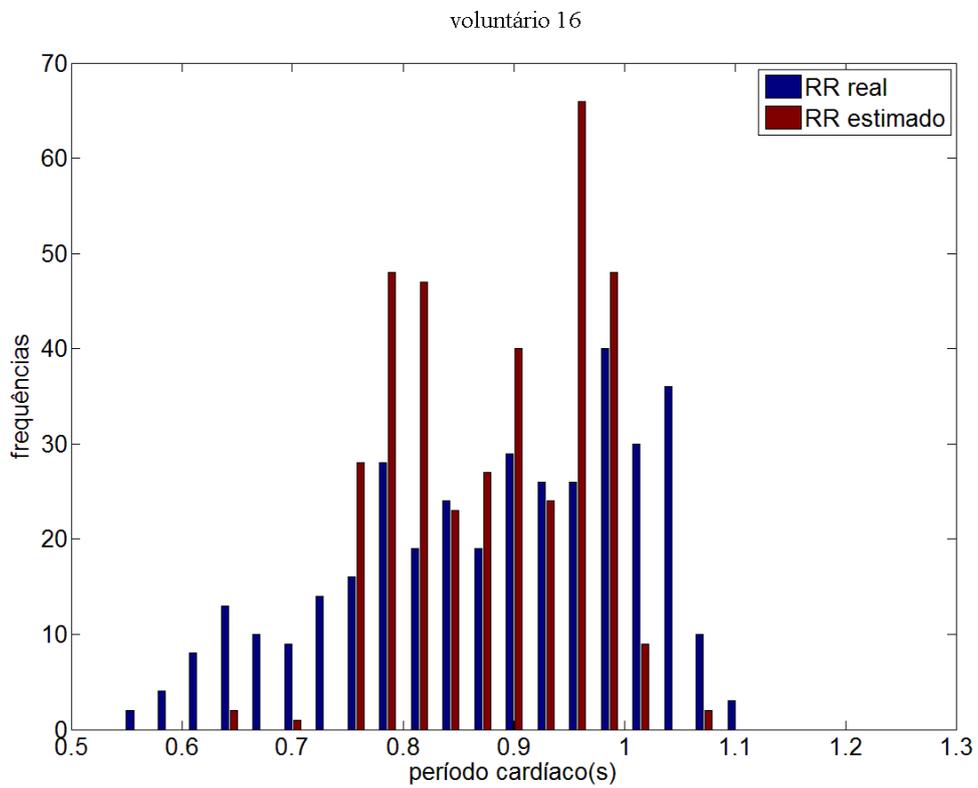
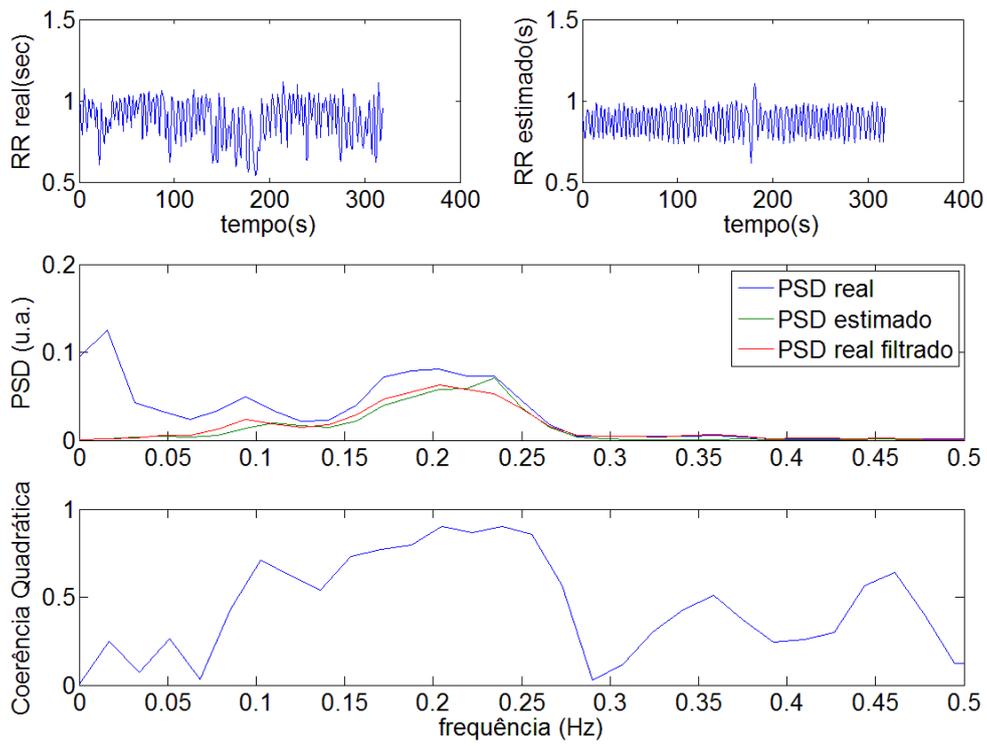


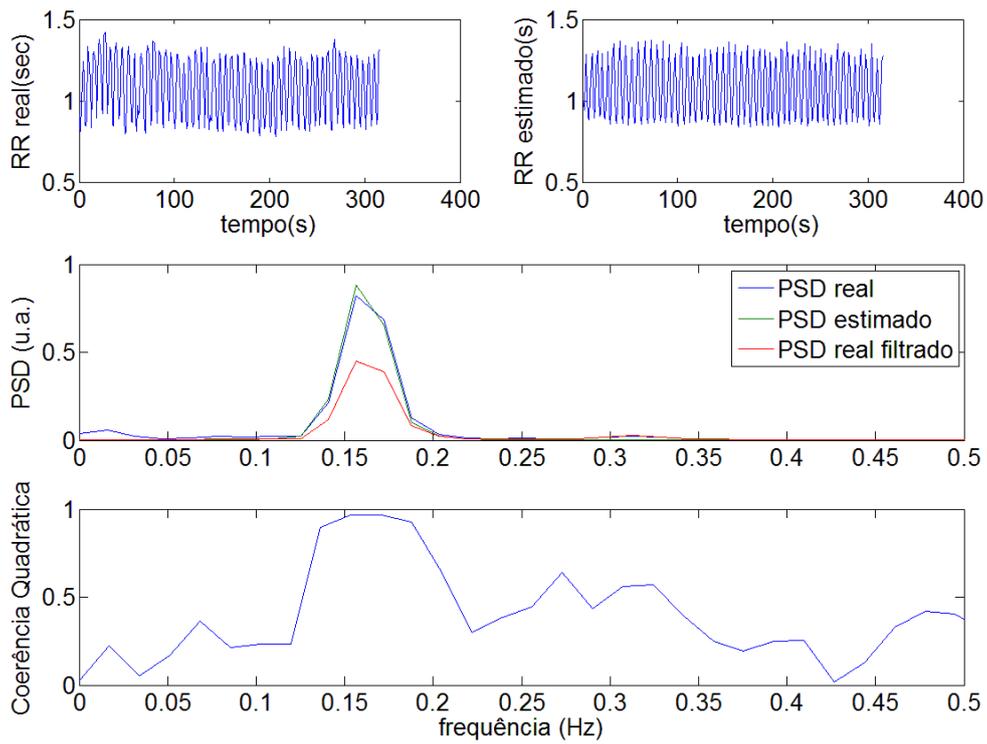


voluntário 14

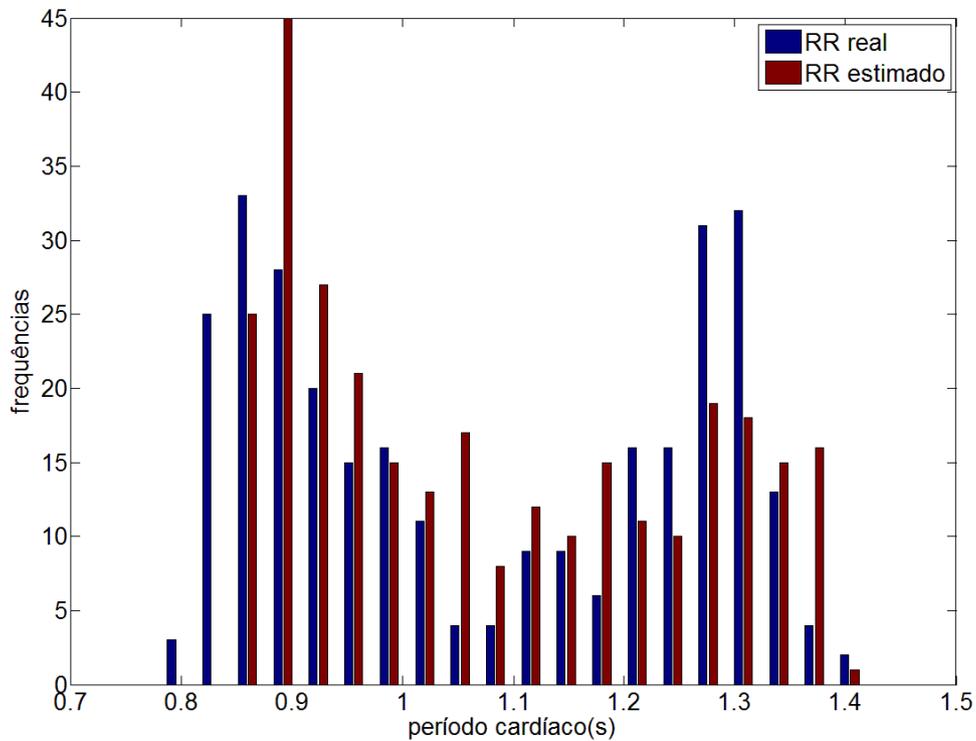








voluntário 17



ANEXO III

Tabelas dos Parâmetros reais e estimados para todos os voluntários.

Voluntários	$\overline{RR} \pm DP$ Real (s)	$\overline{RR} \pm DP$ Estimado (s)	Med [0,25 - 0,75] Real (s)	Med [0,25 - 0,75] Estimado (s)
1	0,82 ± 0,048	0,82 ± 0,033	0,82 [0,79 - 0,86]	0,82 [0,79 - 0,85]
2	0,65 ± 0,015	0,65 ± 0,006	0,65 [0,64 - 0,66]	0,65 [0,64 - 0,66]
3	0,73 ± 0,099	0,73 ± 0,081	0,73 [0,65 - 0,82]	0,73 [0,65 - 0,80]
4	0,90 ± 0,117	0,90 ± 0,098	0,89 [0,79 - 1,00]	0,89 [0,81 - 0,98]
5	0,79 ± 0,052	0,79 ± 0,040	0,79 [0,75 - 0,83]	0,79 [0,75 - 0,83]
6	0,84 ± 0,072	0,84 ± 0,054	0,83 [0,78 - 0,89]	0,83 [0,79 - 0,88]
7	0,96 ± 0,069	0,96 ± 0,061	0,96 [0,90 - 1,01]	0,96 [0,90 - 1,01]
8	0,81 ± 0,100	0,81 ± 0,069	0,80 [0,73 - 0,89]	0,81 [0,75 - 0,87]
9	0,81 ± 0,056	0,81 ± 0,048	0,81 [0,77 - 0,86]	0,81 [0,77 - 0,85]
10	0,94 ± 0,111	0,94 ± 0,100	0,97 [0,86 - 1,03]	0,95 [0,85 - 1,04]
11	0,97 ± 0,068	0,97 ± 0,055	0,97 [0,92 - 1,02]	0,97 [0,92 - 1,02]
12	0,78 ± 0,138	0,78 ± 0,104	0,74 [0,67 - 0,89]	0,79 [0,68 - 0,88]
13	0,94 ± 0,095	0,94 ± 0,047	0,96 [0,88 - 1,01]	0,94 [0,90 - 0,98]
14	0,96 ± 0,055	0,96 ± 0,041	0,96 [0,91 - 1,00]	0,95 [0,92 - 0,99]
15	0,89 ± 0,068	0,89 ± 0,055	0,89 [0,84 - 0,94]	0,88 [0,84 - 0,93]
16	0,89 ± 0,124	0,88 ± 0,082	0,91 [0,80 - 1,00]	0,89 [0,80 - 0,95]
17	1,09 ± 0,187	1,08 ± 0,173	1,10 [0,90 - 1,26]	1,07 [0,91 - 1,25]

\overline{RR} é o interval RR médio, DP é o desvio padrão, Med [0,25 0,75] é a mediana e os percentis de 25% e 75% dos intervalos RR .

Voluntários	SDNN	SDNN	RMSSD	RMSSD	SDSD	SDSD	pNN50	pNN50
	Real (ms)	Estimado (ms)	Real (ms)	Estimado (ms)	Real (ms)	Estimado (ms)	Real (%)	Estimado (%)
1	48,5	32,9	47,3	41,3	47,4	41,4	16,5	19,9
2	15,4	6,1	12,6	7,3	12,4	7,3	0	0
3	98,1	80,6	62,2	49,1	62,3	49,1	18,1	16,7
4	115,4	97,4	125,6	108,9	125,8	109,0	36,0	34,4
5	51,2	39,7	44,0	41,0	44,0	41,1	17,3	19,7
6	72,8	55,0	82,8	74,2	82,9	74,3	29,7	32,4
7	71,0	59,9	98,9	88,4	99,1	88,5	39,5	37,0
8	98,1	69,7	82,8	72,1	82,9	72,2	27,7	30,6
9	56,4	47,3	46,2	40,7	46,3	40,8	18,9	15,4
10	112,3	99,5	116,5	101,7	116,6	101,8	27,9	33,5
11	68,7	55,8	75,1	66,1	75,2	66,2	31,8	30,1
12	140,3	103,6	119,3	71,0	119,4	71,1	20,0	26,9
13	94,8	46,6	75,7	48,7	75,9	48,7	23,9	24,1
14	55,4	41,1	54,6	46,2	54,7	46,3	24,1	21,3
15	70,1	53,2	82,7	67,1	82,8	67,2	31,8	31,9
16	131,7	83,1	113,4	86,0	113,6	86,1	38,4	30,4
17	189,8	171,6	203,5	181,9	203,8	182,2	47,0	42,1

SDNN é o desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD é a raiz quadrada da média quadrática das diferenças entre intervalos RR sucessivos, SDSD é o desvio padrão das diferenças entre intervalos RR sucessivos e pNN50 é o percentual de ocorrência de diferenças entre intervalos RR sucessivos maiores que 50 ms.

Voluntários	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDSD (ms)	NN50	pNN50 (%)
1	31,6	39,4	39,4	39	10,8
2	8,9	10,6	10,6	0	0
3	62,5	48,4	48,4	55	12,2
4	87,8	102,3	102,4	129	36,2
5	34,4	35,5	35,5	23	5,9
6	52,8	71,6	71,7	111	29,4
7	57,4	85,8	86,0	106	34,9
8	60,2	63,7	63,8	101	25,6
9	40,1	36,0	36,1	34	8,6
10	83,8	99,4	99,5	82	24,0
11	50,4	62,4	62,4	81	24,8
12	90,8	85,5	85,6	73	18,4
13	59,4	70,8	70,9	66	19,3
14	37,3	43,1	43,1	52	15,5
15	53,4	70,0	70,1	85	23,7
16	89,7	103,0	103,2	101	27,6
17	140,5	166,3	166,6	98	33,0

Parâmetros no domínio do tempo para os sinais filtrados por um passa-altas com frequência de corte em 0,15 Hz.