



MODELAGEM DA VARIAÇÃO INTRAINDIVIDUAL E  
INTERINDIVIDUAL NA ANÁLISE DE ÍNDICES AUTONÔMICOS  
CARDIOVASCULARES NÃO INVASIVOS EM SUJEITOS NORMAIS: O  
DESAFIO DA RESPIRAÇÃO

Diogo Simões Fonseca

Tese de Doutorado 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 Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Antonio Mauricio Ferreira Leite  
Miranda Sá  
David Martin Simpson

Rio de Janeiro

Março de 2018

MODELAGEM DA VARIAÇÃO INTRAINDIVDUAL E  
INTERINDIVIDUAL NA ANÁLISE DE ÍNDICES AUTONÔMICOS  
CARDIOVASCULARES NÃO INVASIVOS EM SUJEITOS NORMAIS: O  
DESAFIO DA RESPIRAÇÃO

Diogo Simões Fonseca

TESE 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 DOUTOR EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

---

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

---

Profa. Lilian Pinto da Silva, D.Sc

---

Prof. Markus Vinícius Santos Lima, D.Sc

---

Prof. Michel Silva Reis, D.Sc

---

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc

---

Prof. Paulo Roberto Benchimol Barbosa, D.Sc

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

MARÇO DE 2018

Fonseca, Diogo Simões

Modelagem da variação intraindividual e interindividual na análise de índices autonômicos cardiovasculares não invasivos em sujeitos normais: o desafio da respiração / Diogo Simões Fonseca. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2018.

X, 101 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Antonio Mauricio Leite Ferreira Miranda de Sá  
David Martin Simpson

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2018.

Referências Bibliográficas: p. 92-101.

1. Variabilidade da frequência cardíaca. 2. Variabilidade da pressão arterial 3. Diferenças individuais 4. Coerência direcionada.  
I. Sá, Antonio Mauricio Leite Ferreira Miranda de *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

## AGRADECIMENTOS

Quanta coisa se passa em um intervalo de 4 a 5 anos. Quantas mudanças inesperadas, quantas situações difíceis, mas, também, quantas alegrias e realizações. Em todas estas situações da vida sou grato pelo aprendizado e pelo engrandecimento pessoal.

Aos meus pais, Rita (*in memoriam*) e Elio, à Ana, minha esposa, e ao Davi, meu irmão, obrigado por mais estarem ao meu lado sempre! Com vocês divido todos os momentos da vida e a vocês serei sempre grato pelo carinho e apoio de todos os dias.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antonio Mauricio pelas ideias e orientações que fazem parte deste trabalho, pela compreensão nos momentos mais difíceis e, em especial, pelo companheirismo quando da minha aprovação para o corpo docente do curso de Fisioterapia da UFJF.

Ao Professor PhD. David Simpson da Universidade de Southampton pelas ideias, apoio e horas de orientação.

Aos meus colegas de trabalho do Departamento de Fisioterapia da UFJF do campus Avançado de Governador Valadares, pela compreensão e apoio no último ano de finalização desta tese.

Ao querido Alexandre Jacobina, que resolve todas nossas questões burocráticas na secretaria do PEB.

À CAPES, CNPQ, FAPERJ, pelo apoio financeiro.

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

MODELAGEM DA VARIAÇÃO INTRAINDIVIDUAL E  
INTERINDIVIDUAL NA ANÁLISE DE ÍNDICES AUTONÔMICOS  
CARDIOVASCULARES NÃO INVASIVOS EM SUJEITOS NORMAIS: O  
DESAFIO DA RESPIRAÇÃO

Diogo Simões Fonseca

Março/2018

Orientadores: Antonio Mauricio Leite Ferreira Miranda de Sá

David Martin Simpson

Programa: Engenharia Biomédica

Este trabalho propõe um método para modelar as diferenças interindividuais e intraindividuais de variáveis cardiorrespiratórias utilizadas como índices de avaliação do sistema nervoso autonômico. As variações inter- e intraindividuais dos sujeitos testados realçaram a necessidade de considerar a influência respiratória na análise destas variáveis. Por isso, este trabalho também apresenta um novo método, baseado em modelagem autorregressiva considerando o conceito de causalidade de Granger, para a remoção da influência respiratória e o estudo das relações causais das variáveis cardiovasculares intervalo RR e pressão arterial sistólica. A remoção da influência respiratória nestas variáveis foi eficaz. No entanto, o modelo proposto para o estudo das relações causais destas duas variáveis, considerando os sinais com a influência respiratória removida, deve ser abordado com cautela.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

MODELLING INTRAINDIVDUAL AND INTERDIVIDUAL VARIATION IN  
NON-INVASIVE CARDIOVASCULAR AUTONOMIC INDEXES ANALYSIS IN  
NORMAL SUBJECTS: THE BREATHING CHALLENGE

Diogo Simões Fonseca

March/2018

Advisors: Antonio Mauricio Leite Ferreira Miranda de Sá

David Martin Simpson

Department: Biomedical Engineering

This work proposes a method to model interindividual and intraindividual differences of cardiorespiratory variables used as autonomic nervous system indexes. Tested subjects inter- and intra-individual variations emphasized the need to consider respiratory influence when analyzing these variables. Therefore, this work also presents a new method, based on autoregressive modeling considering the concept of Granger causality, for removing respiratory influence and assessing the causal relationships between the RR interval and systolic blood pressure cardiovascular variables. Respiratory influence removal was effective. However, the proposed model for the studying causal relationships between two variables, considering signals with removed respiratory influence, should be used with caution.

## Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Revisão de Literatura .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1</b>	<b>Sistema Cardiorrespiratório .....</b>	<b>5</b>
3.1.1	Coração .....	5
3.1.2	Os pulmões.....	7
<b>3.2</b>	<b>Sistema nervoso autonômico.....</b>	<b>10</b>
<b>3.3</b>	<b>Mecanismos de regulação cardiovascular.....</b>	<b>13</b>
<b>3.4</b>	<b>Mecanismos de regulação respiratória .....</b>	<b>15</b>
<b>3.5</b>	<b>Integração cardiorrespiratória .....</b>	<b>16</b>
<b>3.6</b>	<b>Índices indiretos do controle autonômico sobre o sistema cardiovascular .....</b>	<b>19</b>
3.6.1	Variabilidade da frequência cardíaca.....	19
3.6.2	Variabilidade da pressão arterial.....	22
3.6.3	Sensibilidade barorreflexa (BRS) .....	23
<b>3.7</b>	<b>Características intra e interindividuais na análise de índices autonômicos cardiorrespiratórios .....</b>	<b>25</b>
<b>3.8</b>	<b>Modelagem do sistema cardiovascular e suas relações de causalidade.....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>Estimativa matemática de diferenças intra- e interindividuais para duas diferentes atividades .....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>Avaliação das intraV e interV em índices autonômicos cardiovasculares .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1</b>	<b>Protocolo experimental .....</b>	<b>40</b>
<b>5.2</b>	<b>Análise de clusters .....</b>	<b>42</b>
<b>5.3</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>45</b>
5.3.1	Análise de clusters para o modelo Repouso x Tarefa 1 .....	46
5.3.2	Análise de clusters para o modelo Repouso x Tarefa 2 .....	48
5.3.3	Análise de clusters para o modelo Repouso x Tarefa 3 .....	50
<b>5.4</b>	<b>Discussão .....</b>	<b>52</b>
<b>5.5</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>A influência da respiração nos valores de variação intraindividual e interindividual dos índices cardiovasculares de avaliação do SNA.....</b>	<b>55</b>
<b>6.1</b>	<b>Protocolo Experimental .....</b>	<b>56</b>

6.2	Resultados .....	60
6.3	Discussão .....	66
6.4	Conclusão .....	67
7	<b>Avaliando e corrigindo a influência respiratória na relação entre pressão arterial e frequência cardíaca .....</b>	<b>68</b>
7.1	Métodos .....	68
7.2	Removendo a influência respiratória .....	69
7.3	Simulações.....	70
7.4	Dados gravados .....	72
7.5	Resultados .....	73
7.5.1	Simulações.....	73
7.5.2	Dados gravados .....	74
7.6	Discussão .....	79
7.7	Conclusão .....	80
8	<b>Considerações e conclusões finais .....</b>	<b>82</b>
9	<b>Anexo.....</b>	<b>84</b>
10	<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>92</b>

## Lista de siglas

ASR.....	Arritmia sinusal respiratória
BRS.....	Sensibilidade do barorreflexo
DC.....	Débito cardíaco
DES.....	Série de eventos discretos
ECG.....	Eletrocardiograma
ESS.....	Soma dos erros quadráticos
FC.....	Frequência cardíaca
FR.....	Frequência respiratória
HF PAS.....	Banda de alta frequência da variabilidade da pressão arterial
HF VFC.....	Banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca
I:E.....	Relação inspiração/expiração
interV.....	Variação interindividual
intraV.....	Variação intraindividual
iRR.....	Intervalo R-R
iRR-R.....	Intervalo R-R com influencia respiratória removida
LF PAS.....	Banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial
LF VFC.....	Banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca
NA.....	Núcleo ambíguo
NAV.....	Nodo atrioventricular
NSA.....	Nodo sino atrial
NTS.....	Núcleo do trato solitário
PA.....	Pressão arterial
Pair.....	Pressão aérea bucal
PAS.....	Pressão arterial sistólica
PAS-R.....	Pressão sistólica arterial com influencia respiratória removida

PCO<sub>2</sub>..... Pressão parcial de CO<sub>2</sub>  
PR..... Período Respiratório  
SNA..... Sistema nervoso autonômico  
SNC..... Sistema nervoso central  
VC..... Volume corrente  
VFC..... Variabilidade da frequência cardíaca  
VM..... Ventilação minuto  
VPAS..... Variabilidade da pressão arterial sistólica  
VS..... Volume sistólico

# 1 Introdução

Os sistemas cardiovascular e respiratório atuam em conjunto na manutenção das atividades metabólicas do organismo ao controlar os níveis de oxigênio e dióxido de carbono. Tais sistemas são interligados de forma complexa e, tratá-los como indissociáveis, ou seja, sistema cardiorrespiratório, é o mais adequado [1].

O sistema cardiorrespiratório funciona sob controle do sistema nervoso autônomo (SNA), o qual modula a frequência cardíaca (FC) e o calibre das vias aéreas. Este controle é exercido pelas fibras nervosas parassimpáticas, originárias do nervo vago, e simpáticas, relacionadas às raízes nervosas torácicas. Assim, controlam sincronicamente os ritmos cardíaco e respiratório [2].

Este sistema funciona em constante processo de retroalimentação, onde as atividades cardiovascular e respiratória se influenciam continuamente em uma complexa interação gerenciada pelo SNA [3]. Esta sinergia permite regular a atividade cardiorrespiratória às demandas energéticas do momento e, além disto, promove a otimização da relação ventilação/perfusão em nível pulmonar, por meio de um fenômeno conhecido como arritmia sinusal respiratória (ASR) [4]. A consequência desta constante variação adaptativa proporcionada pelo sistema cardiorrespiratório é a flutuação na atividade cardiovascular.

Tal flutuação é observada por variações na frequência cardíaca e na pressão arterial, conhecidas como variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS). Dada a influência do SNA como gerenciador das atividades cardiorrespiratórias, ambas têm sido utilizadas como índices de avaliação de sua atividade [5,6]. Estes índices são obtidos por meio da análise dos dados relativos à VFC e à VPAS nos domínios do tempo e frequência, sendo utilizados para investigar a atuação do SNA sobre o sistema cardiovascular estabelecendo relações entre sua modulação e diversas patologias cardiovasculares [5,6]. Além disto, também são empregados em estudos biocomportamentais, psicofisiológicos e treinamentos esportivos, em razão de serem medidas relativas à atividade do SNA como modulador de processos físicos e emocionais [7-11].

No entanto, a variação destes índices, VFC e VPAS, depende de diversos parâmetros fisiológicos os quais se interagem buscando a manutenção da homeostasia do sistema cardiovascular [12]. Além do gerenciamento feito pelo SNA e, por vezes, do sistema nervoso central (SNC), a respiração e o mecanismo barorreflexo; são capazes de influenciá-los [13–17].

Esta complexidade de interações tem sido ponto de debate com relação à análise dos dados de VFC e os achados fisiológicos que representam, uma vez que há grande variabilidade individual quanto às variáveis acima descritas [12,15–18]. Um exemplo da complexidade deste assunto é a relação entre a VFC, ocasionada pela arritmia sinusal respiratória (ASR), e o reflexo sobre a primeira do controle autônomo da circulação sanguínea [12].

A ASR é um fenômeno fisiológico onde a frequência cardíaca é modulada pelo processo respiratório [2,3]. Anatomicamente, os centros controladores da FC e da respiração encontram-se no tronco encefálico onde as aferências de ambos os sistemas convergem para o núcleo do trato solitário (NTS) e as eferências são conduzidas por fibras vagais do NTS e do núcleo ambíguo (NA) [1,4].

Desta forma, ao se analisar dados de VFC no domínio da frequência, a energia do espectro de potências se concentra na banda de frequências relacionada à respiração, em geral de 0,15 e 0,5 Hz. Há pesquisadores que defendem que a VFC, por meio da ASR, pode ser considerada como indexador da atividade do SNA sobre o sistema vascular e a circulação sanguínea como um todo, enquanto outros defendem a não existência desta plena relação em função da interferência respiratória [12–14]. A VPAS também é influenciada pela respiração pois as variações promovidas por esta na pressão intratorácica modificam o retorno venoso ao coração interferindo na PA [19,20].

Apesar do uso consolidado da VFC e da VPAS como índices da atividade do SNA, inclusive estabelecendo prognósticos relativos à saúde cardiovascular em humanos, diversos fatores podem levar à sua interpretação equivocada [18,21,22]. A ASR pode ser influenciada não somente pelo gerenciamento do SNA, mas também por estímulos mecânicos, como insuflar o pulmão, ou estímulos químicos, como a hipercapnia ou a hipóxia, por exemplo [23]. Além disto, diferentes padrões respiratórios entre sujeitos fazem com que a ASR não ocorra somente na banda de 0.15 a 0.5 Hz o que influenciaria de forma essencial a análise no domínio da frequência [24]. Desta forma, a análise

espectral da VFC poderia refletir preponderantemente o padrão respiratório dos sujeitos investigados e não necessariamente a atividade do SNA [25].

Além da respiração, variáveis não modificáveis como idade, sexo, raça e outras variáveis fisiológicas tais quais postura, PA, níveis de massa corporal, níveis de atividade física e estresse podem influenciar a FC e conseqüentemente a VFC [26]. A PA também depende das variáveis citadas anteriormente e, além disto, possui um complexo mecanismo de interação com a FC por meio dos barorreceptores, sendo necessário cuidado na interpretação destes índices [18,21,22,27].

Seja para avaliar diferentes tarefas em pesquisas biocomportamentais ou ao avaliar funções fisiológicas e patologias, as variáveis citadas anteriormente atuam como fatores de confusão na análise do controle autonômico por meio da VFC e da VPAS. Estes fatores são refletidos na variabilidade intra- e interindividual dos parâmetros avaliados em cada protocolo. A variabilidade intraindividual representa a flutuação das funções fisiológicas do sujeito ao passo que a variabilidade interindividual reflete a interação entre genótipo e as características do meio, realçando diferenças entre sujeitos [28]. Deve-se ressaltar que as conclusões advindas de análises intraindividuais e interindividuais podem levar a resultados diferentes [29], uma vez que determinada variável pode refletir, de forma distinta, variações intra- ou interindividuais.

Em geral, em estudos que visam a identificar diferenças intra- ou interindividuais utilizam protocolos experimentais com medidas repetidas. Porém, isto nem sempre é possível pois testes biopsicológicos ou biocomportamentais se tornam enviesados quando o sujeito testado conhece o protocolo, refletindo apenas a adaptação do sujeito a um teste previamente conhecido. Desta forma, torna-se importante o desenvolvimento de um método que propicie investigar as variações intra- e interindividuais ocasionadas pela respiração em protocolos experimentais limitados quanto ao uso de medidas repetidas.

Além disto, em razão de a ASR ser especialmente sensível à variações individuais em razão das constantes variações em parâmetros respiratórios [29], o desenvolvimento de uma metodologia que minimize os efeitos da respiração na VFC e na VPAS também é importante. Esta ferramenta seria útil para o estudo do impacto da respiração nas relações causais entre FC e PA, bem como nos índices de cardiovasculares autonômicos baseados em ambas as variáveis.

## 2 Objetivos

Esta tese tem por objetivo apresentar um modelo matemático para o estudo da VFC e VPAS, o qual possibilite quantificar características intra- e interindividuais e sua relação com as variáveis respiratórias em protocolos os quais o uso de medidas repetidas seja inadequado. Além deste modelo, esta tese também apresenta uma alternativa para remoção da influência respiratória sobre os sinais de VFC e VPAS baseada na modelagem das relações causais destas variáveis.

A próxima seção trará os fundamentos teóricos relativos ao sistema cardiorrespiratório, aprofundando as informações relativas à regulação cardiovascular e respiratória, SNA, VFC, VPAS, ASR e a influência da respiração sobre a atividade cardiovascular. Além dos aspectos fisiológicos, será abordada a modelagem das relações entre batimentos cardíacos e pressão arterial, bem como as relações de causalidade entre as mesmas.

Em seguida, será apresentada a modelagem para quantificação das variações intra- e interindividuais utilizando uma base de dados em maior escala contendo apenas VFC e VPAS. Posteriormente, será utilizada outra base que, além da VFC e da VPAS, apresenta variáveis respiratórias que influenciam na VFC e VPAS, possibilitando avaliar o impacto da respiração nas variações intra- e interindividuais.

Por fim, esta segunda base de dados também será utilizada para apresentar o modelo matemático proposto para a remoção da influência respiratória na VFC e na VPAS. A partir deste modelo, será avaliado o impacto da respiração nos índices autonômicos cardiovasculares e na relação causal entre VFC e PA.

## 3 Revisão de Literatura

### 3.1 Sistema Cardiorrespiratório

Nesta seção, os sistemas cardíaco e respiratório serão brevemente descritos em separado por questões didáticas. Ao final da mesma, integrando estes sistemas ao SNA e suas ações regulatórias, a indissociabilidade funcional do sistema cardiorrespiratório se tornará ainda mais clara.

#### 3.1.1 Coração

O coração atua como unidade de bombeamento sanguíneo do sistema cardiovascular promovendo a circulação pulmonar, onde ocorrem as trocas gasosas, e a circulação sistêmica, na qual o sangue oxigenado é distribuído para os órgãos e tecidos corporais [30,31]. Este fluxo é gerado por seguidas contrações e relaxamentos do músculo cardíaco, conhecidas como sístoles e diástoles.

Morfologicamente, é constituído por quatro câmaras: um átrio adjacente a um ventrículo de cada lado do coração. Os átrios são responsáveis por receberem o volume sanguíneo regressado da circulação pulmonar (átrio esquerdo) e da circulação sistêmica (átrio direito) durante a sístole ventricular. Separam-se dos ventrículos contíguos por meio de válvulas cardíacas cuja função é a manutenção do fluxo sanguíneo unidirecional. Durante a diástole ventricular, há contração atrial e esta desloca o volume sanguíneo para o ventrículo adjacente em relaxamento. Este, durante sua sístole, bombeia o sangue para a circulação pulmonar (ventrículo direito) e circulação sistêmica (ventrículo esquerdo). A figura 3.1 apresenta a estrutura anatômica do coração acima descrita e a representação das circulações pulmonar e sistêmicas.

O estímulo à atividade rítmica do músculo cardíaco acontece em razão da existência de um conjunto de células cardíacas especializadas, auto-excitáveis, que geraram impulsos elétricos sincronizados os quais despolarizam as fibras do músculo cardíaco gerando sua contração: os nodos sinoatrial (NSA) e atrioventricular (NAV) [30,31]. O NSA se localiza na porção superior póstero-lateral da parede do átrio direito e todo estímulo elétrico nele gerado é diretamente transmitido aos átrios [30] (Figura 3.2). O estímulo gerado inicialmente no NSA é transmitido por vias internodais ao nodo

atrioventricular (NAV), localizado na porção ínfero-posterior do átrio direito (figura 3.2). O NAV, ao receber o estímulo do NSA, promove um atraso da ordem de 0,16 s no pulso elétrico para, em seguida, estimular, por meio do sistema especializado de fibras de Purkinje, as paredes ventriculares responsáveis pelo bombeamento de sangue para as circulações pulmonar e sistêmica [30]. Este fluxo de despolarizações e repolarizações das fibras do musculo cardíaco permite a contração atrial e relaxamento ventricular durante a diástole e, o oposto, com relaxamento atrial e contração ventricular durante a sístole. Este complexo mecanismo é modulado pelo SNA por meio das ações dos ramos simpático e parassimpático, a serem descritas posteriormente [8,30,32,33].

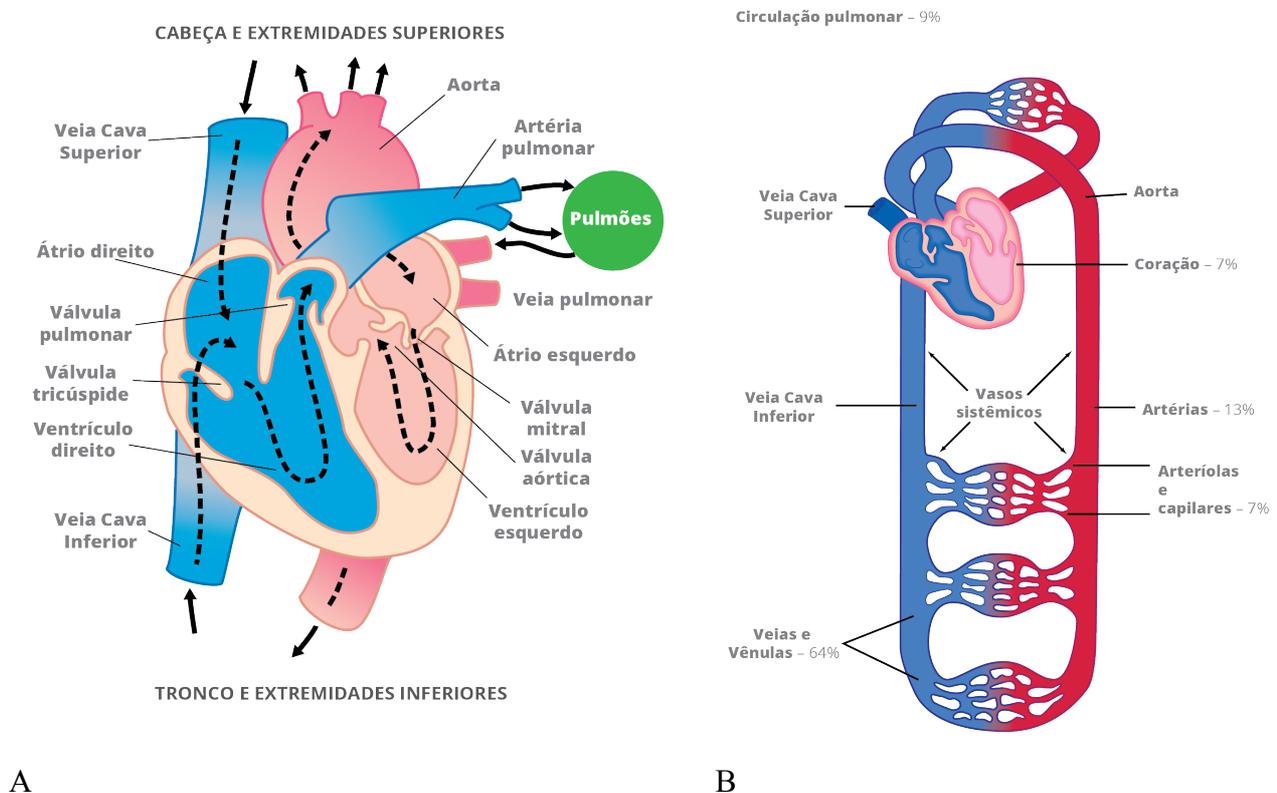


Figura 3.1. (A) Estrutura anatômica do coração em corte frontal indicando suas quatro câmaras e o fluxo sanguíneo unidirecional. (B) Representação da circulação sistêmica e pulmonar. Em azul, sangue pobre em oxigênio levado da circulação sistêmica para a pulmonar. Em vermelho, sangue oxigenado levado da circulação pulmonar para a sistêmica – Adaptado de GUYTON, A; HALL, J, 2006) [30].

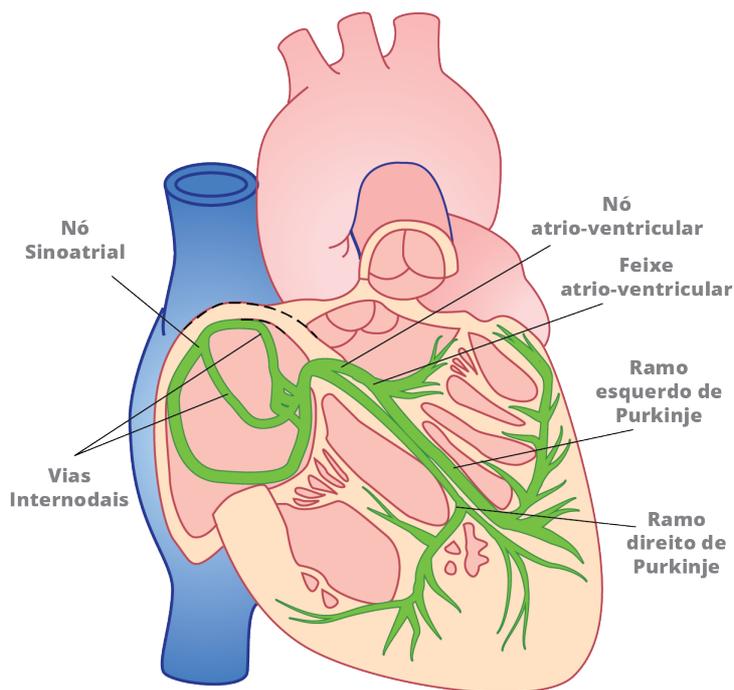


Figura 3.2: Sistema de condução cardíaco responsável por transportar os estímulos elétricos ao músculo cardíaco despolarizando suas fibras gerando sua contração – Adaptado de GUYTON, A; HALL, J, 2006) [30].

### 3.1.2 Os pulmões

Morfologicamente, os pulmões podem ser divididos em unidades respiratórias compostas por bronquíolos, ductos alveolares, átrios e alvéolos. Neste último, ocorrem as trocas gasosas envolvendo oxigênio e dióxido de carbono. Por meio do mecanismo de difusão, o dióxido de carbono produzido pelo organismo é removido da corrente sanguínea, e o oxigênio, trazido pelas vias aéreas, é incorporado à circulação (Figura 3.3).

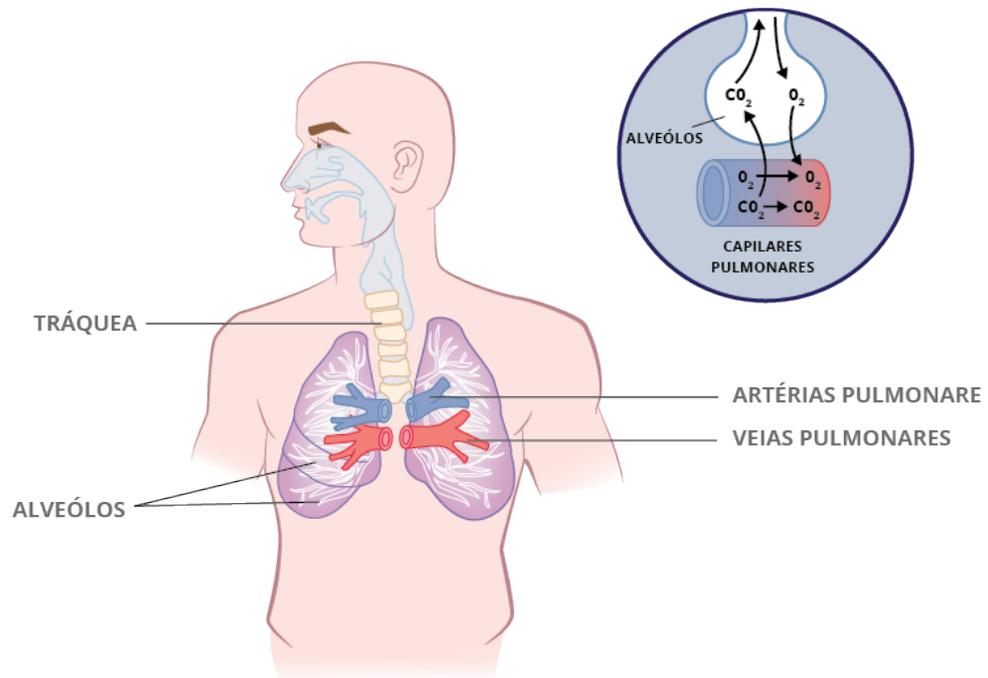


Figura 3.3. Sistema de trocas gasosas pulmonares onde, ao nível alveolar, ocorrem as trocas entre  $O_2$  e  $CO_2$  por difusão – Adaptado de GUYTON, A; HALL, J, 2006) [30].

Para que esta troca possa ocorrer, é gerado um fluxo aéreo inspiratório e expiratório por meio da variação de pressão no interior dos pulmões. A geração deste fluxo depende da contração do músculo diafragma e da movimentação do gradil costal, os quais promovem, respectivamente, o aumento crânio-caudal e ântero-posterior dos pulmões. O aumento de dimensões reduz a pressão interna pulmonar em relação à atmosfera, gerando, desta forma, um fluxo aéreo direcionado ao interior do pulmão. Em razão de sua elasticidade, ao cessar a contração muscular, o pulmão retorna a seu estado original gerando fluxo aéreo na direção contrária. Cabe ressaltar que a atividade do músculo diafragma, bem como de outros músculos auxiliares à respiração como abdominais e escalenos, depende da demanda física imposta ao organismo, quanto maior a demanda, maior a atividade muscular (Figura 3.4).

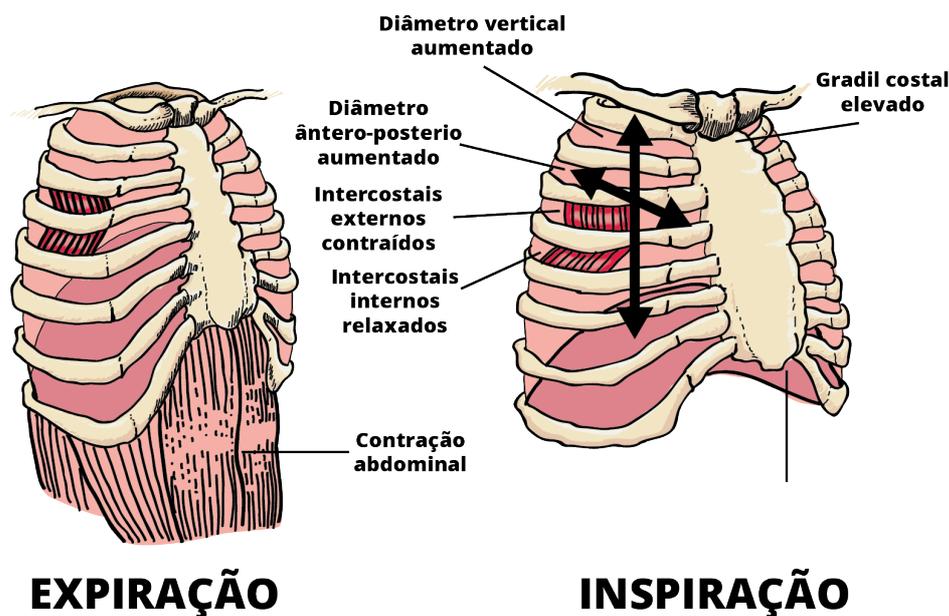


Figura 3.4. Mecânica respiratória envolvendo a contração dos músculos respiratórios (diafragma, intercostais e abdominais) e a movimentação do gradil costal ampliando os diâmetros antero-posterior e vertical – Adaptado de GUYTON, A; HALL, J, 2006) [30].

O fluxo respiratório é controlado pelo sistema nervoso central a fim de manter as trocas gasosas constantes mesmo em situações de maior demanda física. O centro respiratório responsável por este controle é localizado no tronco encefálico, e os mecanismos de regulação respiratória serão descritos em seção específica adiante.

Para se avaliar volumes, capacidades e o fluxo aéreo respiratório utiliza-se a espirometria. As variáveis de volume estudadas por este método são:

- Volume corrente (VC): Volume de ar inspirado ou expirado em um ciclo respiratório normal.
- Volume de reserva inspiratório: Volume de ar o qual pode ser inspirado de forma forçada após a inspiração de um ciclo respiratório normal.
- Volume de reserva expiratório: Volume de ar o qual pode ser expirado de forma forçada após a expiração de um ciclo respiratório normal.
- Volume residual: Volume de ar presente no interior do pulmão mesmo após a expiração forçada máxima.

Para este trabalho, o VC tem fundamental importância, pois junto a outros parâmetros respiratórios como a frequência respiratória (FR), Relação

inspiração/expiração (I:E), período respiratório e ventilação minuto (VM), pode interferir no sistema cardiovascular via arritmia sinusal respiratória, a qual será discutida posteriormente.

### 3.2 Sistema nervoso autonômico

O sistema nervoso visceral é formado por seus ramos aferentes e eferentes. Por definição, os ramos aferentes transmitem as informações dos receptores viscerais para o sistema nervoso central, algumas das quais não se tornam conscientes, como pressão arterial ou nível de oxigênio no sangue, outras são traduzidas em sensações como sede, fome ou dor visceral [34]. Os ramos eferentes conduzem os impulsos de controle gerados em centros nervosos específicos às vísceras, sendo denominados de SNA [34].

O SNA, se necessário, é capaz de intervir com grande rapidez e intensidade no controle das funções viscerais. Por exemplo, a frequência cardíaca pode ser elevada em duas vezes no prazo de três a cinco segundos, a pressão arterial pode ser elevada a níveis extremos, ou reduzida a ponto de provocar síncope em 10 a 15 segundos [30]. Isto exemplifica e reforça a importância deste sistema como mecanismo regulatório da homeostase corporal.

Morfologicamente, dois tipos de neurônios ligam os centros controladores localizados no SNC às vísceras, um deles localizado na medula, no próprio SNC, e outro externo à medula, no sistema nervoso periférico. Os corpos dos neurônios localizados no sistema nervoso periférico tendem a se agrupar, formando estruturas conhecidas como gânglios. Por esta razão, estes neurônios também são conhecidos como pré-ganglionares e pós-ganglionares [34].

Os corpos dos neurônios pré-ganglionares localizados no tronco encefálico originam alguns nervos cranianos, entre eles o vago. Por outro lado, os corpos de neurônios pós-ganglionares medulares estão localizados entre o 1º e 12º segmentos torácicos; 1º e 2º lombares; 2º ao 4º sacral conforme ilustrado pela figura 3.5. Esta complexa rede de neurônios e gânglios pode ser dividida em dois subsistemas diferentes anatomicamente e farmacologicamente, e, de modo geral, antagonistas do ponto de vista funcional: os sistemas simpático e parassimpático [34].

O ramo simpático do sistema nervoso autônomo é amplamente distribuído, controla vísceras, pele e músculos da parede torácica [30,32]. Os neurônios pré-ganglionares formadores do SNA simpático localizam-se no segmento torácico e lombar

(T1 a L2) e os pós-ganglionares formam a cadeia ganglionar próxima à medula (figura 3.5).

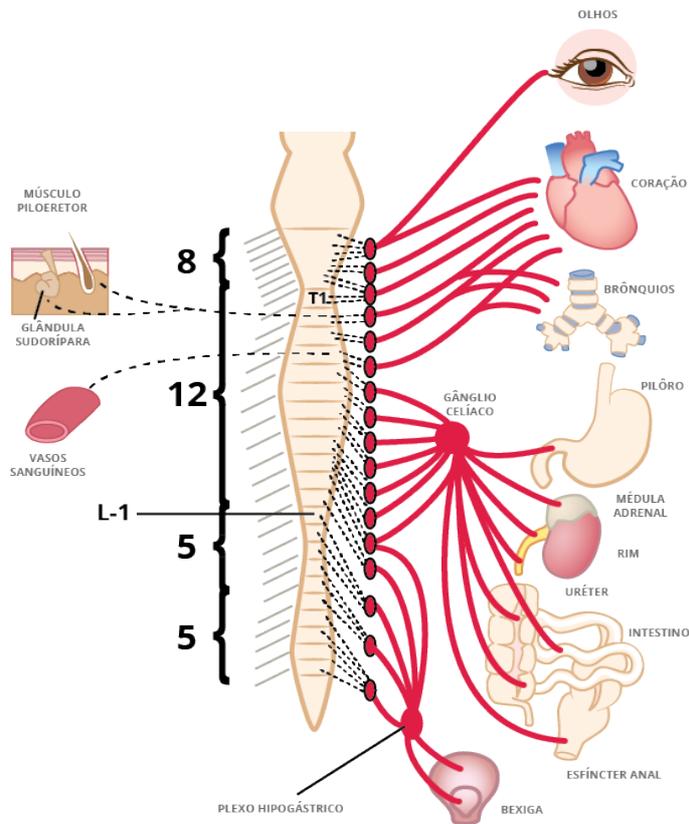


Figura 3.5: Ramo simpático do Sistema Nervoso Autônomo – Adaptado de GUYTON, A; HALL, J, 2006) [30].

O sistema parassimpático é menos distribuído quando comparado ao simpático, atingindo estruturas da cabeça, pescoço e vísceras abdominais, não sendo atuante na pele [32]. Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos localizam-se no tronco encefálico e na medula sacral (S2 a S4). Já os neurônios pós-ganglionares, têm seus corpos mais próximos às vísceras diferentemente dos seus antagonistas simpáticos.

Sendo oriundas do tronco encefálico e do segmento sacral, as fibras parassimpáticas emergem junto às raízes nervosas dos III, XII, IX e X pares de nervos cranianos, e da segunda e terceira raízes nervosas sacrais [30,32]. O nervo vago, X par craniano, contém aproximadamente 75% das fibras parassimpáticas, inervando vísceras torácicas e abdominais como coração, pulmão, estômago, pâncreas e fígado, por isso, o estímulo parassimpático também é conhecido como estímulo vagal [30,32](Figura 3.6).

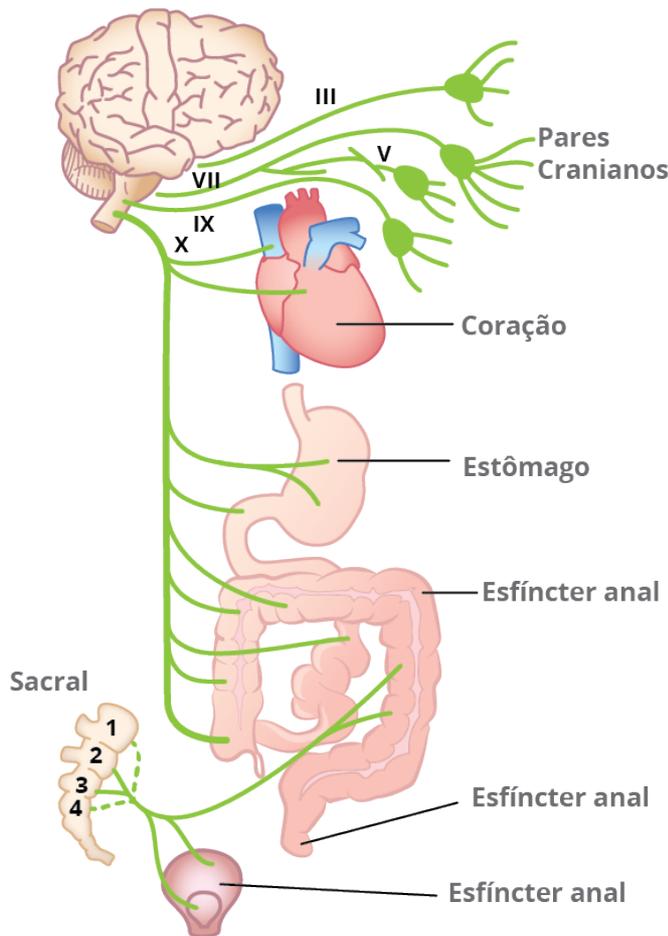


Figura 3.6: Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático – Adaptado de GUYTON, A; HALL, J, 2006) [30].

Além das diferenças quanto à origem neuroanatômica, morfologia periférica e das funções exercidas pelas fibras simpáticas e parassimpáticas, os neurotransmissores responsáveis pela mediação química dos impulsos nervosos também são diferentes: adrenalina e noradrenalina nas fibras simpáticas; acetilcolina e noradrenalina nas parassimpáticas [30,32].

Em geral, as vísceras são inervadas por ambos os sistemas formando um mecanismo duplo onde a ação de um sistema equilibra a do outro. Como exemplo, na regulação da frequência cardíaca, o sistema autônomo simpático modula a ação do NSA, elevando a frequência cardíaca, ao passo que a atividade parassimpática reduz esta frequência.

Por sua vez, o sistema nervoso central influencia de forma importante a regulação da atividade destes dois sistemas autônomos. Áreas hierarquicamente superiores como o hipotálamo e o sistema límbico são responsáveis por mediar as ações do SNA [8,32].

Desta forma, processos cognitivos como carga excessiva de trabalho e estresse psicológico, os quais estão relacionados a estas áreas centrais, afetariam o processo de regulação autonômica [8]. Isto é refletido na VFC em repouso, pois esta resulta do controle inibitório do córtex pré-frontal sobre os circuitos subcorticais descritos anteriormente, o que permite ao organismo agir de maneira adaptativa ao ambiente quando necessário [15].

### 3.3 Mecanismos de regulação cardiovascular

O SNA, por meio de sua extensa rede neuronal, controla a distribuição de sangue no corpo utilizando seus subsistemas eferentes, e o sistema cardiovascular, por sua vez, retorna informações sensoriais pelas vias aferentes a fim de que haja o melhor ajuste possível das funções cardiovasculares [35].

Especificamente, o SNA simpático é responsável pelo aumento da frequência e força de contração cardíacos, vasodilatação das artérias coronárias e vasoconstrição dos vasos sanguíneos periféricos [30,34]. Suas fibras acompanham as artérias coronárias e inervam majoritariamente os ventrículos [35]. Sendo assim, o aumento em sua atividade faz com que o organismo eleve o volume de sangue bombeado a cada minuto. Este parâmetro é conhecido como débito cardíaco (DC), sendo estimado pela frequência cardíaca multiplicada pelo volume sistólico (VS) do ventrículo esquerdo em um minuto. O ajuste do DC é importante para adequar às necessidades corporais imediatas como, por exemplo, o início de uma atividade física ou reações às situações de estresse emocional [35].

O ramo parassimpático do SNA atua no sistema cardiovascular reduzindo a frequência cardíaca e gerando vasodilatação vascular, promovendo como consequência a diminuição do DC e da pressão arterial. As fibras nervosas do SNA parassimpático são levadas, em sua maioria, pelo nervo vago, e as terminações são distribuídas em sua maior parte no átrio cardíaco [35]. Desta forma, a interação equilibrada entre estes dois sistemas é fundamental para o adequado funcionamento do coração.

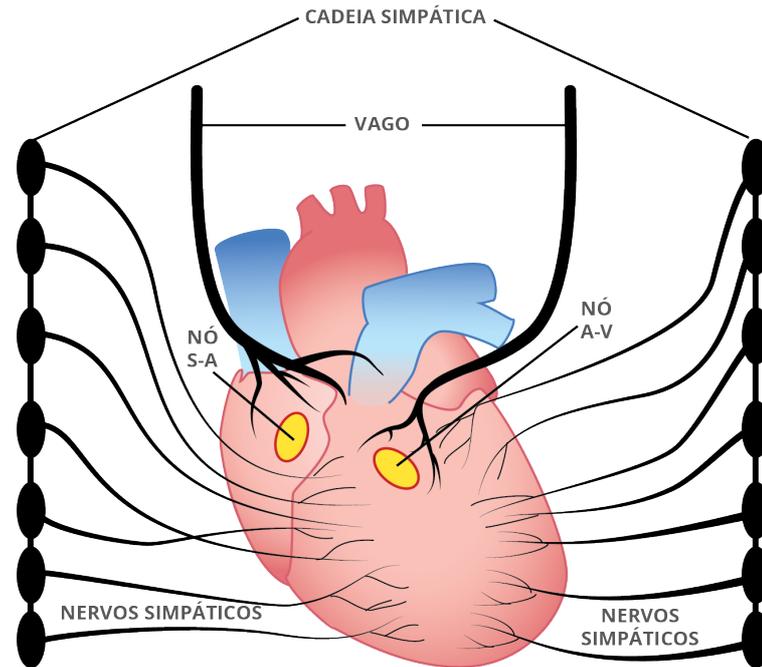


Figura 3.7. Inervação cardíaca simpática e parassimpática– Adaptado de GUYTON, A; HALL, J, 2006) [30].

O desequilíbrio das ações do SNA no sistema cardiovascular está relacionado ao desenvolvimento de doenças como insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, arritmias e à ocorrência de morte súbita [36]. Este desequilíbrio está relacionado com a redução na atuação do ramo parassimpático do SNA, tornando a atividade do ramo simpático preponderante na atividade cardiovascular.

A predominância do ramo simpático do SNA inicia uma cadeia de eventos onde, do ponto de vista vascular, há aumento na resistência periférica e na pré-carga ventricular [36]. A resistência periférica é aumentada em razão da vasoconstrição de vasos sanguíneos periféricos, sendo refletida no aumento da pressão arterial. A pré-carga ventricular, por sua vez, representa o estresse pressórico exercido na câmara ventricular esquerda pós-diástole, e seu aumento é resultante do maior volume sanguíneo disponível. Este, por sua vez, aumenta em função da redução do fluxo sanguíneo renal, dado a vasoconstrição neste órgão também gerenciada pelo SNA simpático [36]. Aumentada a pré-carga, o volume sistólico de ejeção torna-se maior e há necessidade de aumentar a força de contração do ventrículo esquerdo durante a sístole.

Esta variação de volume sanguíneo no ventrículo esquerdo durante a sístole ocorre sistematicamente nos ciclos cardíacos sucessivos em razão da demanda física de momento, postura ou até mesmo variações respiratórias [37]. Este processo é conhecido

como mecanismo de Frank-Starling, pesquisadores que o descreveram [38,39]. Nestes trabalhos foi demonstrado que a distensão ventricular é proporcional ao volume de sangue ventricular pós-diástole e, a contração subsequente é proporcional à esta distensão [37–39].

Este mecanismo mantém o DC e a PAS menos susceptíveis às variações da pressão venosa central em sujeitos saudáveis. No entanto, as consequências do desequilíbrio entre as ações do ramo simpático e parassimpático do SNA, são potencialmente importantes para o desenvolvimento de patologias cardíacas e, por isso, o estudo do SNA via medida não invasiva de índices cardíacos tem sido tão explorado. Tais índices serão discutidos mais adiante na seção 3.6.

#### 3.4 Mecanismos de regulação respiratória

O ritmo respiratório é dado pela coordenação de três atividades distintas: inspiratória (ativação dos músculos inspiratórios), pós-inspiratória (expiração passiva pelo fim do estímulo aos músculos inspiratórios) e expiratória (expiração ativa por meio da ativação de músculos expiratórios como os abdominais) [40,41]. Esta coordenação permite a ventilação pulmonar, deglutição, vocalização e controle muscular corporal [41].

O centro neurológico responsável pela geração e controle do ritmo respiratório é localizado no tronco encefálico, de onde transmite os estímulos aos músculos respiratórios via neurônios espinhais [30,40]. Os neurônios do centro respiratório são organizados em duas seções distintas, o grupo respiratório dorsal responsável pela inspiração, e o grupo respiratório ventral o qual é essencial e suficiente para o controle do ritmo respiratório como um todo, ou seja, inspiração e expiração [30,40].

A atividade do centro respiratório é regulada de forma complexa, integrando diversas informações fisiológicas. Neste processo, os quimiorreceptores arteriais e os mecanorreceptores do trato respiratório são os mais importantes, e suas aferências são levadas ao núcleo do trato solitário [30,40]. Este, também é localizado no tronco encefálico sendo altamente integrado com os neurônios do grupo respiratório dorsal [41].

Os quimiorreceptores são responsáveis por detectar as alterações nos níveis de oxigênio ( $O_2$ ) e dióxido de carbono ( $CO_2$ ) do organismo. Receptores localizados no corpo da artéria carótida são os responsáveis pelo controle dos níveis de  $O_2$ , e os receptores de  $CO_2$  se localizam no tronco encefálico, próximo aos neurônios respiratórios do grupo ventral [30,40]. Altos níveis de  $CO_2$  sanguíneo atuam como o maior estímulo à ventilação

pulmonar, sendo que 80% desta resposta é identificada pelos neurônios do tronco encefálico [41].

Os mecanorreceptores são responsáveis por detectarem o estado mecânico do tórax e das estruturas pulmonares [41]. Por exemplo, receptores de ação lenta detectam a distensão pulmonar durante a inspiração a fim de controlar seu término, ou monitoram a expiração para estendê-la se necessário. Já os receptores de ação rápida detectam a distensão dos brônquios pulmonares disparando mecanismos reflexos de defesa pulmonar em caso de inalação de substância irritante resultando em tosse [41].

Outros estímulos como o sistema límbico e o neocórtex são capazes de interferir na atividade do centro respiratório além dos quimiorreceptores e mecanorreceptores. O sistema límbico é responsável pela regulação das emoções e também do SNA, e promove alterações no padrão respiratório em função de diferentes estados emocionais e estímulos de estresse [34,40]. O neocórtex, por sua vez, permite o controle voluntário da respiração por meio de via direta aos neurônios motores espinhais responsáveis pelos músculos respiratórios [41].

Tendo em vista este complexo mecanismo de interação, pode-se constatar que o SNA atua promovendo sinergismo entre a atividade cardíaca descrita anteriormente e a pulmonar. Esta integração cardiorrespiratória será explorada a seguir.

### 3.5 Integração cardiorrespiratória

O sistema cardiovascular é responsável por levar o sangue oxigenado no sistema pulmonar aos órgãos e tecidos do corpo. Ao mesmo tempo, remove o dióxido de carbono resultante do processo de respiração celular, e o conduz ao pulmão onde é trocado por oxigênio dando sequência ao ciclo respiratório. Todo este processo visa à manutenção da homeostasia corporal e necessita ser dinâmico para suprir as demandas de momento do organismo [1]. Desta forma, o SNA gerencia o funcionamento destes complexos processos fisiológicos via mecanismos de regulação cardíaca e respiratória descritos anteriormente.

Este gerenciamento é facilitado em razão da interconexão entre os neurônios aferentes e eferentes responsáveis pelo coração e pulmão. As fibras aferentes vagais cardíacas e pulmonares convergem no núcleo do trato solitário, no tronco encefálico, onde as informações são integradas [1]. As fibras eferentes, por sua vez, são controladas por

neurônios do núcleo do trato solitário e núcleo ambíguo coordenando os ritmos cardíaco e respiratório [1].

Esta relação entre os sistemas respiratório e cardíaco é representada por dois fenômenos fisiológicos importantes, a ASR e o acoplamento cardiorrespiratório [42,43]. A ASR é um fenômeno fisiológico no qual a FC aumenta durante a inspiração e reduz durante a expiração [23,30,43–45]. No entanto, a significância fisiológica deste fenômeno ainda é controversa, apesar de seus mecanismos serem bem descritos na literatura [44].

Algumas hipóteses a respeito da ASR têm sido defendidas, entre elas, a de que seu papel fisiológico seria ajustar a ventilação à perfusão pulmonar fazendo com que as trocas gasosas fossem mais eficientes, otimizando a absorção de oxigênio e remoção de dióxido de carbono [45]. Testada experimentalmente em animais, foi demonstrada a redução do shunt pulmonar (área alveolar normalmente perfundida, porém não ventilada) e o aumento na absorção de oxigênio, apesar deste não ter sido estatisticamente significativa [45].

Esta hipótese foi testada em humanos por GIARDINO *et al.* [46]. Neste protocolo experimental foram estudados 10 voluntários saudáveis, durante respiração controlada pela frequência, e foi mensurada a eficiência de trocas gasosas por meio do equivalente ventilatório médio de CO<sub>2</sub> (VM/CO<sub>2</sub> exalado) e de O<sub>2</sub> (VM/consumo de O<sub>2</sub>). Os resultados encontrados deram suporte à hipótese de que a ASR seria responsável por aumentar a eficiência nas trocas gasosas [46]. SIN *et al.*, 2010 também testaram esta hipótese analisando o equivalente ventilatório de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>. Este experimento dispunha de 11 pacientes portadores de marca-passos cardíacos, os quais, em razão disto, não apresentam ASR, e 10 sujeitos controle saudáveis, ambos em respiração controlada rápida (0.25 Hz) e lenta (0.10Hz). Os grupos avaliados apresentaram as mesmas tendências nas variáveis estudadas, indicando que a eficiência nas trocas gasosas não estaria relacionada a ASR, fomentando a discussão a respeito de seu papel fisiológico [47].

Outra hipótese para o papel fisiológico da ASR proposta por [23], porém não testada experimentalmente, é a sua atuação como fator de economia energética do sistema cardiorrespiratório ao diminuir a necessidade de batimentos cardíacos durante a expiração por parear a ventilação à perfusão pulmonar. Em razão destas discordâncias quanto ao real papel fisiológico da ASR, modelos matemáticos foram propostos para esclarecer esta relação por [48] e [44].

BEN-TAL [48] utilizando um modelo fisiológico matemático, chegou à mesma conclusão posteriormente testada de forma experimental por SIN et al., 2010, onde a eficiência das trocas gasosas é maior durante a respiração lenta e profunda, e não se relaciona com a ASR. Otimizando o modelo matemático fisiológico, considerando as alterações temporais da FC, BEN-TAL; SHAMAILOV; PATON [44] confirmaram a redução do trabalho cardíaco pela ASR como proposto por YASUMA; HAYANO [23]. Porém, ao invés de ajustar os níveis de ventilação e perfusão pulmonares, a ASR seria responsável por manter níveis adequados de CO<sub>2</sub> arterial. Cabe ressaltar que os achados deste modelo ainda necessitam de experimentações *in vivo* [44].

Os trabalhos experimentais de GIARDINO *et al.* e SIN *et al.* [46,47], citados anteriormente, utilizaram o controle da frequência respiratória em sua metodologia. Este tipo de abordagem é questionável uma vez que interfere no outro braço do mecanismo bidirecional, o acoplamento cardiorrespiratório, o qual se refere ao estímulo à ação respiratória via atividade cardíaca [42]. Segundo TZENG; LARSEN; GALLETLY [49], há evidências que a aferência vinda dos barorreceptores arteriais influenciaria o centro respiratório, sincronizando temporalmente os batimentos cardíacos à atividade respiratória, ligando a ASR ao mecanismo barorreflexo, o qual será discutido em seção apropriada.

Este relacionamento entre ASR e barorreflexo, onde o segundo seria também responsável pelo primeiro tem sido questionado em detrimento a um mecanismo de ação central na gênese da ASR [14,50]. JULIEN *et al.* [13], defendem a ASR como um fenômeno de origem central, independente das alterações na pressão arterial do sujeito, pois estas acontecem em razão das variações do ciclo cardíaco dependentes do intervalo RR, e não haveria como a resposta barorreflexa interferir no mecanismo que lhe dá início. KAREMAKER [14], por sua vez, sustenta que a ASR é um fenômeno também originado partir das informações vindas dos barorreceptores e argumenta que, caso toda ASR seja devida somente ao controle central, oscilações relacionadas à frequência respiratória não seriam identificadas somente na pressão sistólica, mas também seriam percebidas na pressão diastólica. [14,50].

Uma forma de se estudar as relações fisiológicas e esclarecer a origem destes fenômenos, é o uso do conceito de causalidade de Granger, a ser abordado mais a fundo neste trabalho na seção 3.8 [14,50]. Esta abordagem permite avaliar um modelo causal onde os elementos se relacionam em um sistema de realimentação fechado, como o

período cardíaco e a PAS [27]. Modificações do período cardíaco podem influenciar a PAS via mecanismo de Frank-Starling, e o estímulo ocasionado aos barorreceptores pode modificar a PA via resposta do SNA. Desta forma, o estudo das relações causais entre as variáveis cardiovasculares, pode informar onde este processo de realimentação, o qual em geral é constante, possa ter sido modificado [21,27,51–54].

Neste sentido, PORTA *et al.*, [22] avaliaram 19 sujeitos saudáveis em respiração espontânea e controlada (10, 15 e 20 incursões/min.), e obtiveram séries temporais de VFC, VPAS além da vasão respiratória. Estimadas as relações causais temporais envolvendo os três sinais, identificou-se a necessidade de considerar a respiração, pois as interações bidirecionais diminuíaam ao passo que as unidirecionais aumentavam ao estudar a causalidade entre VFC e VPAS [22]. Desta forma, boa parte da ASR poderia ser atribuída de forma errada à atividade barorreflexa quando não considerada a respiração durante análise [55].

Por sua vez, os parâmetros respiratórios são muito variáveis entre sujeitos, dependendo de questões físicas como estatura, massa e condicionamento físico, e, de questões emocionais, as quais via sistema límbico interferem no SNA gerando maior atividade respiratória. Esta ampla quantidade de parâmetros variáveis certamente interfere ao analisar de forma inter- e intraindividuais, sendo necessárias abordagens que possam adequadamente conferir respostas coerentes.

### 3.6 Índices indiretos do controle autonômico sobre o sistema cardiovascular

Parâmetros descritores da atividade autonômica são de difícil obtenção direta, pois o uso de eletrodos invasivos requer algum nível de anestesia, o que afetaria o objeto de estudo. Desta forma, estas informações são adquiridas indiretamente a partir da mensuração de outras variáveis como a VFC, a VPA e a sensibilidade do barorreflexo [5,8]. A mensuração não invasiva destes índices permite uma visão geral sobre o controle autonômico e seu possível efeito de modulação do sistema cardiovascular, guardando relações importantes entre este controle e possíveis estados patológicos cardiovasculares [5].

#### 3.6.1 Variabilidade da frequência cardíaca

O processo de despolarização das fibras cardíacas e consequente contração muscular, ocasionado pelas células cardíacas autoexcitáveis, sofre constante influência

do SNA apresentando comportamento variável ciclo a ciclo. O termo variabilidade da frequência cardíaca (VFC) representa este comportamento, por meio da análise das oscilações de frequências cardíacas instantâneas bem como das oscilações nos intervalos de pulsos cardíacos consecutivos [6].

Dada a influência do SNA, a frequência cardíaca se tornou uma importante alternativa não invasiva para o estudo da modulação do mesmo [6]. As variações existentes entre cada batimento cardíaco, com o sujeito em repouso, representam o ajuste do mecanismo regulatório batimento a batimento gerido pelo SNA [8]. Este processo regulatório permite ao organismo a manutenção da estabilidade de níveis pressóricos sistólicos e do débito cardíaco por meio de variações da frequência e da força de contração cardíacas.

A VFC é usualmente analisada por dois métodos, um que se utiliza da estatística descritiva da série temporal para caracterizar a distribuição do ciclo cardíaco e outro que modela os componentes periódicos associando bandas frequências específicas a processos fisiológicos [6].

Em um registro contínuo de ECG cada complexo QRS é detectado, então cada intervalo RR (intervalo entre complexos QRS adjacentes resultante da despolarização sinusal), ou frequência cardíaca instantânea, é definido. Variáveis tais como o intervalo RR médio, a FC média e a diferença entre o menor e o maior intervalo RR são utilizadas para a análise da VFC no domínio do tempo [6].

Outras opções de análise no domínio do tempo envolvem medidas estatísticas como o desvio padrão do intervalo RR (SDRR), o desvio padrão do intervalo RR médio calculado a partir de curtos períodos (SDARR), e o valor médio quadrático das diferenças entre intervalos RR sucessivos (RMSSD) [5,6]. Destas opções, quatro medidas são recomendadas para análises no domínio do tempo para estudos clínicos: duas descritoras generalistas da VFC (desvio padrão de todos os períodos cardíacos normais (SDNN) e o índice triangular, o qual mede a dispersão dos intervalos RR por meio da relação entre o número total de intervalos RR normais e o total de intervalos RR); uma medida de variabilidade de curto prazo (RMSSD) e outra variável que mensura a variabilidade de longo prazo (o desvio padrão do intervalo RR médio para 5 min de dados gravados)[5].

No domínio da frequência, a VFC é estudada por meio da análise da densidade do espectro de potência obtido na decomposição da variabilidade total dos dados em função

de suas componentes de frequência [6]. Os dois métodos mais utilizadas são a transformada rápida de Fourier (FFT) e a modelagem autorregressiva (AR) [6]. O espectro de potências gerado pela FFT considera todos os dados independente de se ajustarem ou não à um modelo, enquanto o AR busca ajustar os dados à um modelo de determinada ordem que melhor o represente [6].

As componentes de frequência obtidas pelos métodos descritos podem ser analisadas por aquisições de dados eletrocardiográficos de curta duração (5 min.) ou em aquisições longas, com prazo de 24 horas por exemplo. Aquisições de curta duração são comumente empregadas, sendo possível distinguir três componentes espectrais principais: muito baixa frequência (VLF 0 – 0,04 Hz); baixa frequência (LF 0,04 – 0,15 Hz); alta frequência (HF 0,15 – 0,4 Hz) [5,6].

A avaliação deste espectro de potência é utilizada para identificar as ações autonômicas sobre o sistema cardiovascular. A origem fisiológica destas componentes não é exatamente clara, em especial quando considera-se a marcada influência da atividade respiratória. As componentes VLF podem refletir alterações posturais dos sujeitos, sem possuir clareza a respeito de sua origem fisiológica, e deve ser avaliada com cautela ou preferencialmente excluída da análise espectral [5,6,8].

As componentes LF têm como origem sugerida a interação da modulação simpática com a modulação parassimpática [5,6,8]. Porém, este conceito é controverso, com alguns autores acreditando que as componentes de baixa frequência marcam a atividade simpática, enquanto outros acreditam que tanto a atividade simpática quanto a parassimpática são refletidas na mesma [6,56]. Por sua vez, as componentes HF são relacionadas predominantemente à atividade parassimpática, sendo afetadas pelo bloqueio farmacológico da atividade vagal (parassimpático), quase não afetadas por componentes simpáticos e são fortemente moduladas pela respiração [6].

Ante ao exposto, a energia total presente no espectro de potências da banda HF da VFC tem sido utilizada como índice que reflete o controle autonômico parassimpático, ao passo que, mesmo de forma controversa, a energia da banda LF tem sido utilizada como índice de atuação do sistema autonômico simpático apesar de poder sofrer influência de fatores metabólicos e características individuais como sexo e idade [6,8,12].

### 3.6.2 Variabilidade da pressão arterial

A manutenção adequada do suprimento sanguíneo para as demandas metabólicas do organismo, além da FC, depende de níveis pressóricos e de débito cardíaco estáveis [30,32]. Estes dependem do retorno venoso cardíaco, o qual sofre constantes modificações decorrente de mudanças posturais e da pressão intratorácica, variável em função da respiração [57].

Este esforço de manutenção do débito cardíaco, além de gerar variações da frequência cardíaca, também ocasiona a flutuação da PAS a cada batimento do coração, sendo conhecida como variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS). Esta pode ser estudada pela medida dos valores médios ao longo do tempo, utilizando um esfigmomanômetro por exemplo, ou batimento a batimento cardíaco com uso de equipamentos como o Portapress® [20]. Esta instrumentação não invasiva associada a métodos matemáticos possibilitou o estudo da relação da VPAS com parâmetros clínicos e fisiológicos.

Quando analisada no domínio do tempo, os parâmetros comumente utilizados são a pressão arterial média e seu desvio padrão em um determinado intervalo de tempo [20]. Assim como na VFC, as flutuações da PAS são estudadas no domínio da frequência via modelagem autorregressiva ou transformada de Fourier, apresentando bandas de potência específicas relacionadas a fenômenos fisiológicos [20,58].

As variações em alta frequência (banda HF: 0,15–0,4 Hz) estão relacionadas à variação da pressão intratorácica promovida pelo ciclo respiratório, não podendo, portanto, ser consideradas exclusivamente como influência autonômica, mas efeitos mecânicos da respiração na PA [8,20]. No entanto, estas oscilações em alta frequência estimulam os barorreceptores carotídeos os quais desencadeiam respostas do SNA nos vasos sanguíneos, afim de ajustarem o débito cardíaco à variação pressórica daquele instante [58].

Por sua vez, as variações de baixa frequência (0,05–0,14 Hz) são as que mais trazem informações relacionadas à variabilidade cardiovascular [58]. Nesta banda de frequências seriam identificadas informações atribuídas à modulação do controle simpático, aumentando a energia do espectro de frequências quando o SNA simpático exerce ação excitatória, e reduzindo quando a ação é inibitória [59]. Ainda na banda de

baixa frequências, também são encontradas oscilações lentas da PA como indexadoras da resposta barorreflexa [58].

É consenso de que em ambas as hipóteses há atividade do SNA sobre o sistema vascular, e o confronto destas ideias reside na capacidade, ou na dimensão de resposta dos barorreceptores arteriais na gênese do estímulo ao SNA [58]. Conforme abordado na seção anterior, quando estudada esta interação entre PA e FC via modelagem causal como proposto por PORTA *et al.* [22], verificou-se que desconsiderar a respiração pode levar à incorreta estimativa da resposta barorreflexa.

Por fim, a análise espectral também identifica componentes de muito baixa frequência (VLF). Estas componentes inferiores a 0,04 Hz têm natureza incerta e podem representar efeitos do sistema de regulação pressórico hormonal via renina/angiotensina, bem como mecanismos termorreguladores do organismo [20].

A VPAS é um fenômeno fisiológico que pode estar ligado à proteção cardiovascular via respostas anti-hipertensivas. No entanto, cabe ressaltar que tal fenômeno também faz parte de um complexo mecanismo de retroalimentação o qual envolve FC e respiração sendo de difícil análise inter- e intraindividual.

### 3.6.3 Sensibilidade barorreflexa (BRS)

Os barorreceptores são células existentes na parede do seio carotídeo e no arco aórtico responsáveis por identificar variações de curto prazo na pressão arterial, auxiliando o seu controle [30,60]. Os estímulos mecânicos ocasionados pela variação da pressão arterial nestes receptores, levam a respostas reflexas do SNA, com aumento da ação parassimpática em resposta a hipertensão ou predomínio a ação simpática em caso de hipotensão arterial [8], [30].

Em condições normais, os barorreceptores estão constantemente ativos exercendo inibição da aferência simpática [60]. Porém, em caso de hipotensão, a ação simpática promove o aumento na frequência cardíaca, na contratilidade do músculo cardíaco, na resistência vascular periférica e no retorno venoso cardíaco [60]. Por sua vez, a resposta parassimpática ao aumento da PA, inibe a ação simpática, resultando em menores frequências cardíacas, contratilidade do músculo cardíaco, resistência vascular periférica e retorno venoso cardíaco [60]. Cabe destacar que as repostas vindas dos barorreceptores identificam as variações de curto prazo na pressão arterial, e a deservação destes

receptores leva ao aumento da VPAS sem aumentar seu valor absoluto no longo prazo [60].

Dado esta relação com o SNA, a medida do reflexo mediado pelos barorreceptores tem sido utilizada como ferramenta de avaliação do controle autonômico cardiovascular, e a redução em sua resposta é associada à doenças como hipertensão, infarto e insuficiência cardíaca por aumento da atuação crônica do SNA simpático [61]. A resposta barorreflexa pode ser mensurada a partir da estimulação dos receptores carotídeos por drogas vasoativas ou por estímulos mecânicos à variação pressórica abrupta como na manobra de Valsalva ou na manobra de “*Head Up Tilt Test*” [60–62].

Variações na resposta barorreflexa batimento a batimento do coração também podem ser medidas, permitindo avaliar pequenas variações que ocorrem no dia a dia [60–62]. Os métodos para esta avaliação são conhecidos como BRS espontânea, sendo medidas não invasivas e de baixo custo, como o método da sequência, o qual faz a análise de regressão de rampas crescentes e decrescentes da PAS e do RRi batimento a batimento cardíaco, e a estimativa do ganho barorreflexo por meio da análise espectral da PAS e da variabilidade do intervalo RR [60–62].

Neste trabalho a técnica a ser utilizada é a estimativa espectral da BRS, a qual calcula a média ponderada do ganho da função de transferência para cada banda de frequência específica LF e HF. Os pesos para esta média ponderada são 0 ou 1, e são determinados a partir da função de coerência entre PAS e RRi. Determina-se um limiar  $k$  para a função de coerência, onde a frequência acima deste limiar tem seu ganho da função de transferência ponderado por 1, caso contrário 0. Em geral o limiar adotado tem valor em torno de 0,5, no entanto, valores menores possuem impacto negligenciável nos resultados finais [63]. Sendo assim, o uso deste limiar faz com que apenas frequências com valores de coerência mais elevados sejam utilizados na média final.

Apesar de serem métodos relativamente simples, a capacidade de medida da BRS espontânea pode ser limitada em razão da necessidade de o sujeito avaliado apresentar ritmo sinusal normal; do efeito de viés gerado por batimentos ectópicos; e por requisitos dos diferentes algoritmos [61]. Além disto a análise de confiabilidade do método mostra que a variabilidade intraindividual é alta, independente do grupo populacional ou do método utilizado [61]. Além disto, como levantado anteriormente, a respiração pode afetar de forma importante a medida e análise dos dados de BRS espontânea. Desta forma,

o seu uso na avaliação e acompanhamento do tratamento de pacientes deve ser feito com cautela [22,61].

### 3.7 Características intra e interindividuais na análise de índices autonômicos cardiorrespiratórios

Medidas de parâmetros fisiológicos apresentam variações individuais importantes quando mensuradas, e podem ser classificadas de duas formas: variações interindividuais (interV) e variações intraindividuais (intraV) [28]. As interV representam as variações entre sujeitos resultantes da interação entre genótipo e ambiente, o qual inclui aspectos naturais e socioculturais [28]. As intraV, por sua vez, representam as variações do sujeito com ele mesmo ao longo do tempo, sendo resultado das alterações em funções fisiológicas do mesmo [28].

Diferenciar interV de intraV é de fundamental importância para a interpretação de dados fisiológicos, seja quando avaliando um estado inicial, evolução de determinado quadro clínico ou progressão de determinada tarefa monitorada. Entretanto, quando as medidas são realizadas uma única vez em um determinado protocolo experimental, a diferenciação entre estas variações não é possível. Para tal, faz-se necessário o uso de protocolos experimentais com medidas repetidas, no entanto, nem sempre é possível fazê-lo dada a natureza do experimento. Por exemplo, testes que envolveriam determinada tarefa a qual se faz necessário o desconhecimento da mesma, têm a realização de protocolos de medida repetida comprometidos uma vez que o conhecimento prévio facilita a execução seguinte.

Há trabalhos que consideram as variações individuais na VFC como índice avaliador da capacidade autorreguladora de um sujeito [64]. No entanto, cabe ressaltar que há diversos fatores extrínsecos à capacidade autorreguladora capazes de influenciar na VFC, entre eles idade, estilo de vida, estresse mental, atividade física e fatores genéticos [26]. Desta forma, apesar do uso já estabelecido de variáveis cardiovasculares como a VFC e a VPAS no estudo da atividade do SNA, resultados controversos são comuns dada a influência destas variações individuais [28].

Medidas de índices de VFC como SDNN, RMSSD, espectro de potências para a banda LF e HF, e a relação LF/HF apresentam boa confiabilidade em suas medidas para adultos e adolescentes [28,65,66]. FARAH *et al.* [66] examinaram a confiabilidade das medidas de VFC no domínio do tempo e frequência para 27 adolescentes de 14 a 19 anos,

não encontrando diferenças estatísticas entre as medidas repetidas após oito dias. PINNA *et al.* [65] avaliaram 39 sujeitos saudáveis (18 homens e 21 mulheres), com idades entre 26 e 52 anos. As medidas de VFC foram obtidas em dois dias seguidos sobre as mesmas condições, utilizando respiração espontânea e controlada, não sendo encontradas diferenças significativas entre as medidas. Porém, ressaltaram que a confiabilidade das medidas é melhor quando em respiração controlada [65]. KOBAYASHI [28], realizou medidas de VFC em 75 homens, com idades entre 20 e 61 anos, repetindo o protocolo de medidas por seis vezes em média. Foram estudadas as variabilidades intraindividual e interindividual, sendo os resultados consistentes com a boa reprodutibilidade e confiabilidade dos índices de VFC dado a baixa variabilidade intraindividual [28].

As medidas de pressão arterial obtidas batimento a batimento cardíaco pelos sensores não invasivos (Finapress®) são alternativas confiáveis às medidas invasivas [67]. Desta forma, avaliações laboratoriais da pressão arterial tornaram-se de mais fácil realização e a confiabilidade das medidas dependente apenas da real variação da pressão arterial. Tais variações pressóricas de origem natural se mostraram a razão de confiabilidade baixa a moderada para as medidas de pressão arterial batimento a batimento em posição ortostática [68]. A correta compreensão desta variação é de fundamental importância para a interpretação de informações relacionadas à pressão arterial. Vale ressaltar que as oscilações pressóricas de curto ou longo prazo são fruto de um complexo mecanismo de interação, o qual depende de outros mecanismos fisiológicos como a respiração, a condição cardíaca e fatores hormonais.

Por outro lado, as técnicas para medida do BRS espontâneo apresentam problemas de reprodutibilidade e confiabilidade em algumas populações especiais como pacientes com insuficiência cardíaca e pós-infarto do miocárdio, dado a não ocorrência de ritmo sinusal ou a presença de batimentos cardíacos ectópicos [61]. Considerando a população de sujeitos saudáveis, as medidas intraindividuais apresentam maior variabilidade comparadas às medidas interindividuais. Assim, a BRS espontânea deve ser avaliada com cautela quando informações relativas aos efeitos em um sujeito são avaliadas [61,69].

A respiração é outro parâmetro fisiológico importante, dada sua complexa integração com sistema cardiovascular. A VFC é influenciada pelo volume respiratório e por sua frequência, tendo a ASR maior magnitude quando há a ocorrência de maiores volumes correntes e menores frequências respiratórias [16]. A relação inspiração/expiração é outra variável capaz de influenciar a VFC, especialmente quando

uma inspiração curta é seguida de uma longa expiração [70]. Neste trabalho, são consideradas apenas as interações respiratórias na VFC, mas vale ressaltar que neste sistema complexo, ainda há influências circadianas e quimio-sensitivas [16].

Dada a diferença de padrões respiratórios entre sujeitos, alguns mecanismos foram propostos para minimizar esta influência na análise da VFC. CAMMANN e MICHEL [24], coletaram junto ao ECG o sinal respiratório por meio da medida da circunferência torácica em voluntários expostos a uma demanda física padronizada. Desta forma, a partir do reconhecimento dos padrões respiratórios, os autores obtiveram as frequências respiratórias em diferentes instantes (repouso e carga física) e utilizaram o valor da frequência média respiratória para determinar a real banda de ocorrência da ASR para cada sujeito. Esta abordagem, segundo os mesmos, permite conhecer a banda de frequências onde a ASR se encontra, e possibilita uma interpretação mais cuidadosa levando em consideração as individualidades no que diz respeito ao mecanismo respiratório [24].

DENVER, REED, PORGES [71], baseado em um modelo neural de geração da ASR no qual, esta e a frequência respiratória são saídas de um oscilador paralelo em comum, afirmam que a frequência da ASR seria igual à frequência respiratória obtida em um indivíduo. Apesar de as medidas das variáveis cardiovasculares se tornarem mais confiáveis quando a frequência respiratória é controlada [65], os autores relatam que a imposição de um controle respiratório para a análise da VFC e da ASR comprometeria o *feedback* entre a atividade vagal cardíaca e a frequência respiratória, e defendem que um procedimento de correção da ASR não seria necessário [71].

Como visto, dado a este estrito relacionamento com a respiração a VFC estudada com base na ASR pode até mesmo refletir prioritariamente o padrão respiratório em detrimento atividade autonômica propriamente dita. Desta forma, temos que a VFC carrega informações sobre a atuação sistema autonômico em meio à influência das variáveis respiratórias, o que torna complexo o uso deste índice como modulador da atividade autonômica sem o devido cuidado em compreender a influência respiratória.

Neste sentido, a comparação entre variáveis cardiovasculares obtidas a partir de diferentes procedimentos, como atividades cognitivas em testes biopsicológicos por exemplo, torna-se ainda mais complexa dada a variedade de padrões respiratórios individuais associados à cada atividade. Assim, é importante o desenvolvimento de um método que considere as variações inter- e intraindividuais e proporcione a adequada

interpretação das informações relativas ao sistema cardiovascular e seus índices autonômicos.

### 3.8 Modelagem do sistema cardiovascular e suas relações de causalidade

Em determinadas situações, há o conhecimento prévio das relações de entrada e saída de um sistema e, nestes casos, é possível se prever o valor de uma saída para uma dada entrada. Entretanto, existem casos onde não se conhece o conjunto de equações matemáticas (funções de transferência) as quais regem essas relações. Desta forma, técnicas de identificação de sistemas são alternativas para o processo de modelagem, pois necessitam apenas dos sinais de entrada e de saída para elaborar um modelo matemático que explique a relação entre os mesmos [72].

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

O processo de identificação de sistemas é intimamente ligado ao estabelecimento de uma função de transferência, capaz de relacionar um sinal de entrada com outro de saída, unindo em um único processo as interações da entrada para a saída (*feedforward*) e de realimentação (*feedback*). Tem-se, com isso, um sinal de saída ( $y$ ) resultante de um processo de filtragem, que é modelado pela função de transferência  $H(z)$ , da entrada  $x$ , e um ruído aditivo  $n$  (Figura 3.8).

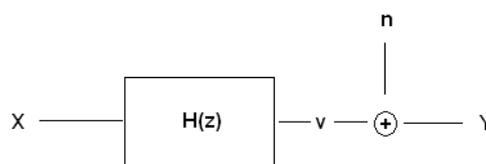


Figura 3.8: Representação de um sistema linear com entrada ( $x$ ) saída ( $y$ ) e ruído aditivo ( $n$ ).

Assumindo esse modelo linear e invariante no tempo, a modelagem autorregressiva (AR) pode ser utilizada a fim de se estudar o comportamento deste sistema. Nesta, os valores atuais de um sinal são expressos em função de amostras passadas pertencentes à própria série temporal [73,74].

A dependência de amostras futuras em relação a amostras passadas pode ser demonstrada pela função de autocorrelação, a qual pode ser estimada como a média do

produto de uma amostra  $x[n]$ , com outra amostra da mesma série, separadas por um intervalo de  $k$  amostras ( $x[n+k]$ ), sendo estimada como:

$$r_{xx}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^{N-k} x[n]x[n+k] \quad (3.1)$$

O modelo AR de uma série temporal é baseado na ponderação de amostras anteriores desta acrescida de um erro [73,74], sendo definido como:

$$x[n] = \sum_{i=1}^M a_i x[n-i] + \varepsilon[n] \quad (3.2)$$

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

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

$$\varepsilon[n] = x[n] - \sum_{i=1}^M a_i x[n-i] \quad (3.3)$$

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

O modelo autorregressivo é importante não somente para estimar valores futuros, mas também para a análise de informações no domínio da frequência. O espectro de potências de um sinal indica como a energia é distribuída em função de suas componentes de frequência, sendo aquela uma variável matematicamente igual à variância medida no domínio do tempo [74].

Sendo assim, o espectro pode ser estimado como:

$$SS(j\omega) = \frac{\hat{\sigma}_p^2}{|1 - a_1 e^{-j\omega} - \dots - a_M e^{-jM\omega}|^2} \quad (3.4)$$

onde os valores de  $\sigma_p, a_1, a_2, \dots, a_m$ , são encontrados a partir resolução das equações de Yule-Walker [74].

A análise no domínio da frequência por meio de modelos AR tem especial importância quando os registros a serem trabalhados são de curta duração. Métodos não paramétricos como o método de Welch e o método de Bartlett, quando aplicados a estes registros geram erros de tendência, sendo os modelos AR uma boa opção. Isto porque os modelos não paramétricos baseados no cálculo da transformada discreta de Fourier (DFT) têm sua resolução em frequência dependente do número de pontos utilizados para o cálculo, fato que não ocorre nos modelos paramétricos AR [74].

O inconveniente em se trabalhar com modelos AR está na determinação de sua ordem. Quando o valor de  $M$  é muito baixo, os picos de componentes de frequência importantes podem não aparecer e o espectro ficar excessivamente suavizado, ao passo que valores muito altos de  $M$  podem levar ao aparecimento de picos espúrios no espectro de potências [74].

Neste caso, a decisão da ordem do modelo pode ser baseada a partir de critérios desenvolvidos para identificar o melhor modelo ajustado. Akaike apresentou dois critérios, o “*Final Prediction Error*” (FPE) em 1969 e o “*Akaike Information Criterion*” (AIC) em 1974. Rissanen propôs o “*Minimum Description Length*” (MDL) em 1983, sendo que todos utilizam a variância estimada do erro de predição linear  $\left( \hat{\sigma}_{wp}^2 \right)$  em seus cálculos [75].

$$FPE[p] = \hat{\sigma}_{wp}^2 \left( \frac{M + p + 1}{M - p - 1} \right) \quad (3.5)$$

$$AIC[p] = \ln \hat{\sigma}_{wp}^2 + 2p/M \quad (3.6)$$

$$MDL[p] = M \ln \hat{\sigma}_{wp}^2 + p \ln M \quad (3.7)$$

Entre estes critérios, o AIC vem sendo utilizado com maior frequência para a escolha do modelo que melhor se ajusta a um conjunto de dados [27,52,74,76].

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

envolvidos na regulação cardiovascular [52]. Como as interações não ocorrem de forma puramente linear na relação de estudo proposta, modificações na PAS interferem na VFC e vice-versa, neste ponto o sistema seria representado por um loop fechado onde as variáveis interagem mutuamente, sendo difícil estabelecer uma relação causal (Figura 3.9) [27,52].

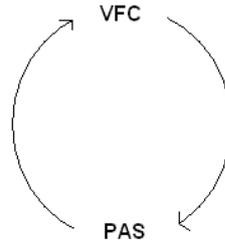


Figura 3.9: Representação de um sistema bivariado em malha fechada

A modelagem AR multivariada (MAR) é a opção para o estudo de sistemas como o apresentado, em especial quando se deseja, não somente, um modelo de série temporal para cada variável, mas também as relações fisiológicas importantes existentes entre estas como o proposto para os estudos da VFC e da PAS [77].

Sendo assim, este sistema é adequadamente representado por um modelo multivariável onde amostras de saída passadas, além dos valores de entrada atuais e passados, também interferem na saída atual do modelo. Quando o sistema interage de forma aberta, não havendo realimentação do sistema, uma única equação seria capaz de estabelecer o modelo descritor para tal sistema, funcionando como uma regressão múltipla [72,78].

$$x_1[t] = -a_1x_1[t-1] \dots - a_nx_1[t-n] + b_1x_2[t-1] \dots + b_nx_1[t-n] + e[t] \quad (3.8)$$

No entanto, para um sistema onde as variáveis se interagem em um loop fechado, não há sentido em considerar uma variável de entrada para o sistema uma vez que elas se inter-relacionam. Neste caso, a modelagem por meio de múltiplas séries temporais se faz necessária e o modelo resultante consistiria de duas equações [52], a saber:

$$\begin{aligned} x_1[t] &= \sum_{k=1}^n a_{1,1}(k) x_1[t-k] + \sum_{k=1}^n a_{1,2}(k) x_2[t-k] + e_1[t] \\ x_2[t] &= \sum_{k=0}^n a_{2,1}(k) x_1[t-k] + \sum_{k=1}^n a_{2,2}(k) x_2[t-k] + e_2[t] \end{aligned} \quad (3.9)$$

Deve-se notar que para  $a_{1,2}(0) = 0$  enquanto  $a_{2,1}(0) \neq 0$ , permite-se causalidade e efeitos instantâneos somente na direção de  $x_1 \rightarrow x_2$ , com causalidade estrita na direção de  $x_2 \rightarrow x_1$ . Caso a conexão entre os dois sinais esteja presente em ambas as equações, então os dois erros estimados  $\omega_1$  e  $\omega_2$  não seriam independentes. A necessidade em incluir conexões instantâneas em uma direção ou outra torna o modelo assimétrico.

Esta modelagem permite o estudo das relações de causalidade linear entre as variáveis que compõem este sistema fechado [79]. Para isto, força-se a zero os coeficientes  $b_{1,n}$  para estudar a relação de  $x_1$  causando  $x_2$ ; ou os coeficientes  $a_{2,n}$  para estudar a relação de  $x_2$  causando  $x_1$ . As manipulações propostas nos coeficientes da Equação 3.9 visam modificar a variância ( $\sigma^2$ ) dos sinais com a intenção de se estabelecer causalidade. Neste modelo bivariado, pode-se dizer que  $x_2$  causa  $x_1$  ( $x_2 \rightarrow x_1$ ) quando  $\sigma_1^2 < \sigma_2^2$  [79].

A equação (3.9) pode ser reescrita na forma matricial:

$$\mathbf{X}_t = \Phi \mathbf{X}_{t-1} + \boldsymbol{\varepsilon}_t \quad (3.10)$$

onde:

$$\boldsymbol{\varepsilon}_t^T = (\varepsilon_{1t}, \varepsilon_{2t}) \quad (3.11)$$

e:

$$\Phi_n = \begin{pmatrix} a_{1n} & b_{1n} \\ a_{2n} & b_{2n} \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

A equação 2.10 fornece um modelo onde valores de  $\mathbf{X}_t$  dependem de amostras passadas  $\mathbf{X}_{t-1}$ , formando assim um modelo autorregressivo vetorial. Então a equação 3.10 pode ser reescrita como:

$$(\mathbf{I} - \Phi_n \mathbf{B}'_n) \mathbf{X}_t = \boldsymbol{\varepsilon}_t \quad (3.13)$$

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

$$\begin{pmatrix} a_{1n} B' & b_{1n} B' \\ a_{2n} B' & b_{2n} B' \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

Realizada a modelagem proposta, torna-se possível obter o autoespectro e o espectro cruzado a partir de um modelo autorregressivo bivariado. Os espectros de potência para  $X_1$  e  $X_2$  são, para  $z = e^{j2\pi f \cdot n}$ :

$$S_{11}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot \left[ |1 - b_{2,n}(z)|^2 \cdot \lambda_1^2 + |b_{1,n}(z)|^2 \cdot \lambda_2^2 \right] \quad (3.15)$$

$$S_{22}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot \left[ |a_{2,n}(z)|^2 \cdot \lambda_1^2 + |1 - a_{1,n}(z)|^2 \cdot \lambda_2^2 \right] \quad (3.16)$$

e o espectro cruzado:

$$S_{12}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot \left[ (1 - b_{2,n}(z)) \cdot a_{2,n}(z^{-1}) \cdot \lambda_1^2 + b_{1,n}(z) \cdot (1 - a_{1,n}(z^{-1})) \cdot \lambda_2^2 \right] \quad (3.17)$$

onde:

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

e,  $\lambda_i^2$ , a variância do ruído [27].

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

$$\gamma_{1,2}^2 = \frac{|S_{12}(f)|^2}{S_{11}(f) \cdot S_{22}(f)} \quad (3.18)$$

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

$$\gamma_{1 \rightarrow 2}^2 = \gamma_{2,1}^2 |_{A_{12}(z)=0} \quad (3.19)$$

$$\gamma_{2 \rightarrow 1}^2 = \gamma_{2,1}^2 |_{A_{21}(z)=0} \quad (3.20)$$

Os coeficientes são forçados a zero no momento de cálculo dos mesmos para o modelo proposto e, assim como na modelagem AR univariada, a ordem do modelo é de grande importância, e o AIC tem sido utilizado para esta escolha [27,52,76,77].

O conceito de causalidade de Granger tem sido utilizado há algum tempo na literatura, buscando compreender de forma mais objetiva as relações fisiológicas do sistema cardiorrespiratório [21,27,52,54,80]. O primeiro modelo considerava um mecanismo de retroalimentação entre iRR e PAS e sua respectiva ressonância (Figura 3.10), onde  $x_1[t]$  representa PAS e  $x_2[t]$  iRR.  $w_1$  e  $w_2$  são ruídos brancos gaussianos independentes, com média zero e variâncias  $\lambda_1^2$  e  $\lambda_2^2$  respectivamente. Os coeficientes do modelo são representados por  $a_{i,j}(k)$ , onde  $i$  se refere ao sinal de saída e  $j$  ao de entrada,  $k$  é o atraso entre amostras [21,27].

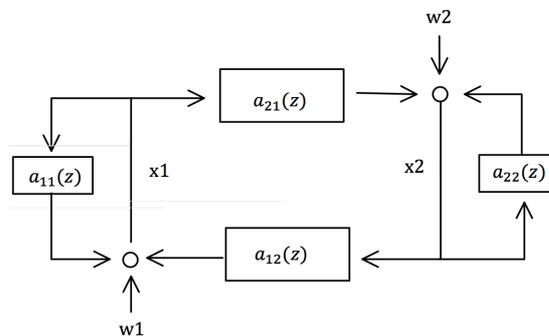


Figura 3.10. Modelo bivariado representativo da interação de iRR e SAP, e seus respectivos mecanismos de ressonância

Este modelo, no entanto, não considera a respiração como variável integrante do sistema cardiorrespiratório. Conforme descrito anteriormente, a respiração possui grande importância para a geração do mecanismo de ASR no iRR, bem como influencia a PAS via retorno venoso cardíaco, dadas as variações ocasionadas na pressão intratorácica. Desta forma, para a análise das relações causais entre iRR e PAS, torna-se fundamental considerar o papel da respiração, conforme estudado no domínio do tempo em [22]. No referido trabalho, o modelo utilizado para o estudo da influência respiratória se valeu de um sinal exógeno o qual exerce influência em iRR e SAP (figura 3.11).

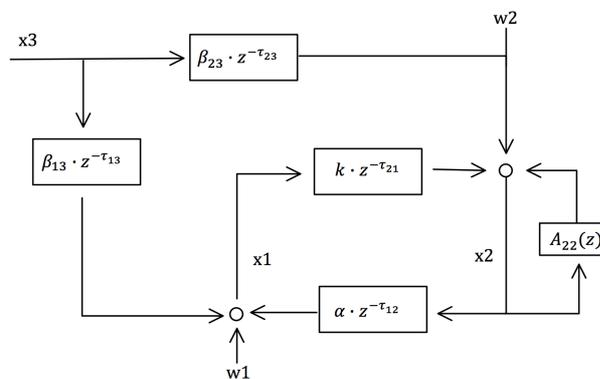


Figura (3.11) Modelo bivariado iRR - SAP com influência exógena da respiração ( $x_3$ ).

## **4 Estimativa matemática de diferenças intra- e interindividuais para duas diferentes atividades**

Identificar e quantificar interV e intraV é importante para a adequada interpretação dos índices fisiológicos indicadores da atividade do SNA. Conforme visto na seção anterior, a mensuração das intraV depende de medidas repetidas de uma mesma atividade o que nem sempre é possível dada a natureza do experimento.

Mensurar a resposta de variáveis cardiovasculares a testes cognitivos, como operações aritméticas, atividades de lógica, leitura e fala, é comum para avaliar a resposta do sistema autonômico. Quando comparados o repouso a atividades distintas, em geral é observado o comportamento médio de uma dada população, observando-se as variações interindividuais, sem considerar questões de variabilidade intraindividual.

Medidas de intraV são, em geral, utilizadas para quantificar a diferença entre de dois métodos de medidas clínicas em uma mesma população, resultando em uma medida de confiabilidade [81]. No entanto, o uso destas informações em conjunto pode auxiliar na compreensão das repostas fisiológicas associadas aos experimentos propostos. Por exemplo, em um determinado experimento, onde é medida a variação dos participantes da atividade 1 para a atividade 2, um determinado grupo, apesar de apresentar variação dentro da média da população estudada, pode apresentar uma maior variabilidade intraV comparado a outros sujeitos com mesma média final. Esta variabilidade é resultado das interações fisiológicas não mensuráveis as quais levam a variável medida ter determinado valor final.

Desta forma, reforça-se o fato de que o valor final de determinado índice cardiovascular pode ser influenciado por diversos mecanismos fisiológicos os quais não estão sobre o controle do pesquisador. Neste sentido, torna-se útil desenvolver uma ferramenta que possa quantificar estas diferenças e permitir novas observações a cerca dos fenômenos fisiológicos responsáveis pela variável estudada.

A fim de quantificar a intraV e interV, é proposto neste trabalho uma simples manipulação de dados baseada em um modelo linear, o qual descreve a relação de determinada variável em dois protocolos de atividades. Por exemplo, medidas em repouso

e a repetição das mesmas durante um determinado teste cognitivo como a leitura, o que possibilitaria avaliar a transição entre protocolos.

As variáveis medidas representadas por um modelo linear podem ser descritas a partir do valor médio da amostra acrescido de um erro aleatório, o qual resume o erro de medida do equipamento e os efeitos fisiológicos os quais conferem a intraV e interV. Em atividades onde protocolos distintos tenham suas variáveis mensuradas pelo mesmo equipamento, é razoável admitir que o erro dado pelo equipamento seja igual em ambas as medidas.

Desta forma, o comportamento em repouso ou na atividade inicial ( $x_0$ ) de um sujeito pode ser modelado como na equação 4.1.

$$\hat{x}_{0,n} = \bar{x}_0 + \Delta x_n + e_{j,n} \quad (4.1)$$

O comportamento na segunda atividade, o qual depende do estado inicial do sujeito, é modelado pela equação 4.2.

$$\hat{x}_{1,n} = \bar{x}_1 + \Delta x_{0,n} \cdot k + e_{0,n} \quad (4.2)$$

onde:

$\bar{x}_j$ : representa o valor médio da variável estudada no protocolo j;

$\Delta x_{0,n}$ : representa a variação do sujeito n em relação a atividade de base;

$k$ : representa a variação do protocolo dada a correlação existente entre as atividades estudadas;

$e_{0,n}$ : representa o erro de medida para a atividade proposta. Este se relaciona ao erro de medida durante a aquisição dos dados e às variações fisiológicas do sujeito, admitindo-se média zero e independência entre os mesmos.

Estimando-se um modelo linear para as variáveis considerando dois protocolos estudados, ambos os erros de medida e valores de  $k$ , podem ser obtidos. Os erros de medida informam erros relativos à aquisição dos dados em função do equipamento, bem como influências fisiológicas as quais modificam a variável estudada, porém não são de mensuração possível. Estes erros são obtidos pela medida da distância no eixo  $x$ - $y$  do

ponto mensurado ao ponto estimado pelo modelo linear. O valor de  $k$ , por sua vez, é dado pela inclinação da reta dada pelo modelo linear, representando a variação de um protocolo para o outro.

A figura 4.1 exemplifica o apresentado anteriormente ao ilustrar o modelo linear estimado e os erros de medida, em unidades normalizadas (n.u), para a variável PA. Como observado na mesma, os erros são diferentes, considerando as atividades testadas de forma separada. Durante o repouso, o erro medido foi de 1,10 n.u, ao passo que durante a tarefa 1 o erro foi de 1,36 n.u.

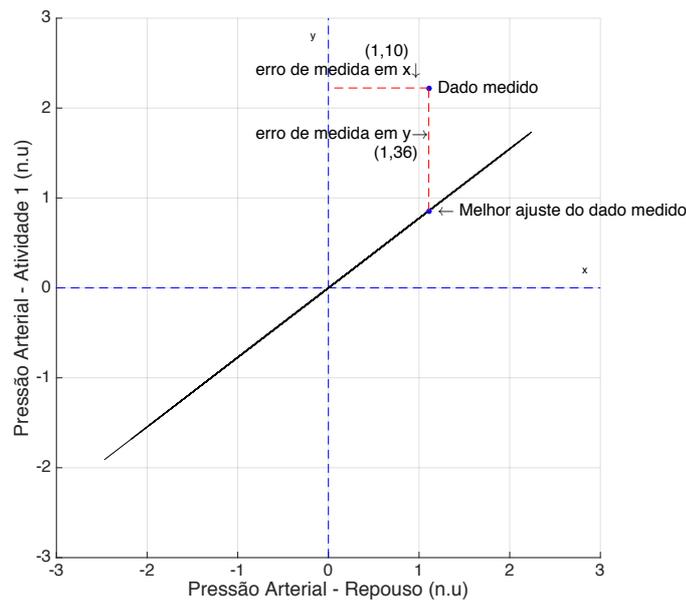


Figura 4.1. Modelo linear estimado para PA em repouso x atividade 1 em unidades normalizadas (n.u). No eixo (x) segue o valor normalizado para a medida em repouso, no eixo (y) para a medida durante a atividade proposta. Erros de medida são diferentes considerando as distâncias em (x) e (y) do valor medido (dado medido) para o melhor ajuste no modelo linear estimado.

A fim de tornar iguais os erros de medida relativos ao aparelho nas duas atividades, uma vez que o mesmo aparato foi utilizado para a aquisição de dados em ambos os testes, foi proposta uma manipulação matemática, na qual os dados, e a linha de regressão calculada anteriormente, foram rotacionados em  $45^\circ$ . Ao realizar tal procedimento, os erros de medida dados no plano  $x$ - $y$  tornam-se iguais (0,967 n.u) formando os dois catetos de um triângulo retângulo, e a hipotenusa, a menor distância entre o dado rotacionado e seu melhor ajuste também rotacionado em  $45^\circ$ , demonstrado na figura 4.2.

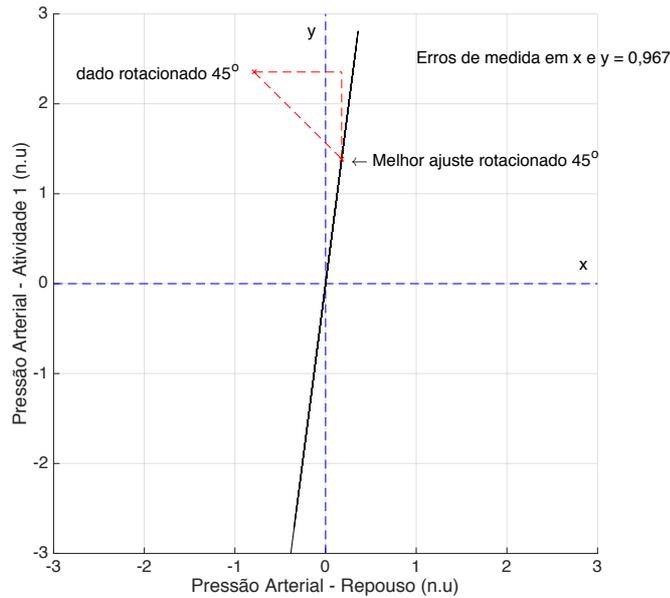


Figura 4.2. Demonstração da rotação dos dados e os erros estimados. Os erros de medida nos eixos (x) e (y) se igualam após a rotação de 45 graus dos dados medidos e dos melhores ajustes obtidos pelo modelo linear.

Esta manipulação dos dados permite quantificar as respostas inter e intraindividuais para diferentes atividades como Repouso x Atividade 1. A variabilidade intraindividual ( $\Delta x_{0,n}$ ) é mensurada pela distância entre o dado rotacionado 45° e seu melhor ajuste também rotacionado 45°. A variabilidade interindividual é obtida pela medida da distância entre o melhor ajuste do dado obtido e esta mesma medida rotacionada 45°. Toda esta manipulação e as medidas obtidas encontram-se representadas na figura 4.3.

Quantificar intraV e interV envolvendo duas tarefas distintas possibilita identificar sujeitos que, apesar de estarem na média da população (menor variação interV) possuem diferentes comportamentos intraindividuais por possíveis questões fisiológicas distintas. As próximas seções irão abordar a prática deste procedimento em dados reais coletados em repouso e durante atividades cognitivas distintas, as quais interferem na atividade do SNA.

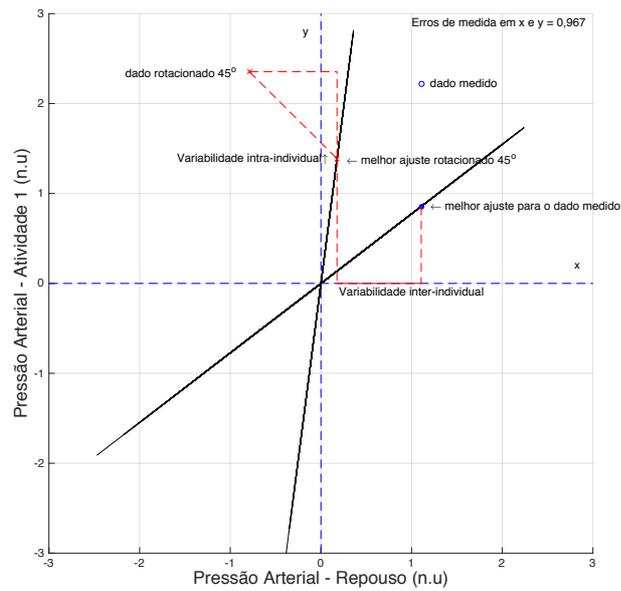


Figura 4.3. Estimativa de  $\text{intra}V$  e  $\text{inter}V$  a partir dos dados rotacionados.  $\text{intra}V$  é representada pela menor distância entre a projeção rotacionada em 45 graus do dado medido e seu melhor ajuste no modelo linear também rotacionado em 45 graus.  $\text{inter}V$  é representada pela distância no eixo (x) entre o melhor ajuste para o dado medido no modelo linear e o melhor ajuste para o dado medido no modelo linear rotacionado em 45 graus.

## 5 Avaliação das intraV e interV em índices autonômicos cardiovasculares

Neste capítulo será apresentada a aplicação da metodologia anteriormente explanada em dados reais referentes a índices autonômicos cardiovasculares. Além de buscar a quantificação das interV e intraV, também serão estudados os possíveis agrupamentos de sujeitos com o mesmo comportamento quanto a estas variações e as repercussões fisiológicas.

Desta forma, com a devida autorização dos pesquisadores responsáveis, foi utilizada uma base de dados referente ao estudo conduzido pelos doutores Alexander Jones e David Phillips em colaboração com o *MRC Epidemiological Resource Centre (Southampton General Hospital, UK)*. Trabalho este que visava a compreender o elo fisiológico entre o baixo crescimento fetal e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em idade adulta [82]. Para isso, um grupo de sujeitos foi submetido a um protocolo de tarefas as quais eram capazes de induzir mudanças na atividade do SNA por meio da modulação do sistema límbico e partes frontais do encéfalo relacionadas a processos comportamentais, como descrito na seção de fundamentos teóricos. Então foram obtidos sinais dos índices cardiovasculares e os dados relativos ao crescimento fetal para posterior análise.

### 5.1 Protocolo experimental

A população deste estudo era constituída de 179 sujeitos, 103 homens e 76 mulheres com idade média de 26,3 anos de idade ( $dp=0,4$ ). Todos os voluntários foram submetidos a três testes indutores de mudanças na modulação do SNA, separados entre si por blocos de descanso de 5 min com outros 4 min de orientação para a atividade seguinte. As tarefas eram:

Tarefa 1 (*Stroop test*): os voluntários deveriam realizar uma tarefa de conflito cor-palavra apresentada em uma tela. Neste teste as palavras eram nomes de cores coloridas de forma aleatória. A palavra era apresentada no centro da tela e abaixo viriam quatro opções dentre as quais o sujeito deveria selecionar por um botão aquela que

correspondesse a cor de preenchimento da palavra mostrada. No exemplo da figura 5.1 o sujeito deveria selecionar a terceira opção da esquerda para direita.

**AZUL**  
**VERDE AZUL VERMELHO AMARELO**

Figura 5.1. Exemplo da realização do Stroop test. Resposta correta: Vermelho.

Tarefa 2 (*mirror tracing test*): neste teste os voluntários deveriam desenhar o contorno de uma estrela apresentada por meio de uma imagem espelhada, sem retirar a caneta da superfície de desenho. Caso a mesma fosse removida, um sinal de alerta era emitido, indicando que o sujeito não deve retirá-la.

Tarefa 3 (*speech task*): nesta tarefa os sujeitos eram instruídos em uma cena hipotética na qual os mesmos deveriam se defender verbalmente da acusação de furto de objetos em uma loja.

Durante os testes, todos os sujeitos foram monitorados continuamente via sensor de pressão arterial e frequência cardíaca digitais (Portapress® - FMS BV Netherlands). Devido a problemas de aquisição e pós processamento dos dados, 11 sujeitos foram excluídos e 168 foram analisados (97 homens e 71 mulheres, idade média 26,5 (0,4)). Os índices cardiovasculares obtidos foram: PA, intervalo RR (iRR), banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca (LF VFC), banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca (HF VFC), banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial (LF PAS), banda de alta frequência da variabilidade da pressão arterial (HF PAS). Os sinais de PA e iRR foram amostrados em 4Hz como recomendado em [5]. Estimativas espectrais foram obtidas via Transformada Rápida de Fourier. Mais detalhes dos protocolos e aquisição dos dados em [82,83].

Foram estimados os modelos lineares relacionando o estado inicial de repouso e cada uma das atividades propostas. Em seguida foi executada a manipulação matemática proposta na seção 3 desta tese. A figura 5.2 demonstra a manipulação dos dados relativos à variável PA no modelo envolvendo repouso e a atividade 1. Todas as variáveis tiveram seus valores normalizados.

Os valores obtidos de  $intraV$  e  $interV$  para todas as variáveis em cada modelo foram testados para distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre cada modelo para os valores obtidos de  $intraV$  e  $interV$  foram testados

peelo teste de Wilcoxon. Diferenças envolvendo os três modelos foram testadas pelo teste de Friedman com pós-teste de Tukey.

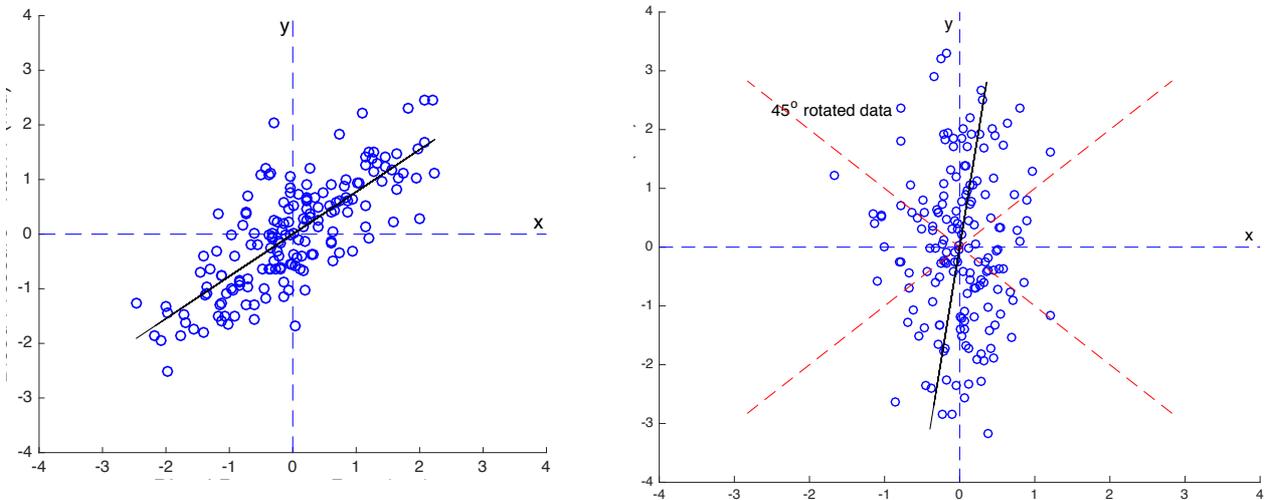


Figura 5.2. Manipulação dos dados de PA para o modelo Repouso (n.u) x Atividade 1 (n.u) conforme metodologia expandida no capítulo anterior para rotação dos dados.

Em seguida, as variáveis as quais apresentaram diferenças estatísticas em seus modelos foram submetidas à análise de clusters a fim de identificar agrupamento de sujeitos com características similares, e realizar inferências baseadas nos clusters formados. Para todos os testes estatísticos realizados, foi considerado  $\alpha=0,05$ . Todos os procedimentos e análises estatísticas foram implementados em ambiente MatLab (Mathworks).

## 5.2 Análise de clusters

A análise exploratória de dados permite uma observação inicial importante a respeito das relações multivariadas de uma determinada base de informações. Desta forma é possível observar agrupamentos de dados, “outliers”, ou sugerir hipóteses de relacionamento entre as variáveis estudadas.

Em determinadas bases de dados há o exato conhecimento dos grupos ou da estrutura de grupos existentes. A análise de clusters, por sua vez, permite identificar agrupamentos sem necessariamente possuir conhecimento prévio da estrutura de grupos existentes [84].

Para formar agrupamentos é necessário estabelecer medidas de “proximidade” entre os dados disponíveis. Estas medidas são obtidas a partir do cálculo de algum tipo de distância definida em função da natureza dos dados (discretos, contínuos ou binários),

da escala de medidas (nominal, ordinal, intervalos, razões) e do conhecimento do pesquisador a respeito dos mesmos [84].

A distância Euclideana, representada por uma reta entre dois pontos em um espaço  $n$  dimensional, é a mais utilizada para análise de clusters sendo calculada a partir da equação 5.1 [84]:

$$d(x, y) = \sqrt{(x_1 - y_1)^2 + (x_2 - y_2)^2 + \dots + (x_n - y_n)^2} = \sqrt{(x - y)'(x - y)} \quad (5.1)$$

onde  $x' = [x_1, x_2, \dots, x_n]$  e  $y' = [y_1, y_2, \dots, y_n]$ .

Outras medidas de distâncias são: Minkowski (Eq. 5.2); Camberra (Eq. 5.3) e Czekanowski (Eq. 5.4)[84];

$$d(x, y) = \left[ \sum_{i=1}^n |x_i - y_i|^m \right]^{1/m} \quad (5.2)$$

$$d(x, y) = \left[ \sum_{i=1}^n \frac{|x_i - y_i|}{x_i + y_i} \right] \quad (5.3)$$

$$d(x, y) = 1 - \frac{2 \cdot \sum_{i=1}^n \min(x_i, y_i)}{\sum_{i=1}^n x_i + y_i} \quad (5.4)$$

Ao utilizarmos a métrica Minkowski (Eq.5.2), ao variar-se  $m$ , modifica-se o peso dado à maiores e menores diferenças entre observações. Já as métricas Camberra (Eq.5.3) e Czekanowski (Eq.5.4) são utilizadas para variáveis não negativas. Quando os dados são binários, podendo ser descritos em uma tabela de contingência, o coeficiente de correlação amostral pode ser utilizado como medida de similaridade entre variáveis [84].

Os métodos de análises de clusters baseados nos valores das distâncias obtidas a partir das métricas de similaridade são classificados em métodos hierárquicos e os não hierárquicos. Os métodos hierárquicos não necessitam de conhecimento ou previsão *a priori* da quantidade de agrupamentos possíveis na base de dados, por outro lado, os métodos não hierárquicos necessitam ao menos de uma estimativa de quantos grupos possam ser formados [84].

Os métodos hierárquicos são divididos em métodos aglomerativos ou divisíveis. O primeiro considera inicialmente o número de grupos igual ao número de observações disponíveis. A partir disto, itens similares são agrupados e, a medida que a similaridade diminui, subgrupos vão sendo formados. O segundo método, por sua vez, considera que

todas as observações formam um único grupo inicial, e baseado nas similaridades este grupo, vai sendo dividido até que haja tantos grupos quanto observações.

Para chegar nestas divisões, os métodos hierárquicos podem utilizar diferentes métodos de ligação entre as observações. A ligação simples, que utiliza a distância mínima entre os itens; a ligação completa, a qual utiliza a distância máxima entre as observações; e a ligação média, onde são consideradas as distâncias médias entre todos os pares de observações de diferentes clusters [84].

Entre estes métodos de ligação, o de ligação simples, por utilizar a menor distância entre as observações para agrupá-las, pode não diferenciar adequadamente agrupamentos com pouca distinção. Por outro lado, este método pode identificar com mais clareza a formação de clusters não elipsoidais, em um processo chamado de encadeamento [84].

Outro método hierárquico de clusterização bastante utilizado é o método de Ward. Este procedimento iterativo minimiza a soma dos erros quadráticos (ESS – “*error sum of squares*”) ao gerar dois grupos [84]. Para um dado agrupamento  $k$ , a  $ESS_k$  definida como a soma quadrática dos desvios padrão de cada observação do cluster a partir de sua média (centróide) [84]. A cada iteração, os clusters cuja combinação resultarem em menor erro quadrático são unificados [84].

Os resultados obtidos pelos métodos hierárquicos são ilustrados por meio de um diagrama denominado dendrograma, o qual mostra as associações ou divisões obtidas em níveis sucessivos. No caso do método de Ward, a vertical representa os valores de ESS para cada fusão de grupos. Deve-se considerar nos resultados que fontes de erro e variações não são consideradas em métodos hierárquicos, tornando a técnica sensível a ruídos e “*outliers*” [84]. Desta forma, o pesquisador com conhecimento da conjuntura total da análise deve julgar se os grupos formados são coerentes.

Os métodos não hierárquicos de análise de cluster não necessitam do cálculo prévio da matriz de medidas de similaridade entre as observações, por isso são mais rápidos no processamento de bases de dados maiores [84]. No entanto, estes métodos necessitam de que o número inicial de clusters seja dado ou estimado [84].

O método K-means é a abordagem não hierárquica mais comumente utilizada. Em primeiro lugar, ocorre a divisão das observações em  $k$  clusters iniciais. Em seguida, cada item avaliado é dirigido ao cluster de média (centroide) mais próxima, sendo esta distância geralmente calculada pela distância Euclidiana [84]. A cada aquisição ou perda

de uma observação, a centroide é novamente calculada e este procedimento se repete até que todas observações sejam alocadas. Desta forma, temos que a especificação inicial de  $k$  gera um resultado final dependente do mesmo.

Este procedimento deve ser repetido variando-se o valor de  $k$ , observando-se os agrupamentos formados, os diferentes valores de centroides e as variâncias intra-grupos. Estas informações associadas ao conhecimento prévio do tema estudado definem o melhor agrupamento possível [84]. Para este trabalho, optou-se pela análise hierárquica de clusters pelo método Ward uma vez que não há conhecimento prévio da estrutura de grupos a ser formada.

### 5.3 Resultados

Inicialmente, as interV e intraV, quantificadas pelo método descrito no capítulo 4, foram comparadas em cada protocolo pelo teste de Wilcoxon para todas as variáveis estudadas. Em seguida, foram individualmente testadas para sua variação entre protocolos pelo teste de Friedman para todas as variáveis estudadas. A tabela 5.1 sumariza os valores obtidos de intraV e interV para as variáveis estudadas em cada modelo (repouso x tarefa) proposto.

Tabela 5.1. Sumário dos resultados referentes às diferenças entre intraV e interV para cada modelo proposto. Valores de medianas (intervalo interquartil) em unidades normalizadas (n.u) – \* $p < 0.05$  Teste de Wilcoxon para variação intraV e interV no mesmo modelo (repouso x tarefa); ♦ $p < 0.05$  Teste de Friedman para diferenças na variação intraV entre todos modelos (repouso x tarefa); ◇ $p < 0.05$  Teste de Friedman para diferenças na variação interV entre todos modelos (repouso x tarefa).

	Repouso – Tarefa 1			Repouso – Tarefa 2			Repouso – Tarefa 3		
	$k$	intraV	interV	$k$	intraV	interV	$k$	intraV	interV
PAS (n.u) ♦◇	0.77	0.40(0.52)*	0.56(0.78)*	0.69	0.50(0.55)	0.52(0.73)	0.65	0.47(0.60)	0.51(0.70)
iRR (n.u) ♦◇	0.85	0.30(0.43)*	0.59(0.71)*	0.81	0.32(0.46)*	0.57(0.69)*	0.73	0.42(0.53)*	0.53(0.64)*
LF VFC (n.u) ◇	0.66	0.56(0.58)	0.51(0.61)	0.58	0.55(0.67)	0.47(0.56)	0.53	0.49(0.59)	0.45(0.53)
HF VFC (n.u) ♦◇	0.85	0.34(0.41)*	0.55(0.78)*	0.82	0.31(0.43)*	0.54(0.77)*	0.70	0.42(0.51)	0.49(0.70)
LF VPAS (n.u) ◇	0.55	0.58(0.63)	0.49(0.56)	0.45	0.55(0.62)*	0.43(0.50)*	0.35	0.58(0.54)*	0.38(0.44)*
HF VPAS (n.u) ♦◇	0.61	0.41(0.61)	0.41(0.46)	0.53	0.54(0.73)*	0.37(0.42)*	0.35	0.57(0.80)*	0.30(0.34)*

Entre as variáveis estudadas, apenas iRR apresentou diferença significativa entre as interV e intraV em todos modelos repouso-tarefa. HF VFC, LF VPAS e HF VPAS apresentaram diferenças em dois modelos, BP apresentou diferenças apenas em um modelo, LF VFC não apresentou diferenças em qualquer modelo.

Considerando apenas intraV para a diferença entre modelos (repouso x tarefa), as variáveis iRR, PAS, HF VFC e HF VPAS apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os modelos. As variáveis iRR e HF VFC têm o modelo 1 diferenciado do modelo 3 ao passo que o modelo 2 não se difere de 1 e 3. As variáveis PAS e HF VPAS, por sua vez, têm o modelo 1 diferenciado dos modelos 2 e 3, os quais não se diferenciam. Avaliando interV para a diferença entre modelos (repouso x tarefa), todas as variáveis estudadas apresentaram diferenças estatisticamente significativa entre os modelos. Em todos os casos, os modelos 1, 2 e 3 diferenciaram-se por completo.

A análise de clusters foi utilizada para identificar grupos de sujeitos que se comportem de forma similar. Esta análise foi baseada em padrões de intraV e interV para as variáveis iRR, HF VFC e HF VPAS, as quais apresentaram diferenças estatísticas entre intraV e interV considerando cada modelo isoladamente. Desta forma, três modelos de clusterização foram estimados a partir dos valores de intraV e interV de cada variável, permitindo distinguir grupos de sujeitos com maior semelhança quanto a intraV e interV.

### 5.3.1 Análise de clusters para o modelo Repouso x Tarefa 1

A figura 5.3 apresenta os dendrogramas de análise de cluster hierárquica para o modelo Repouso x Tarefa 1. A análise hierárquica de cluster poder fornecer tantos grupos quanto observações permitindo visualizar as relações entre cada sujeito e sua distância nos agrupamentos formados. Desta forma, dois grupos principais podem ser identificados em cada variável e a figura 5.4 mostra o diagrama de dispersão destas considerando estes grupos formados e a tabela 5.2 a análise descritiva. Diferenças de sexo entre os sujeitos não contribuíram para a formação dos grupos em nenhuma variável iRR ( $p=0.46$ ), HF VFC ( $p=0.33$ ) e HF VPAS ( $p=0.30$ )

Tabela 5.2. Análise descritiva para análise de clusters no modelo Repouso x Tarefa 1.

		iRR	HF VFC	HF VPAS
Grupo 1	N (M/F)	115(64/51)	19(9/10)	141(79/62)
	IntraV média (dp)	0.39(0.3)	0.55(0.37)	0.38(0.29)
	InterV média (dp)	0.41(0.23)	1.85(0.32)	0.43(0.32)
	Repouso média (dp)	0.84(0.06) ms	0.0029(0.0032) ms <sup>2</sup>	3.89 (1.91) mmHg <sup>2</sup>
	Tarefa média (dp)	0.76(0.08) ms	0.0012(0.0016) ms <sup>2</sup>	3.08(1.50) mmHg <sup>2</sup>
Grupo 2	N (M/F)	53(33/20)	149(88/61)	27(18/9)
	IntraV média (dp)	0.41(0.40)	0.39(0.32)	1.54(0.51)
	InterV média (dp)	1.36(0.43)	0.54(0.38)	0.89(0.97)
	Repouso média (dp)	0.87(0.19) ms	0.0012(0.0008) ms <sup>2</sup>	4.19(3.01) mmHg <sup>2</sup>
	Tarefa média (dp)	0.78(0.16) ms	0.0007(0.0007) ms <sup>2</sup>	6.70(7.78) mmHg <sup>2</sup>

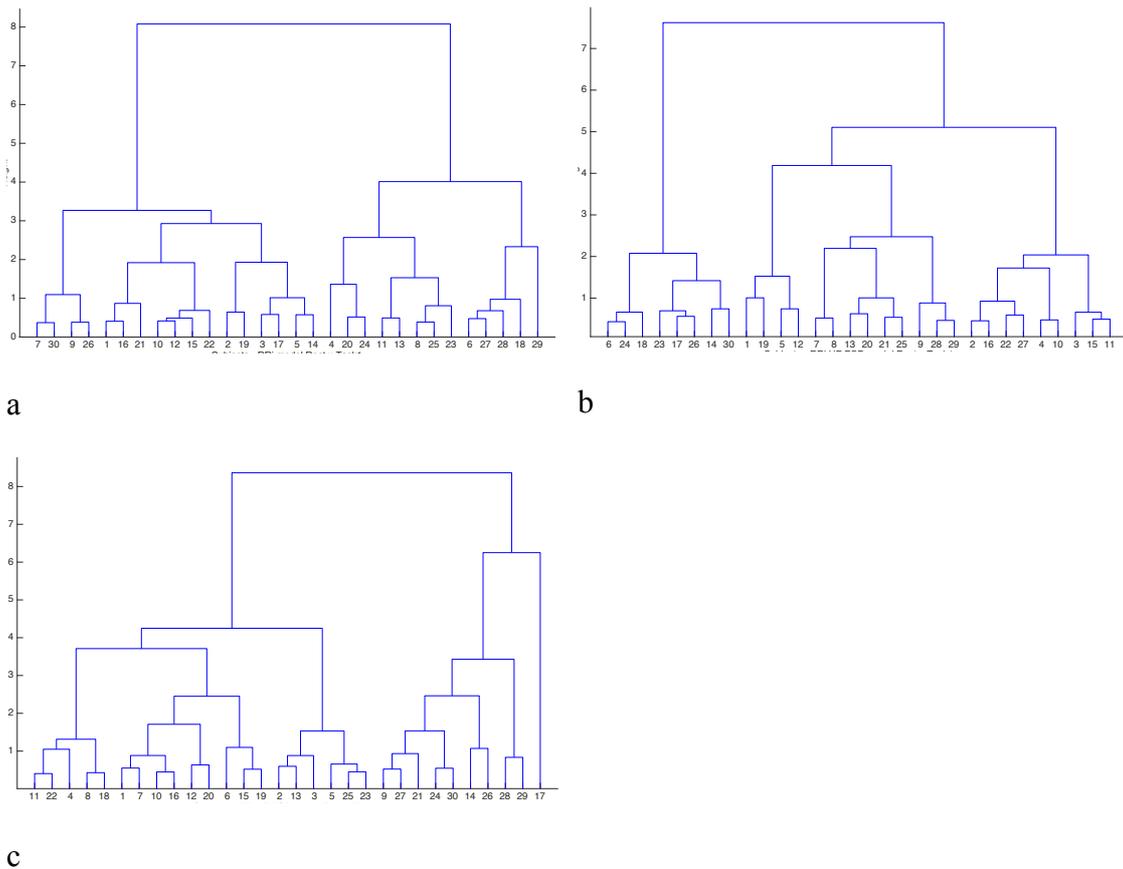


Figura 5.3. Dendrogramas simplificados para iRR (a) HF VFC (b) e HF VPAS (c) para o modelo Repouso Tarefa 1

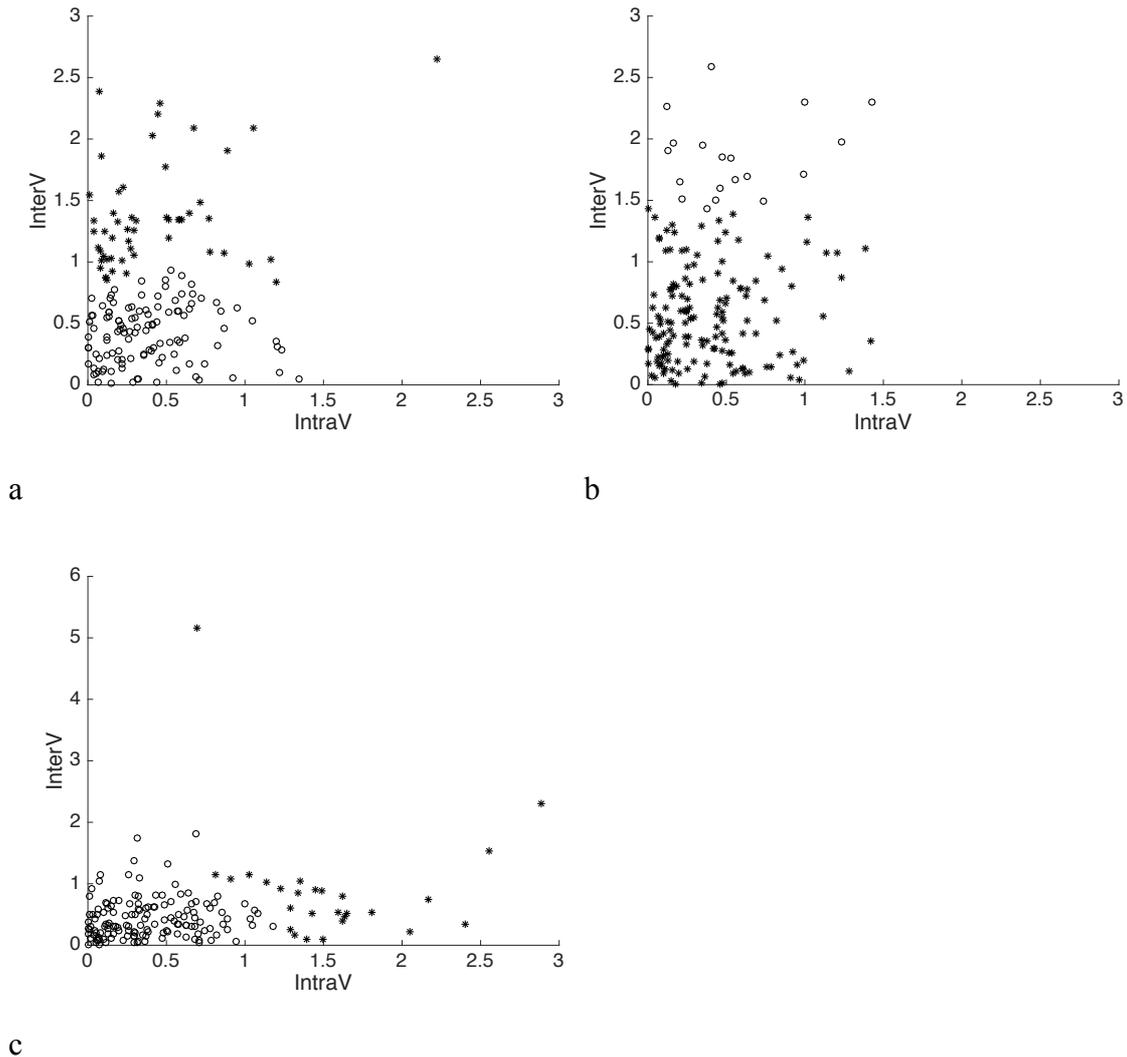


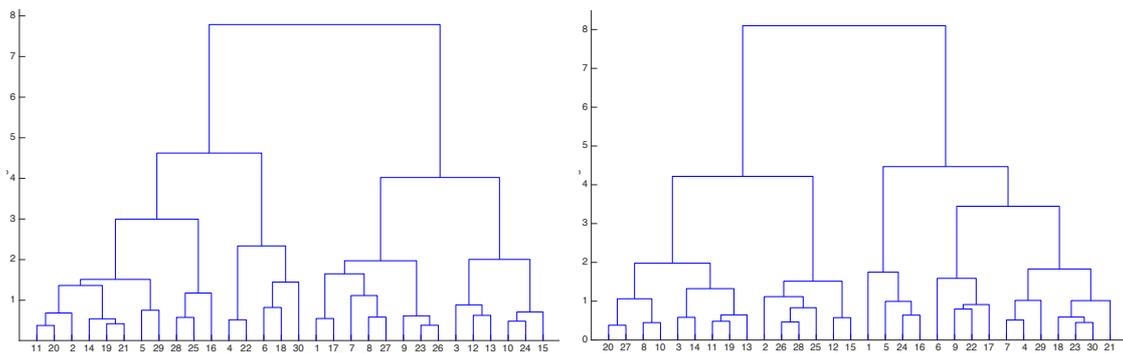
Figura 5.4. Diagrama de dispersão intraV x interV dos clusters formados iRR (a) HF VFC (b) e HF VPAS (c) para o modelo Repouso Tarefa 1.

### 5.3.2 Análise de clusters para o modelo Repouso x Tarefa 2

Assim como no modelo anterior, dois grupos preponderantes podem ser identificados. Entretanto, para a variável HF VPAS, é possível visualizar a presença subgrupos claramente definidos. A figura 5.5 mostra os dendrogramas e a figura 5.6 os gráficos de dispersão de intraV e interV segundo a divisão proposta. Diferenças quanto ao sexo dos voluntários não foram significativas para as variáveis iRR ( $p=0.27$ ) e HF VFC ( $p=0.24$ ), ao passo que para a variável HF VPAS aquelas foram significativas ( $p=0.001$ ). A tabela 5.3 apresenta a análise descritiva dos dados de acordo com a divisão de clusters.

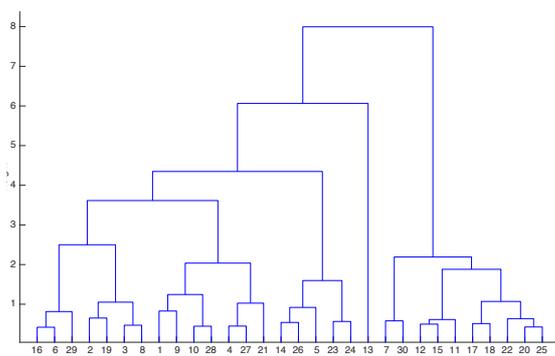
Tabela 5.3. Análise descritiva para análise de clusters no modelo Repouso x Tarefa 2

		iRR	HF VFC	HF VPAS
Grupo 1	N (M/F)	108(59/49)	103(62/41)	37(13/24)
	IntraV média (dp)	0.41(0.33)	0.41(0.34)	1.48(0.31)
	InterV média (dp)	0.37(0.21)	0.33(0.20)	0.44(0.26)
	Repouso média (dp)	0.84(0.06) ms	0.0009(0.0004) ms <sup>2</sup>	3.94(1.95) mmHg <sup>2</sup>
	Tarefa média (dp)	0.76(0.08) ms	0.0005(0.0004) ms <sup>2</sup>	3.75(2.71) mmHg <sup>2</sup>
Grupo 2	N (M/F)	60 (38/22)	65 (35/30)	131 (84/47)
	IntraV média (dp)	0.45(0.46)	0.44(0.42)	0.43(0.28)
	InterV média (dp)	1.26(0.42)	1.23(0.44)	0.47(0.52)
	Repouso média (dp)	0.87(0.19) ms	0.002(0.002) ms <sup>2</sup>	9.93(2.17) mmHg <sup>2</sup>
	Tarefa média (dp)	0.78(0.16) ms	0.001(0.001) ms <sup>2</sup>	3.63(3.84) mmHg <sup>2</sup>



a

b



c

Figura 5.5. Dendrogramas simplificados para iRR (a) HF VFC (b) e HF PAS (c) para o modelo Repouso Tarefa 2.

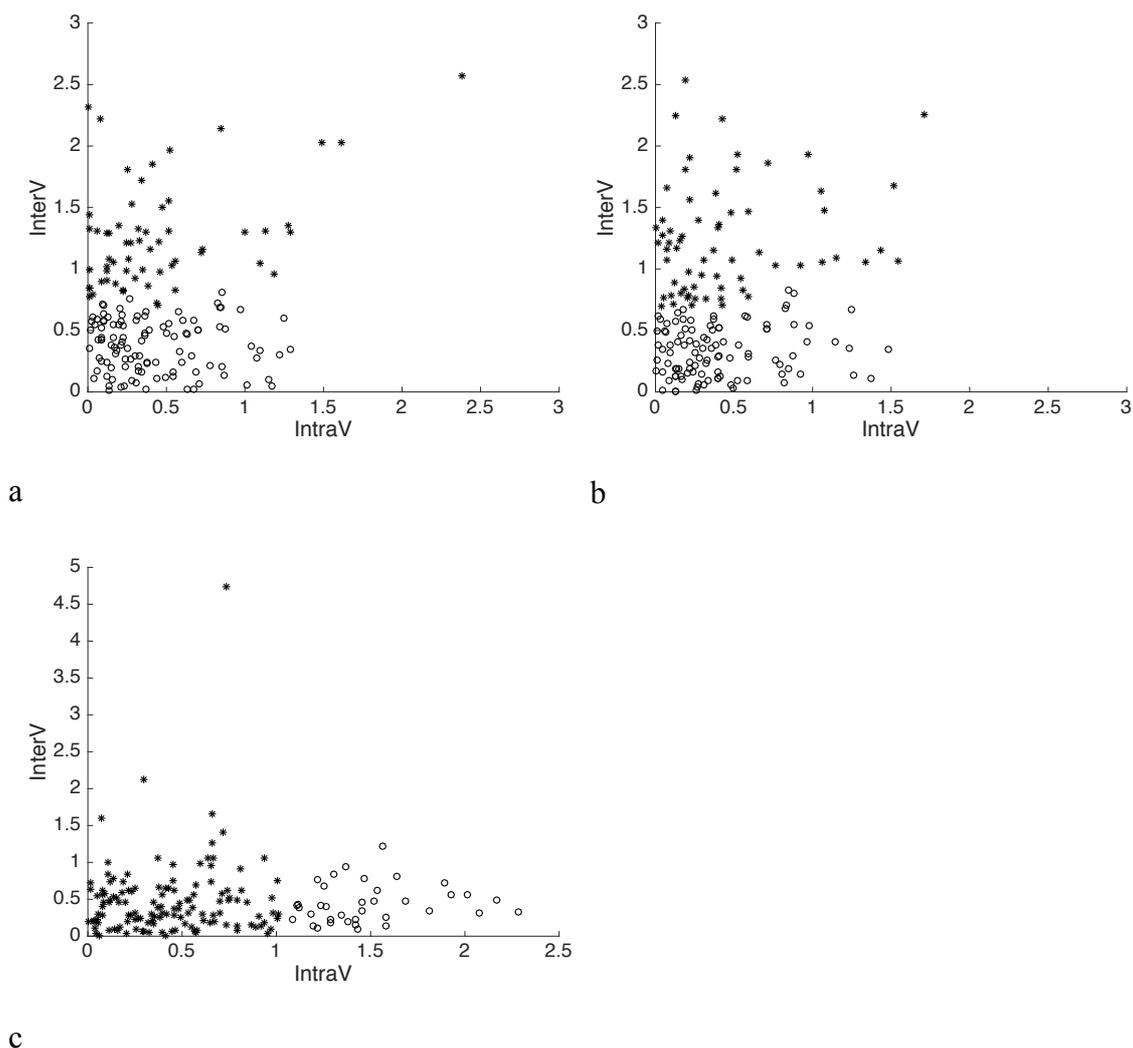


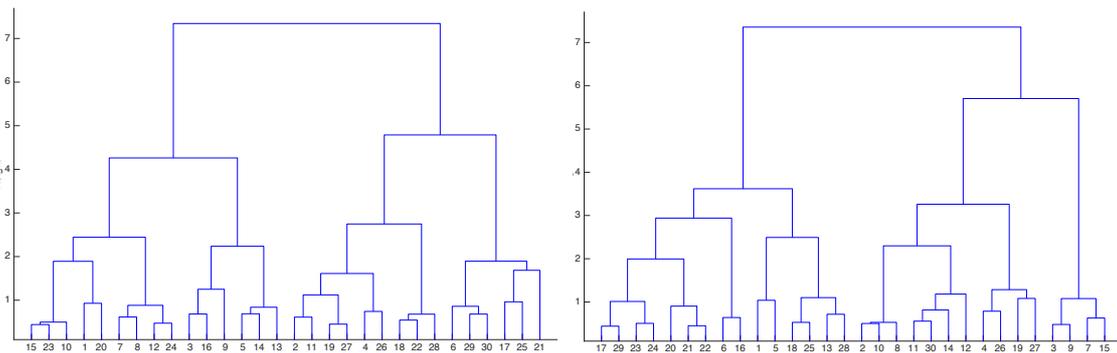
Figura 5.6. Diagrama de dispersão intraV x interV dos clusters formados iRR (a) HF VFC (b) e HF VPAS (c) para o modelo Repouso Tarefa 2.

### 5.3.3 Análise de clusters para o modelo Repouso x Tarefa 3

Assim como no modelo Repouso x Tarefa 2, dois grupos principais para iRR e HF VFC podem ser diferenciados, ao passo que para HF PAS, um dos grupos possui subgrupos bem definidos. As figuras 5.7 e 5.8 mostram, respectivamente, o dendrograma e a representação dos clusters em um diagrama de dispersão. A Tabela 5.4 traz a análise descritiva de cada variável de acordo com a divisão proposta pela análise de clusters. Diferenças relacionadas ao sexo dos sujeitos não foram estatisticamente significativas nos agrupamentos: iRR ( $p=0.89$ ), HF VFC ( $p=0.55$ ) e HF VPAS ( $p=0.80$ ).

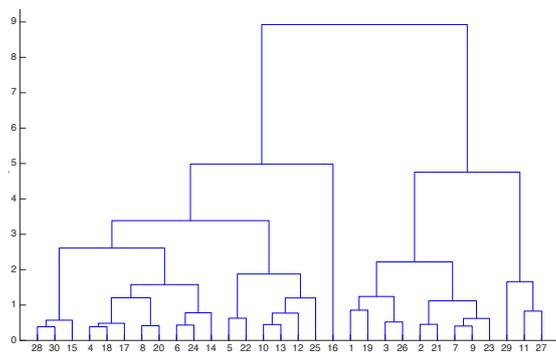
Tabela 5.4. Análise descritiva para análise de clusters no modelo Repouso x Tarefa 3.

		iRR	HF VFC	HF VPAS
Grupo 1	N (M/F)	115 (66/49)	55 (30/25)	48 (27/21)
	IntraV média (dp)	0.47 (0.36)	0.56 (0.44)	1.47 (0.53)
	InterV média (dp)	0.37 (0.21)	1.19 (0.40)	0.41 (0.32)
	Repouso média (dp)	0.84 (0.06) ms	0.002 (0.002) ms <sup>2</sup>	3.35 (1.61) mmHg <sup>2</sup>
	Tarefa média (dp)	0.76 (0.08) ms	0.001 (0.001) ms <sup>2</sup>	2.95 (1.56) mmHg <sup>2</sup>
Grupo 2	N (M/F)	53 (31/22)	113 (67/46)	120 (70/50)
	IntraV média (dp)	0.65 (0.53)	0.52 (0.46)	0.40 (0.25)
	InterV média (dp)	1.22 (0.4)	0.33 (0.21)	0.37 (0.41)
	Repouso média (dp)	0.88 (0.19) ms	0.0009 (0.0004) ms <sup>2</sup>	4.17 (2.26) mmHg <sup>2</sup>
	Tarefa média (dp)	0.79 (0.16) ms	0.0005 (0.0004) ms <sup>2</sup>	3.94 (4.13) mmHg <sup>2</sup>



a

b



c

Figura 5.7. Dendrogramas simplificados para iRR (a) HF VFC (b) e HF VPAS (c) para o modelo Repouso Tarefa 3.

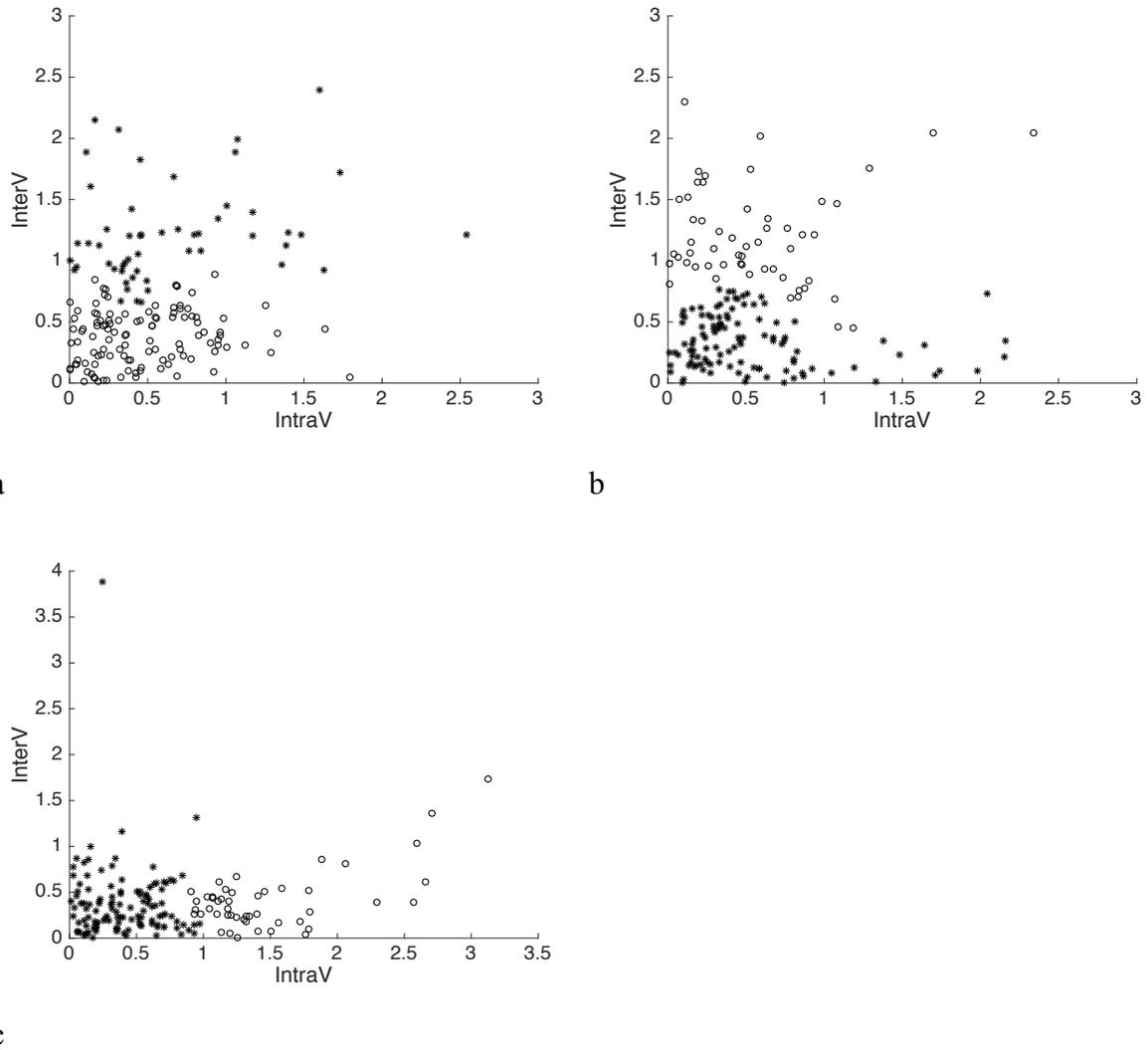


Figura 5.8. Diagrama de dispersão intraV x interV dos clusters formados iRR (a) HF VFC (b) e HF VPAS (c) para o modelo Repouso Tarefa 3.

#### 5.4 Discussão

Os resultados indicam que as variáveis iRR e HF VFC são índices mais susceptíveis à variações interindividuais e a variável HF VPAS à variações intraindividuais quando avaliada a transição do repouso para determinada tarefa, independente de qual seja. Isto é de especial interesse, uma vez que iRR e HF VFC são os índices cardiovasculares mais utilizados na avaliação não invasiva do SNA. Ambos dependem da atividade do NSA, a qual é influenciada por um complexo rol de fatores modificáveis e não modificáveis [26]. Quantificar o efeito destes fatores de forma isolada nem sempre é possível e a metodologia apresentada neste trabalho possibilita uma quantificação generalizada destes fatores, permitindo explorar possíveis mecanismos que

influenciem o comportamento fisiológico dos sujeitos testados e suas adaptações individuais.

Maiores valores de  $interV$  para LF e HF VFC foram identificados com o uso de medidas repetidas, no entanto o protocolo experimental utilizado contou com dados apenas em repouso, nas posturas de pé e deitado, sem envolver tarefas as quais envolvessem adaptação à estresse mental [28]. Maiores valores de  $interV$  na transição repouso x tarefa, significa que os testes propostos potencializam as diferenças entre os sujeitos quanto às variáveis  $iRR$  e HF VFC. Enquanto isso, a maior  $intraV$  encontrada para HF VPAS não realça diferenças entre sujeitos, mas foca na adaptação de cada indivíduo.

As variáveis  $iRR$ , HF VFC e HF VPAS também apresentaram diferentes valores de  $intraV$  e  $interV$  quando analisadas separadamente para tarefas distintas (Tab. 5.1). Considerando  $interV$ , não houve diferenças estatísticas para  $iRR$  e HF VFC entre tarefas. No entanto,  $intraV$  apresentou diferenças estatísticas em ambas as variáveis, mostrando que cada tarefa pode influenciar a adaptação individual. HF VPAS apresentou diferenças estatísticas para  $interV$  e  $intraV$  considerando as diferentes tarefas. Desta forma, adaptabilidade individual e diferenças entre sujeitos são ressaltadas pela natureza da tarefa nesta variável. Além disto, os achados deste trabalho indicam que alguns sujeitos apresentam valores médios similares para as variáveis estudadas (valores de  $interV$  próximos) porém utilizando de outros mecanismos fisiológicos, uma vez que apresentam valores distintos de  $intraV$ , podendo HF VPAS ser chave para esta adaptação individual como apontado pela diferença entre tarefas para  $intraV$  e  $interV$  bem como pela análise de cluster a qual teve sua divisão baseada nas variações intraindividuais.

Padrões respiratórios podem desempenhar um efeito importante para  $interV$  e  $intraV$ , e trabalhos anteriores já destacaram a importância da respiração como fator de confusão na análise da VFC em razão da ASR sem, no entanto, avaliar seu impacto em termos de  $intraV$  ou  $interV$  [24,25,85–88]. O protocolo experimental utilizado na base de dados deste trabalho possui uma tarefa envolvendo fala (Tarefa 3). Desta forma é esperado que, dado a individualidade da fala, ocorram diferentes padrões respiratórios, o que explicaria os maiores valores de  $intraV$  para  $iRR$  e HF VFC quando comparados aos modelos envolvendo as tarefas 1 e 2. Apesar da base de dados utilizada não contar com informações relativas à respiração, a literatura indica que a variável HF VPAS refletiria a influência da respiração na PA [20], e, os dados deste trabalho claramente apontam para

maior intraV para HF VPAS no modelo relacionado à tarefa 3, contribuindo para a hipótese de influência dos padrões respiratórios nos índices cardiovasculares.

Como esperado devido às inferências estatísticas, a análise de clusters identificou grupos de sujeitos cujos comportamentos quanto à intraV e/ou interV eram similares. Para iRR e HF VFC, dois grupos foram inicialmente identificados considerando a interV como critério principal de agrupamento e, para HF VPAS, a divisão foi baseada na intraV conforme visto em todas estatísticas dos modelos apresentadas. Diferenças quanto ao sexo dos sujeitos não foram importantes para o agrupamento, exceto para a HF VPAS na tarefa 2, onde o grupo 1 possuía mais mulheres e o grupo 2 mais homens do que o esperado.

Esta base de dados não conta com informações relativas à respiração e questões relativas à influência dos padrões respiratórios continuam, apesar das inferências feitas a partir da HF VPAS. O estudo das relações causais entre iRR e PA poderia ser outra abordagem que possibilitaria esclarecer a diferença entre os grupos, uma vez que esta importante relação pode ser responsável por diferentes repostas individuais aos testes propostos. A metodologia utilizada permite identificar e analisar os sujeitos em função de sua respectiva intraV e interV, o que poderia facilitar a identificação de possíveis diferenças entre amostras quando confrontadas tarefas distintas ou até mesmo confrontar patologias dada a utilização de uma linha de base da variável estudada mais estável. Além disto, sujeitos com valores de intraV e interV mais elevados podem auxiliar a identificar diferentes mecanismos de adaptação autonômica, melhorando a compreensão dos fenômenos fisiológicos.

## 5.5 Conclusão

A metodologia demonstrada oferece uma abordagem para se avaliar o comportamento intra- e interindividual dos sujeitos testados na transição do repouso a um estado onde a estabilidade do SNA tenha sido perturbada por uma atividade proposta. Quantificar as variações intra- e interindividuais requer medidas repetidas, o que nem sempre é possível dado a característica do protocolo experimental. Desta forma, esta abordagem é útil em testes biocomportamentais e estudos de patologias diversas para a diferenciar sujeitos com similares resultados (interV) nos índices cardiovasculares, mas que tenham se valido de diferentes mecanismos fisiológicos (intraV).

## **6 A influência da respiração nos valores de variação intraindividual e interindividual dos índices cardiovasculares de avaliação do SNA**

No capítulo anterior foi testada, em uma considerável base de dados, a metodologia proposta para quantificar as variações intraindividuais e interindividuais de índices cardiovasculares utilizados para avaliar o SNA. Como visto, diferentes sujeitos podem apresentar pequenas diferenças entre si, (menores interV) porém podem ter se valido de diferentes formas para atingirem resultados parecidos (maiores intraV). Variações nos padrões respiratórios dos sujeitos estão entre as hipóteses elaboradas para explicar este comportamento. No entanto, a base utilizada não dispunha de informações relativas a estes padrões.

A respiração como fator de confusão na análise de índices cardiovasculares de avaliação do SNA é conhecida e discutida na literatura há bastante tempo [12,18,24,26, 42,71,89–91]. Uma alternativa proposta para minimizar esta influência seria o uso da respiração controlada durante as medições dos índices cardiovasculares [24,71]. Porém, como discutido anteriormente, este procedimento interfere nos processos fisiológicos ocasionando medidas que não refletem adequadamente a fisiologia do sujeito [71]. Assim, identificar as variações intraindividuais e interindividuais e sua relação com os padrões respiratórios é importante para identificar e compreender diferentes mecanismos de adaptação fisiológica.

Neste capítulo, a metodologia apresentada será aplicada à uma base de dados na qual, além de variáveis representativas dos índices cardiovasculares de avaliação do SNA, há variáveis relativas ao padrão respiratório de sujeitos submetidos à um protocolo de tarefas capazes de induzir mudanças na atividade do SNA. Desta forma, esta seção tem por objetivo quantificar as variações intraindividuais (intraV) e interindividuais (interV), bem como investigar sua relação com as variáveis respiratórias, respondendo as seguintes perguntas:

- Os resultados para esta amostra são consistentes com os apresentados no capítulo anterior?

- Seria a respiração responsável pela variação intra/inter-individual das variáveis cardiovasculares?

## 6.1 Protocolo Experimental

A base de dados utilizada pertencente ao Programa de Engenharia Biomédica COPPE / UFRJ coletada para pesquisa de doutorado de Alessandro Beda [8]. Constam nesta base as informações relativas a 25 voluntários, adultos jovens (idade média (DP) 25,5 (4,0), 13 homens e 12 mulheres) não fumantes e saudáveis, sem condições clínicas que afetem o sistema cardiorrespiratório. Estes foram submetidos a um protocolo experimental com as seguintes atividades:

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

As atividades foram divididas em duas partes:

Parte A:

1. Leitura das instruções dadas por escrito sobre as atividades a serem realizadas. Aproximadamente 1 min.
2. Repouso. Duração de 5 min.
3. Instruções. Aproximadamente 1 min.
4. Leitura de Texto. Duração de 5 min.
5. Repouso. Duração de 5 min.

6. Instruções. Aproximadamente 1 min.
7. Conversa livre. Duração de 5 min.

Parte B:

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

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

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

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

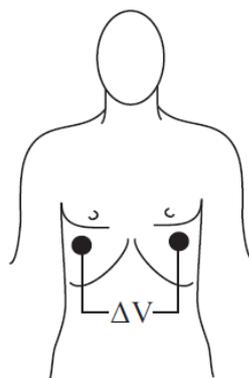


Figura 6.1: Derivação proposta para a captação do ECG - Extraído de BEDA [8]

- Pressão arterial (PA): Aquisição contínua da pressão arterial medida no dedo utilizando o equipamento Portapres® (FMS BV, Holanda) para a extração da série temporal de pressão arterial sistólica.
- Pressão aérea bucal (Pair): Adquirida por transdutor de pressão (modelo 163PC01D48, Honeywell, EUA) ligado à máscara que o voluntário utilizou durante o teste.
- Pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>): Adquirida por capnômetro (CO2SMO DX-7100, Dixtal, Brasil), com sensor posicionado no fundo da máscara.
- Áudio: um microfone foi posicionado para captar artefatos ocasionais como tosses e para monitorar os indivíduos nas tarefas em que era necessário falar.
- Marcas Temporais: O início e o fim de cada atividade foi registrado com um dispositivo construído no qual o operador pressionava um botão cada vez que ele desejasse marcar um evento.

Todos os sinais foram adquiridos simultaneamente (após filtragem anti-aliasing para o ECG e para Pair) com frequência de amostragem de 1000 Hz em um PC ligado a uma placa de aquisição (modelo PCI-6024E, National Instruments, EUA), exceto a PCO<sub>2</sub> a qual foi adquirida utilizando a entrada serial do PC devido à ausência de saída analógica do equipamento. Para o áudio, a frequência de amostragem foi de 1000 Hz, o que seria baixo para compreensão da fala, mas suficiente para os objetivos mencionados acima.

O ritmo cardíaco e a PAS tiveram suas séries de eventos discretos (DES) estabelecidas a partir do sinal de ECG (DES<sub>VFC</sub>) e do sinal contínuo de pressão arterial (DES<sub>VPAS</sub>). No caso do ECG, foi detectado o instante de ocorrência do pico onda R através de algoritmo automático [92]. Para a PAS, o mesmo algoritmo foi adaptado para

localizar os instantes de tempo de ocorrência de picos pressóricos. Ambas as séries discretas são representadas como um vetor de dois componentes. Para a  $DES_{VFC}$  o primeiro componente é o comprimento do período cardíaco e o segundo o instante de tempo onde cada período cardíaco se encerra. Para a  $DES_{VPAS}$ , o primeiro componente é o pico de amplitude da PAS e o segundo, o instante de tempo de ocorrência deste pico.

$$DES_{VFC}[i]=[Ti+1 - Ti, Ti] \quad (6.1)$$

$$DES_{VPAS}[i]=[Fi, Ti] \quad (6.2)$$

É sabido que a presença de artefatos pode levar à detecção de falsos picos, gerando assim componentes de frequências espúrios [6]. Para garantir a ausência de artefatos, as séries também foram checadas manualmente e editadas quando necessário. Ao final, as séries discretas foram interpoladas por *spline* cúbica e re-amostradas a 4 Hz [5] a fim de aplicar os métodos para estimar os índices, os quais necessitam de amostras equidistantes.

O fluxo e volume respiratórios foram mensurados por meio de uma máscara com os sensores acoplados. O experimento contou com duas máscaras de tamanhos diferentes oferecendo ao voluntário maior conforto durante a coleta. Diferentes ajustes foram utilizados em testes preliminares para minimizar a resistência ao fluxo aéreo e reduzir o espaço morto, os quais influenciam na ocorrência da arritmia sinusal respiratória [8]. As variáveis extraídas da base de dados e obtidas a partir dos experimentos acima descritos estão sumarizadas no quadro 6.1.

Quadro 6.1. Variáveis extraídas da base de dados coletadas em repouso e nas atividades propostas

---

Intervalo RR (iRR): Valor médio e desvio padrão;
Pressão Arterial Sistólica (PAS): Valor médio e desvio padrão;
Período Respiratório (PR): Valor médio e desvio padrão;
Razão Inspiração/Expiração (ins:exp);
Volume Corrente (VC): Valor médio e desvio padrão
Ventilação Minuto (VM); Valor médio
Espectro de potências para banda LF da VFC (LF VFC): Valor médio
Espectro de potências para banda HF da VFC (HF VFC): Valor médio
Espectro de potências para banda LF da VPAS (LF VPAS): Valor médio
Espectro de potências para banda HF da VPAS (HFVPAS): Valor médio

---

As variáveis acima descritas foram submetidas ao processo de modelagem descrito no capítulo 4 deste trabalho. Os valores obtidos para variação intra- e interindividual para todas as variáveis em cada modelo foram testados para distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre cada modelo para os valores obtidos de variação intra- e interindividual foram testados pelo teste de Wilcoxon. Diferenças envolvendo os três modelos foram testadas pelo teste de Friedman e pós teste de Tukey. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a relação entre variáveis intraV e interV cardiovasculares e respiratórias em cada modelo. Para todos os testes realizados, foi considerado  $\alpha=0,05$  e todos os procedimentos e análises estatísticas foram implementados em ambiente MatLab (Mathworks).

## 6.2 Resultados

A tabela 6.2 sumariza os valores de intraV e interV para os modelos Repouso x Atividades e as figuras 6.1 a 6.4 apresentam os diagramas de dispersão intraV x interV para as variáveis cardiovasculares iRR, HF VFC e HF VPAS, e para as variáveis respiratórias VM, PR e I:E em cada modelo. Assim como na base de dados utilizada na seção anterior, as variáveis iRR, HF VFC e HF VPAS apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre intraV e interV, com iRR e HF VFC apresentando maiores valores para interV e HF VPAS apresentando maiores valores para intraV. Cabe ressaltar que estes resultados dependeram da tarefa proposta, sendo que aquelas em que o padrão respiratório for mais perturbado, as diferenças entre intraV e interV foram maiores. As variáveis respiratórias avaliadas nesta seção também apresentaram diferenças entre intraV e interV com maiores valores para intraV.

Analisando individualmente o comportamento de intraV e interV entre todos os modelos estimados, foi identificada diferença significativa ocasionada pela atividade proposta para os valores de interV apenas para as variáveis respiratórias MV, PR e I:E. A análise post-hoc mostrou que o caráter da atividade proposta influencia as variáveis respiratórias de forma diferente. Para a variável VM, os valores de interV para atividade *Leitura* se diferem das atividades *Mat. Falada* e *Mat. Silenciosa*, e estas não se diferem da atividade *Fala*. Para a variável PR, os valores de interV para a atividade *Leitura* se difere da atividade *Fala*, enquanto as atividades *Mat. Falada* e *Mat. Silenciosa* não se diferem de *Leitura* e *Fala*. Para a variável I:E, os valores de interV para a atividade *Mat.*

Silenciosa se diferem de *Leitura* e *Mat. Falada*, ao passo que *Leitura*, *Mat. Silenciosa* e *Fala* não se diferem.

A fim de avaliar a influência respiratória no comportamento cardiovascular individual dos sujeitos testados, foi calculada a correlação de Spearman entre os valores de intraV/interV das variáveis cardiovasculares e respiratórias para todos os modelos. Os resultados para os valores de intraV estão apresentados de forma resumida para cada modelo na tabela 6.3.

Tabela 6.2. IntraV e interV considerando cada modelo Repouso x Tarefa. \*p<0.05 no teste de wilcoxon. ♦ Diferença significativa para o teste de Friedman (Tukeys post hoc) para interV entre protocolos (p<0.05).

	Leitura		Mat. falada		Mat. silenciosa		Fala	
	intraV	interV	intraV	interV	intraV	interV	intraV	interV
iRR	0.33(0.19)*	0.73(0.52)*	0.35(0.59)	0.67(0.48)	0.51(0.69)	0.63(0.45)	0.33(0.33)*	0.72(0.51)*
PA	0.44(0.37)	0.60(0.98)	0.42(0.54)	0.55(0.90)	0.41(0.67)	0.39(0.64)	0.39(0.50)	0.56(0.92)
VC	0.47(0.70)	0.37(0.64)	0.84(0.62)*	0.33(0.57)*	0.44(0.49)	0.45(0.77)	0.65(0.64)	0.40(0.68)
LF VFC	0.58(0.70)	0.50(0.59)	0.70(0.61)*	0.40(0.48)*	0.65(0.68)*	0.33(0.39)*	0.54(0.76)	0.47(0.56)
HF VFC	0.43(0.58)*	0.53(0.85)*	0.45(0.40)	0.52(0.83)	0.54(0.57)	0.48(0.76)	0.37(0.57)*	0.53(0.85)*
LF VPAS	0.51(0.75)	0.37(0.47)	0.65(0.60)*	0.31(0.39)*	0.46(0.75)	0.40(0.51)	0.59(0.75)*	0.26(0.33)*
HF VPAS	0.71(0.63)*	0.38(0.49)*	0.54(0.78)	0.45(0.58)	0.44(0.75)	0.45(0.58)	0.48(0.72)	0.38(0.49)
VM♦	0.67(0.75)*	0.10(0.15)*	0.67(0.88)*	0.32(0.52)*	0.52(0.54)	0.38(0.62)	0.52(0.77)*	0.21(0.33)*
PR♦	0.68(0.43)*	0.14(0.15)*	0.61(0.80)*	0.21(0.23)*	0.46(0.91)*	0.25(0.27)*	0.70(0.45)*	0.32(0.35)*
I:E♦	0.36(1,01)*	0,11(0,12)*	0.78(0.96)*	0.14(0.15)*	0.66(0.53)*	0.26(0.28)*	0.82(0.90)*	0.17(0.19)*

Tabela 6.3 – Valores de correlação entre intraV/interV de variáveis cardiovasculares e respiratórias para cada modelo (p<0.05).

Modelo	Variáveis testadas	Correlação (p<0.05)
Repouso / Leitura	iRR – PR	0.41
Repouso / Mat. Falada	HF VFC – VC	-0.54
Repouso / Mat. Silenciosa	-	-
Repouso / Fala	HF VPAS- VC	0.50
	HF VPAS – I:E	0.54

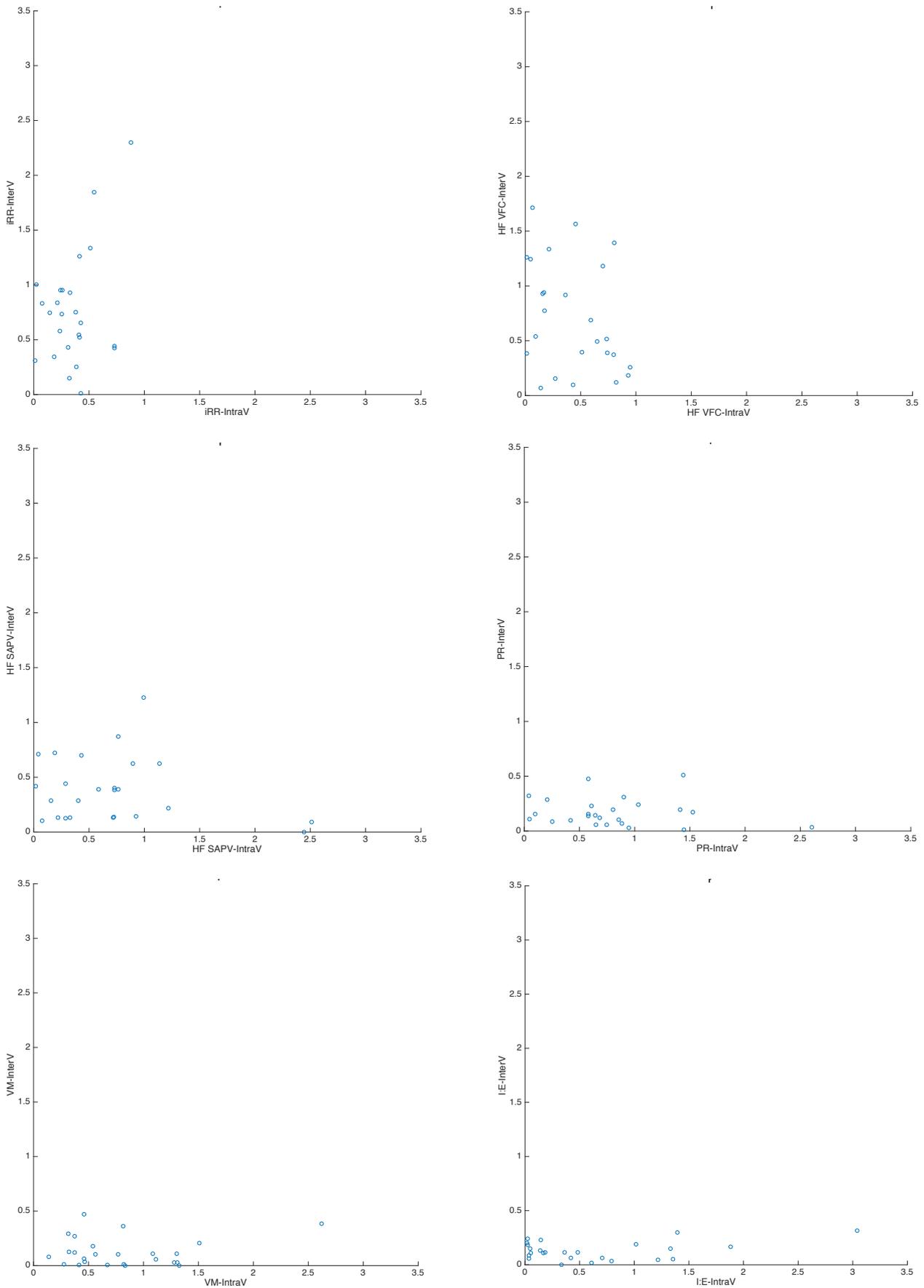


Figura 6.1. Diagrama de dispersão para variáveis cardiorrespiratórias estudadas no modelo Repouso x Leitura.

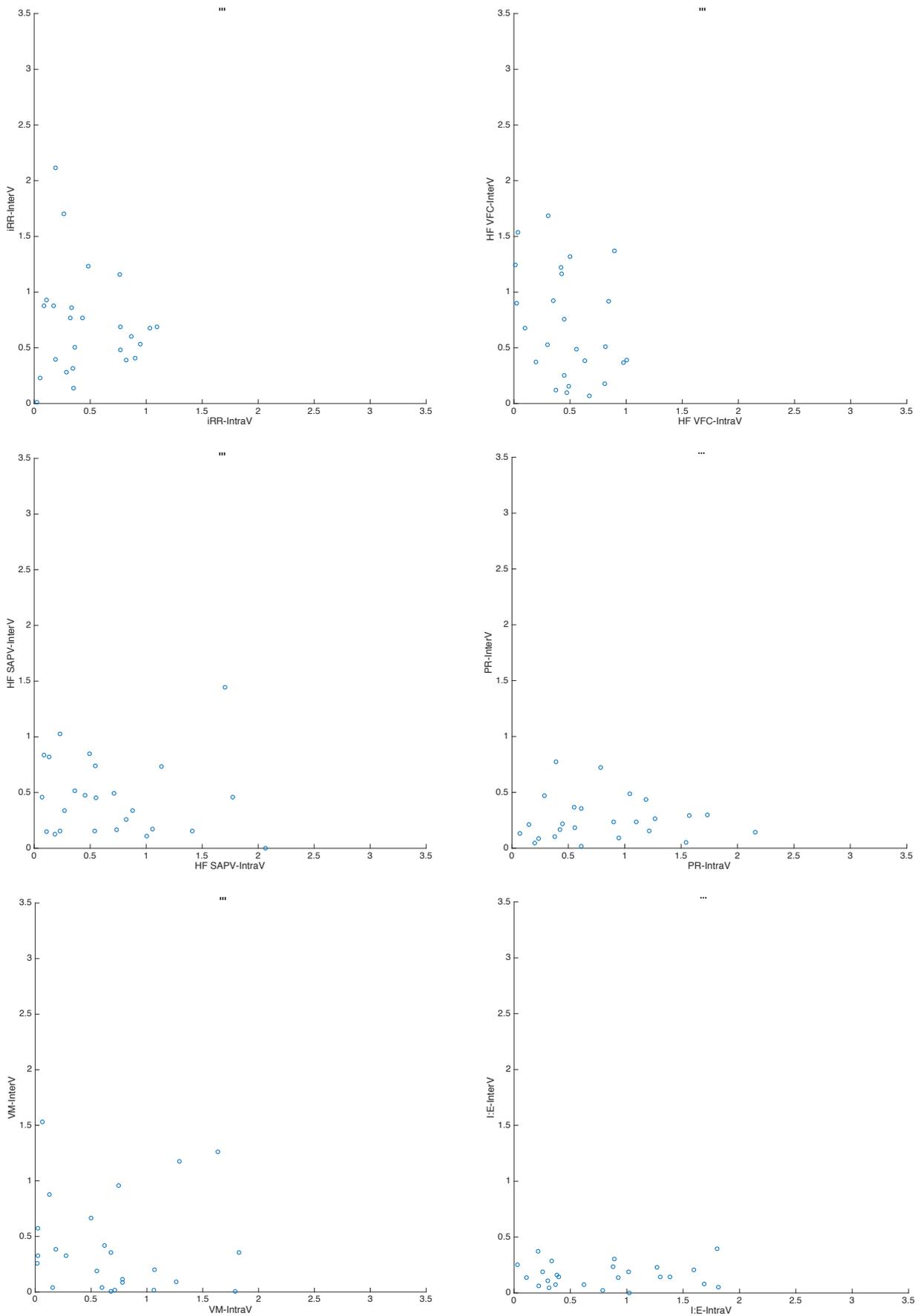


Figura 6.2. Diagrama de dispersão para variáveis cardiorrespiratórias estudadas no modelo Repouso x Matemática Falada.

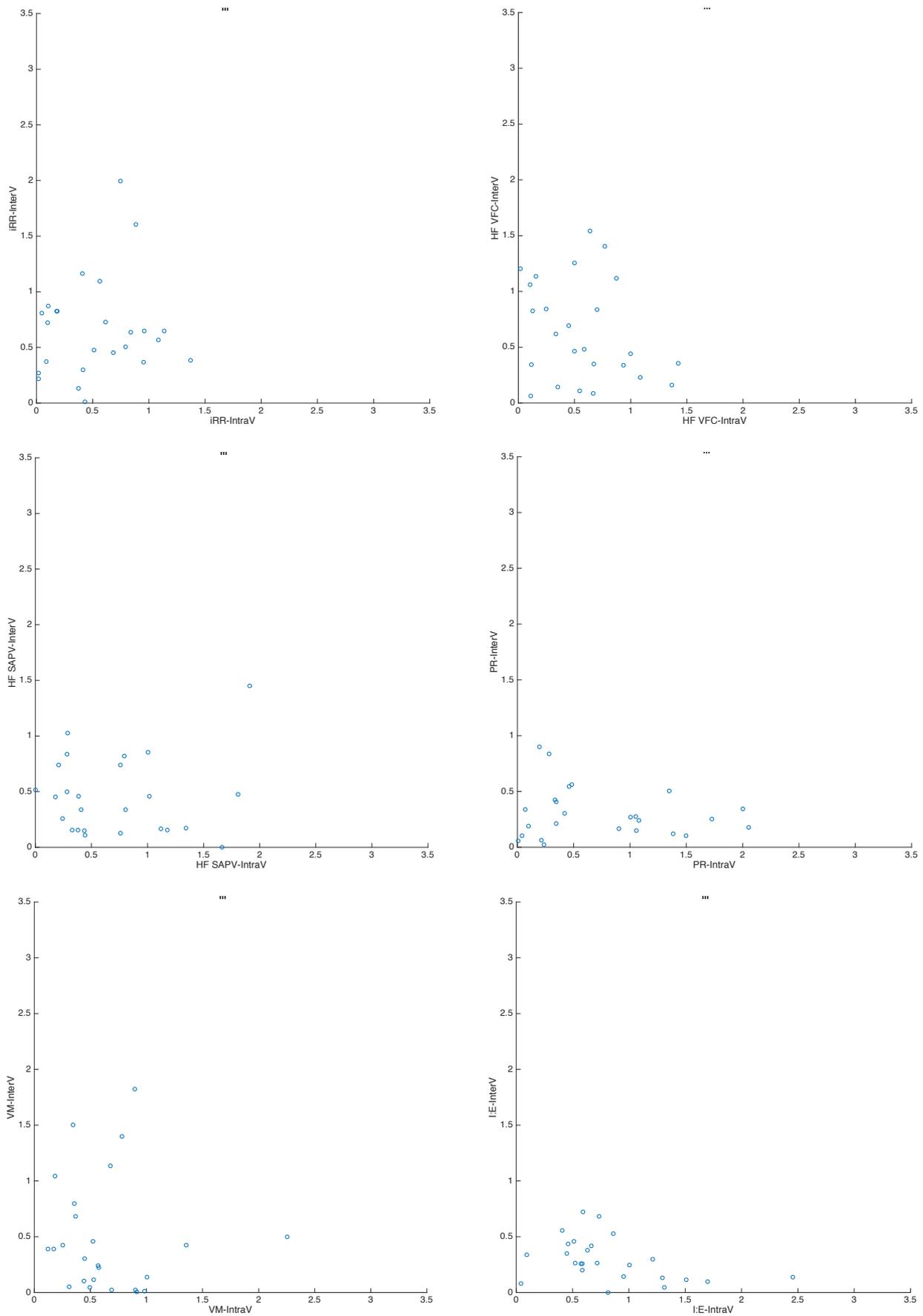


Figura 6.3 Diagrama de dispersão para variáveis cardiorrespiratórias estudadas no modelo Repouso x Matemática Silenciosa.

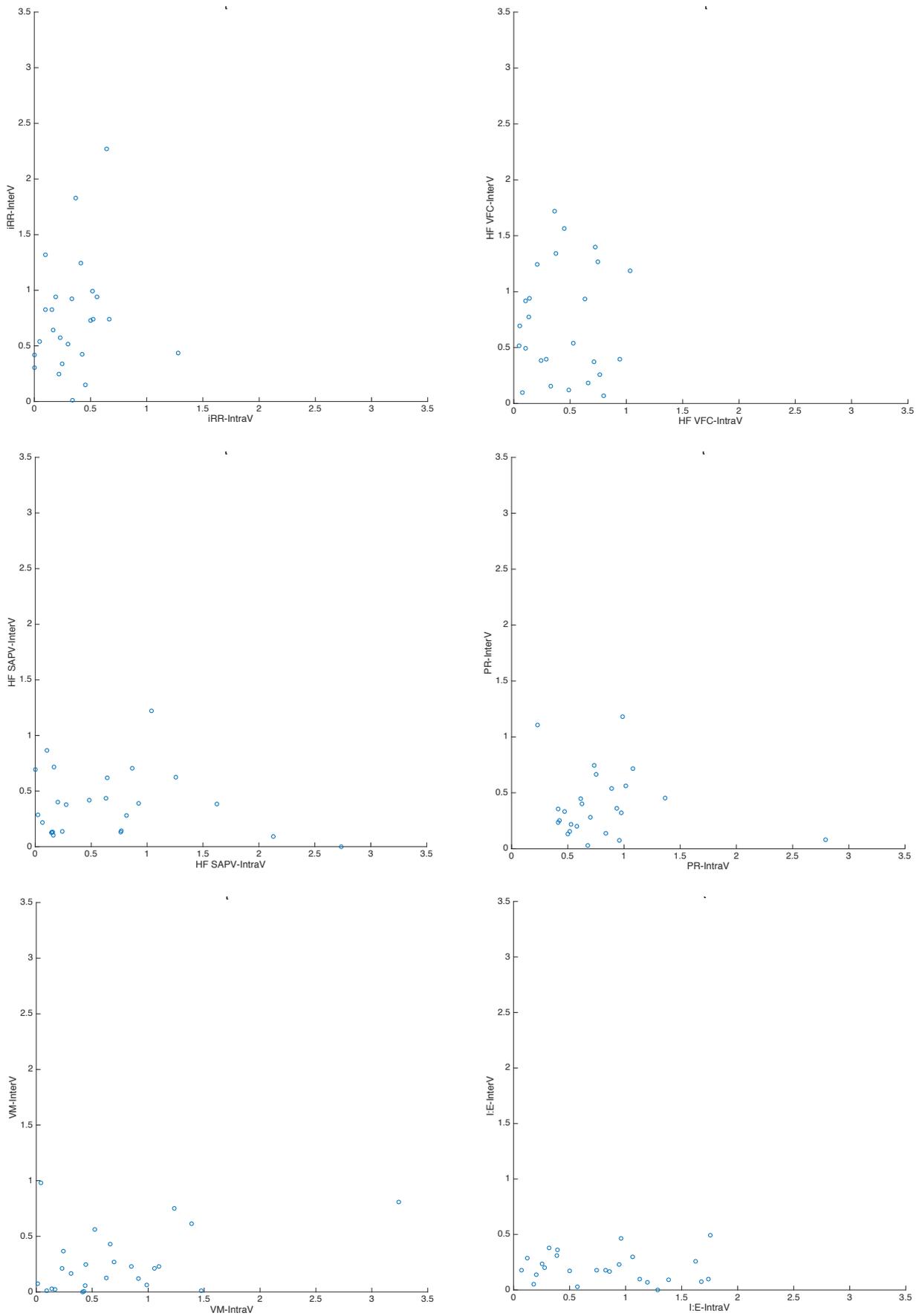


Figura 6.4 Diagrama de dispersão para variáveis cardiorrespiratórias estudadas no modelo Repouso x Fala

### 6.3 Discussão

O uso da metodologia proposta neste trabalho no capítulo 4 apresentou sua aplicabilidade em uma amostra consideravelmente grande ( $n=168$ ). Tendo isto em vista, o fato de terem sido encontrados, nesta seção, resultados similares para as variáveis cardiovasculares com  $n$  de 25 voluntários, proporciona maior segurança em realizar as inferências necessárias a partir das variáveis respiratórias. Os resultados deste capítulo, assim como no anterior, foram dependentes da atividade experimental, onde aquelas em que o padrão respiratório variou mais, como a tarefa 3 da seção anterior ou as tarefas de leitura e fala desta seção, as diferenças entre  $\text{intraV}$  e  $\text{interV}$  foram mais pronunciadas.

Assim como anteriormente, as variáveis  $\text{iRR}$  e  $\text{HF VFC}$  apresentaram maior  $\text{interV}$  e a variável  $\text{HF SAPV}$  maior  $\text{intraV}$ . Tal observação é importante pois estas variáveis são comumente utilizadas como índices autonômicos cardiovasculares e, tendo em vista a relação apresentada, pode-se inferir que as variáveis  $\text{iRR}$  e  $\text{HF VFC}$  traduzem melhor a diferença entre sujeitos, sendo úteis para marcar diferentes condições de saúde/patologia ou tarefas propostas. Por sua vez, a variável  $\text{HF VPAS}$  traz informações de como cada sujeito se adapta a determinada tarefa proposta. É importante ressaltar que sujeitos podem apresentar baixa  $\text{interV}$ , apresentando a média da população para determinada variável, porém maior  $\text{intraV}$  que outros sujeitos da mesma população. Isto quer dizer que há diferentes estratégias para se atingir um valor médio populacional e isto pode ser importante para a compreensão de estados fisiológicos.

Uma das hipóteses para esta variação intra-individual levantada neste trabalho foi a influência de diferentes padrões respiratórios sendo refletidos nestas variáveis. Os resultados apresentados nesta seção mostram que as variáveis respiratórias  $\text{RP}$ ,  $\text{VM}$ ,  $\text{I:E}$  apresentaram maiores  $\text{intraV}$  assim como a variável cardiovascular  $\text{HF VPAS}$  o que reforça o fato de esta refletir informações relativas a diferentes padrões respiratórios. Estas variáveis respiratórias auxiliam a compor o  $\text{VC}$  em cada sujeito, porém, analisando apenas esta variável, a atividade matemática falada foi a única em que houve diferença entre  $\text{intraV}$  e  $\text{interV}$ , tendo a primeira apresentado valor.

A relação das variações do  $\text{VC}$  com as variáveis cardiovasculares é reforçada pela correlação estimada das mesmas, em especial junto a atividades em que o padrão respiratório tenha sido perturbado como nos modelos *Repouso x Matemática Falada e Repouso x Fala*. No primeiro, observou-se correlação negativa moderada entre  $\text{HF VFC}$

e o VC, ou seja, menor  $\text{intraV}$  para HF VFC está relacionada a maior  $\text{intraV}$  para o VC. Esses resultados sugerem que a adaptação à esta atividade ocorre via respiração e não via variação na HF VFC. No segundo, a correlação moderada e positiva entre HF VPAS e VC reforça o fato de a HF VPAS carrear informações relativas à respiração. Cabe ressaltar que o modelo envolvendo duas atividades em silêncio (*Repouso x Matemática Silenciosa*) não apresentou este relacionamento envolvendo variáveis respiratórias, o que reforça a importância exercida dos padrões respiratórios variados sobre as variáveis cardiovasculares. Fica evidente, dado o discutido acima, que parâmetros respiratórios como VC, PR, VE e I:E relacionam-se com HF VFC, no entanto, cabe ressaltar o estrito relacionamento entre SAP e iRR o que reforça a necessidade de considerar a respiração na análise dos índices autonômicos cardiovasculares.

PORTA *et al.* [22], conforme citado na revisão de literatura, identificaram a necessidade de considerar a respiração durante o estudo das relações causais entre o iRR e a PA, o que pode interferir nas estimativas de VFC, VPAS e do barorreflexo. Além disto, esta relação envolvendo respiração, PA e iRR leva ao questionamento das relações causais para sujeitos com altas  $\text{interV}$  e/ou  $\text{intraV}$  para LF e HF VFC, o que poderia trazer novas perspectivas fisiológicas para cada sujeito.

#### 6.4 Conclusão

A base de dados utilizada neste capítulo apresentou resultados de  $\text{interV}$  e  $\text{intraV}$  compatíveis com a base utilizada no capítulo anterior com respeito às variáveis cardiovasculares. As variáveis respiratórias estudadas, demonstraram que a respiração deve ser considerada na análise dos índices autonômicos cardiovasculares. Constatou-se que as adaptações cardiovasculares geradas pelas tarefas propostas são influenciadas por parâmetros respiratórios como VC, VM, I:E, sendo estes de comportamento variado entre os sujeitos da amostra.

Fica claro que as relações causais no sistema cardiorrespiratório necessitam ser mais estudadas. O fato de haver sujeitos que se adaptam de forma distinta para se manter na média da população indica a possibilidade de diferentes relações causais. O estudo destas, apresentando uma nova abordagem que considera o impacto da respiração nas variáveis cardiovasculares, baseado nesta mesma base de dados será apresentado no capítulo seguinte

## **7 Avaliando e corrigindo a influência respiratória na relação entre pressão arterial e frequência cardíaca**

No capítulo anterior, foi explorado o impacto da respiração sobre as variações intra- e interindividuais de variáveis cardiovasculares utilizadas como indexadoras da atividade do SNA. Pela importância associada à variabilidade individual, a respiração é, provavelmente, o maior desafio na análise dos índices autonômicos cardiovasculares, sendo refletida no iRR por meio da ASR e na PAS via variações na pressão intratorácica, as quais modificam o retorno venoso cardíaco.

Esta complexa interação entre iRR e PA tem sido estudada no domínio da frequência por meio de estimativas da função de coerência baseadas no conceito de causalidade de Granger [22,27,52,87,93] conforme exposto na seção 3.8. No entanto, trabalhos anteriores não consideraram o efeito da respiração, a qual pode distorcer as relações entre iRR e PA.

Na presença de efeitos respiratórios, não é claro se a análise dos índices autonômicos cardiovasculares reflete a atividade do SNA ou somente padrões respiratórios. Isto não diz respeito apenas à VFC HF, mas também inclui VFC LF, em razão de sujeitos que respiram mais lentamente ou dado que padrões respiratórios irregulares podem distribuir a energia em um espectro de frequências mais amplo [18]. A necessidade de se considerar a respiração para avaliar a relação entre iRR e PA no domínio do tempo tem sido apontada na literatura [14,22,94], porém não explorada no domínio da frequência.

Modelos lineares parecem promissores para prever e minimizar os efeitos respiratórios sobre o iRR e PA, visando obter resultados mais robustos para estimativas causais entre estes. Desta forma, neste capítulo será investigado um método para remover a influência linear da respiração sobre o iRR e a PA, avaliando se este é capaz de produzir resultados mais robustos considerando-se diferentes padrões respiratórios.

### **7.1 Métodos**

Interações cardiorrespiratórias já foram anteriormente modeladas utilizando-se modelos AR bivariados [21,27]. A equação 3.9 e o diagrama de blocos apresentado na

figura 3.10 mostram o modelo discreto bivariado AR utilizado extensivamente na literatura [22,27,52,76]. O conceito de causalidade de Granger, por sua vez, é aplicado à função de coerência em modelos bivariados segundo as equações 3.10 a 3.20.

Dada a importância da respiração no iRR e na PAS, seu efeito tem sido considerado como uma terceira variável neste sistema. PORTA *et al.* [22] simularam sinais relativos ao iRR e PAS interagindo em um sistema bivariado fechado conforme descrito anteriormente, e adicionaram um sinal exógeno representando a respiração a fim de avaliar seu efeito no domínio do tempo. Seus resultados ressaltam que considerar a respiração durante a modelagem é importante para investigar a causalidade no domínio do tempo entre o iRR e PAS [22]. Além disto, também sugeriram que o papel da resposta barorreflexa poderia ser mal interpretado ao se efetuar a análise sem levar a respiração em conta [22].

Utilizando as bases teóricas já expostas, neste capítulo será apresentada uma abordagem para avaliar as relações causais entre iRR e PAS no domínio da frequência utilizando-se modelos bivariados, levando em conta a influência respiratória. O conceito principal consiste em modelar a influência da respiração representada pelo volume corrente (VC) sobre o iRR e a PAS, e removê-la de ambos os sinais para em seguida obter as relações causais iRR/PAS. Além do VC, o fluxo aéreo e a pressão em vias aéreas também são responsáveis pelas variações na pressão intratorácica, o que interfere no retorno venoso e no débito cardíaco. O VC, no entanto, é o grande responsável por estas alterações e por isso foi escolhido para representar a respiração. Além disto, é de medida relativamente simples usando-se uma máscara facial.

## 7.2 Removendo a influência respiratória

A remoção da influência linear da respiração foi realizada utilizando-se o conceito de coerência parcial, no contexto de um modelo AR bivariado dos sinais em questão. Inicialmente os sinais PAS ( $\hat{x}_1$ ) e iRR ( $\hat{x}_2$ ) foram estimados a partir do VC ( $x_3$ ) utilizando modelos AR univariados VC→iRR e VC→PAS (equações 7.1 e 7.2).

$$\hat{x}_1[t] = \sum_{k=1}^n a_{1,3}(k) x_3[t-k] + e_1[t] \quad (7.1)$$

$$\hat{x}_2[t] = \sum_{k=0}^n a_{2,3}(k) x_3[t-k] + e_2[t] \quad (7.2)$$

Em seguida, os sinais estimados de PAS e iRR foram subtraídos de seus respectivos sinais originais, levando a dois novos sinais, identificados como PAS-R ( $\hat{x}_1$ ) e iRR-R ( $\hat{x}_2$ ), sem os componentes estimados via VC, removendo-se então o efeito linear da respiração em ambas as variáveis (equações 7.3 e 7.4).

$$\hat{x}_1[t] = x_1[t] - \hat{x}_1[t] \quad (7.3)$$

$$\hat{x}_2[t] = x_2[t] - \hat{x}_2[t] \quad (7.4)$$

Após este procedimento, a modelagem bivariada envolvendo iRR-R e PAS-R foi utilizada para avaliar as relações causais iRR-R $\leftrightarrow$ PAS-R sem o efeito linear da respiração (Equações 3.9 – 3.20 e figura 3.10).

Esta abordagem foi inicialmente testada com sinais simulados para verificar se o método proposto era efetivo na remoção da influência respiratória dos sinais sintéticos de iRR e PAS. Em seguida, foi aplicada à base de dados gravada de sujeitos voluntários, mesma base descrita no capítulo 6. Todos os cálculos do algoritmo AR bivariado referido anteriormente foram realizados utilizando rotinas implementadas em Matlab® (The Mathworks, EUA).

### 7.3 Simulações

Neste trabalho, foi proposta uma adaptação ao modelo que utiliza a respiração com uma variável exógena que interage com o iRR e a PAS [22]. Foi acrescida a retroalimentação ocasionada pelo acoplamento cardiorespiratório gerando sinais simulados acoplados: PAS ( $x_1$ ), iRR ( $x_2$ ), e respiração representada pelo VC ( $x_3$ ).

As equações 7.5 a 7.7, juntamente com o diagrama de blocos da figura 7.1, representam o modelo de sinais simulados, no qual  $x_3$  é uma onda senoidal representando o VC influenciada pelos ganhos ( $\beta_{31}, \beta_{32}$ ), e atrasos ( $\tau_{31}, \tau_{32}$ ) os quais respectivamente modulam a influência de  $x_1$  e  $x_2$  em  $x_3$ .

$$x_1[t] = A_{11}[1] \cdot x_1[t - 1] + \alpha \cdot x_2[t - \tau_{12}] + \beta_{13} \cdot x_3[t - \tau_{13}] + \omega_1[t] \quad (7.5)$$

$$x_2[t] = A_{22}[1] \cdot x_2[t - 1] + A_{22}[2] \cdot x_2[t - 2] + k \cdot x_1[t - \tau_{21}] + \beta_{23} \cdot x_3[t - \tau_{23}] + \omega_2[t] \quad (7.6)$$

$$x_3[t] = \sin(2\pi f) + \beta_{31} \cdot x_1[t - \tau_{31}] + \beta_{32} \cdot x_2[t - \tau_{32}] \quad (7.7)$$

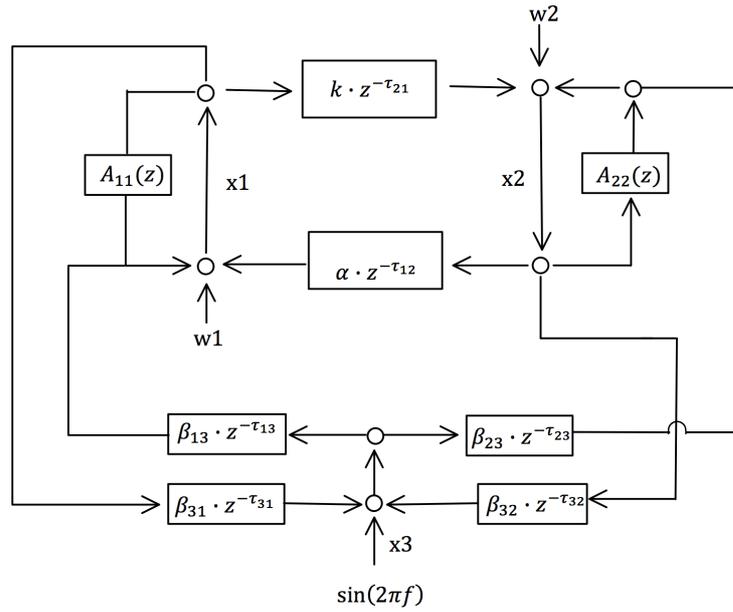


Figura 7.1 Diagrama de blocos do modelo em malha fechada representativo das relações causais entre iRR, SAP e VC.

Desta forma, foram gerados conjuntos de sinais simulados com o propósito de mimetizar as interações cardiovasculares seguindo o modelo descrito nas equações 7.5-7.7, e seus parâmetros ajustados para estabelecer uma relação causal conhecida entre os mesmos. Os parâmetros para geração de  $x_1$  e  $x_2$  seguem o modelo utilizado anteriormente em PORTA et al. (2012). O mecanismo de ressonância em  $x_1$  e  $x_2$  (dados por  $A_{11}(z)$  e  $A_{22}(z)$ ) foram ajustados em zero, assim como os atrasos  $\tau_{12}$ ,  $\tau_{13}$  e  $\tau_{23}$  [22]. O atraso  $\tau_{21}$  da PAS foi ajustado em dois como também recomendado em PORTA et al. [22]. Os ganhos  $\alpha$  e  $k$  foram, respectivamente, de 0,7 e -0,7, para a manutenção da estabilidade do modelo [22]. Para estabelecer um padrão de interação conhecido entre os sinais, foram produzidos maiores valores de coerência causal de  $x_1$  para  $x_2$  ao ajustar  $\lambda_1^2$  e  $\lambda_2^2$  para 0,3 e 0,8, respectivamente. O sinal respiratório ( $x_3$ ) foi modelado por uma onda senoidal representando as variações no VC e sua frequência determinada de maneira aleatória e uniformemente distribuída entre as frequências de 0,15 a 0,2 Hz para cada rodada de simulações. Os parâmetros  $\tau_{31}$  e  $\tau_{32}$  foram definidos como iguais a dois. A influência da respiração sobre  $x_1$  e  $x_2$  era “ligada” ao determinar  $\beta_{13}=\beta_{23}=1$  e “desligada” ao ajustar  $\beta_{13}=\beta_{23}=0$ . A retroalimentação cardiovascular foi definida em  $\beta_{31}=\beta_{32}=0,3$ . Em seguida dois grupos de simulação, cada um com 100 sinais cada foram gerados ao modificar o efeito da respiração no iRR e na PAS:

- Sem influência respiratória ( $\beta_{13}=\beta_{23}=0$ ) e baixa retroalimentação cardiovascular ( $\beta_{31}=\beta_{32}=0,3$ );
- Influência respiratória ( $\beta_{13}=\beta_{23}=1$ ) e baixa retroalimentação cardiovascular ( $\beta_{31}=\beta_{32}=0,3$ );

O modelo número dois foi submetido ao método proposto para a remoção da influência respiratória utilizando as equações 7.1 a 7.4, e depois as equações 3.09 a 3.20 para estimar as relações causais entre  $x_2$ - $x_1$  com a influência respiratória removida. Os resultados foram comparados àqueles obtidos pelo modelo 1, no qual não havia influência respiratória desde o início. Caso o método de remoção do efeito gerado pela respiração seja efetivo, não deverá existir diferença estatística entre ambos os resultados. As comparações foram realizadas com o teste de Wilcoxon considerando toda a banda de frequências (0 – 0,5 Hz) e a banda específica na qual a influência respiratória está localizada (0,1 – 0,3 Hz).

#### 7.4 Dados gravados

A mesma base de dados descrita na seção 6.1 foi utilizada neste capítulo. Recapitulando brevemente, sinais de VC, iRR e PAS foram gravados de 25 voluntários (13 homens e 12 mulheres) saudáveis, não fumantes e respirando espontaneamente por uma máscara facial durante cinco diferentes atividades. Os sujeitos avaliados seguiram o seguinte protocolo experimental: Repouso; Leitura; Fala; Matemática Silenciosa e Matemática Falada. Cada tarefa teve a duração de cinco minutos, com intervalos de um minuto entre elas. Em todos os casos não havia escuta atenta à fala gerada ou verificação das contas, a fim de minimizar o estresse do voluntário. O objetivo foi o de apenas gerar modificações respiratórias sem induzir fortes respostas autonômicas. Mais detalhes sobre o protocolo experimental são encontrados na seção 6.1 e em BEDA [8].

Os sinais de iRR, PAS e VC obtidos foram utilizados para calcular as estimativas de coerência causal ( $VC \rightarrow iRR$ ;  $VC \rightarrow PAS$  e  $iRR \leftrightarrow PAS$ ) utilizando as equações 3.09 a 3.20. Os dados gravados possuem 5 min de duração para cada sujeito, em cada atividade. A fim de evitar o componente transiente das atividades, foi utilizado para análise os últimos 2 min e 30 s de cada gravação. Os sinais de VC, PAS e iRR para cada sujeito em cada uma das atividades propostas, está disponível no Anexo I desta tese.

A influência linear da respiração (VC,  $x_3$ ) foi removida dos sinais de PAS ( $x_1$ ) e iRR ( $x_2$ ) pelo método proposto aplicando as equações 7.1 – 7.4, obtendo-se valores

estimados para PAS-R e iRR-R. Então, todas as estimativas bidirecionais causais sem a influência linear da respiração ( $iRR-R \leftrightarrow VC$ ;  $PAS-R \leftrightarrow VC$  e  $RRi-R \leftrightarrow PAS-R$ ) foram obtidas pelas equações 3.09 a 3.20.

Para avaliar a efetividade da remoção dos efeitos lineares da respiração nas relações causais entre RRi e PAS, foram testadas as diferenças entre estimativas da função de coerência antes e após a remoção dos efeitos respiratórios tanto para a banda LF como para banda HF, utilizando-se o teste de Wilcoxon. O nível de significância ( $\alpha$ ) foi determinado em 0,05.

## 7.5 Resultados

### 7.5.1 Simulações

As estimativas causais, anteriores e posteriores a remoção dos efeitos lineares da respiração, foram calculadas utilizando um modelo de décima ordem, indicado pelo Critério de Akaike (AIC). Os resultados estão apresentados na figura 7.2. Efeitos fortes relativos à ordem do modelo foram encontrados e modelos com ordens inferiores a seis não modelaram a influência respiratória da forma esperada. Não houve diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ) para qualquer comparação entre sinais simulados sem efeitos da respiração (figura 7.2-A) e aqueles em que os efeitos respiratórios em  $x_1$  e  $x_2$  (figura 7.2-B) foram removidos (figura 7.2-C); isto considerando ambas as bandas de frequências analisadas. Desta forma, infere-se que o método é, em princípio, capaz de remover os efeitos lineares da respiração.

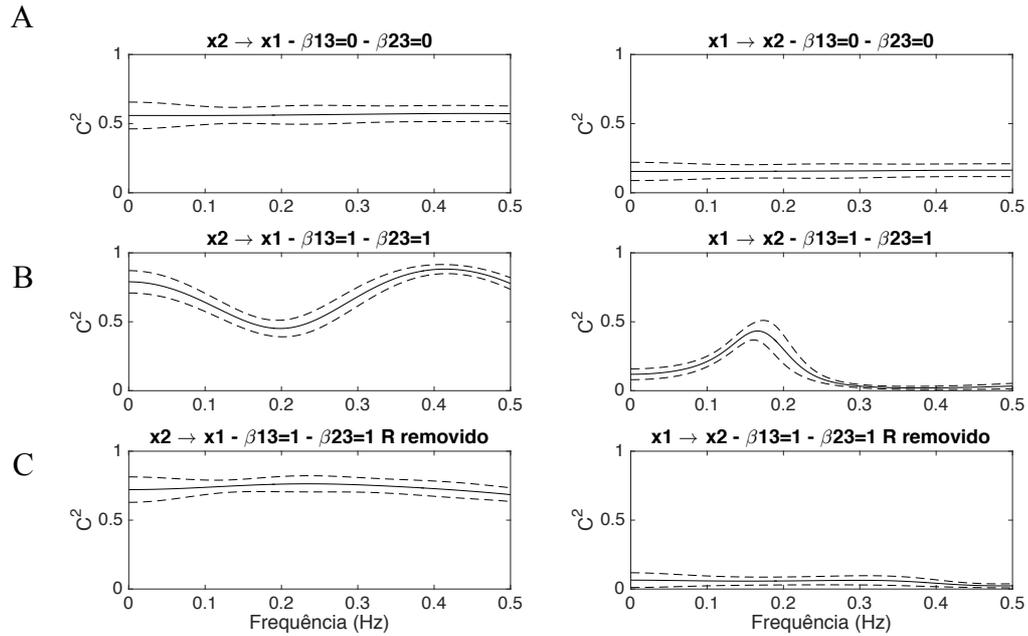


Figure 7-2. Estimativas de coerência causal obtidas para o relacionamento entre  $x_1$ - $x_2$  sem a influência linear da respiração (A), com a influência linear da respiração (B) e com a remoção da influência linear respiratória (C).

### 7.5.2 Dados gravados

Devido aos bons resultados apresentados nos conjuntos de sinais simulados, o método proposto foi aplicado aos dados gravados em cinco atividades como descrito em 6.1 e os resultados obtidos apresentados nesta seção. Modelos AR univariados ( $VC \rightarrow iRR$  e  $VC \rightarrow PAS$ ) e estimativas causais bivariadas ( $iRR \leftrightarrow PAS$ ) foram calculadas para cada sujeito, e a ordem do modelo determinada para cada caso separadamente. Valores de AIC tiveram pequenas variações entre sujeitos e em todos os casos indicaram modelos de ordem inferior a quatro. Entretanto, a inspeção visual destes modelos de ordem mais baixa indicou que estes poderiam não ajustar adequadamente a influência respiratória sobre o  $iRR$ . Então, a ordem dos modelos foi determinada para cada gravação e modelo definido após inspeção visual. Para todos os modelos  $VC \rightarrow iRR$ ,  $VC \rightarrow PAS$  e  $iRR \leftrightarrow PAS$ , foram escolhidos modelos de décima ordem. Em todos os casos, a escolha do modelo ficou condicionada ao ajuste adequado da influência respiratória utilizando aquele de menor ordem possível para evitar picos espúrios.

A figura 7-3 mostra os espectros de potência (utilizando-se o método de covariância modificado) para o VC (7-3 A), PAS (7-3 B) e  $iRR$  (7-3 D), em todas as cinco tarefas para um sujeito representativo.

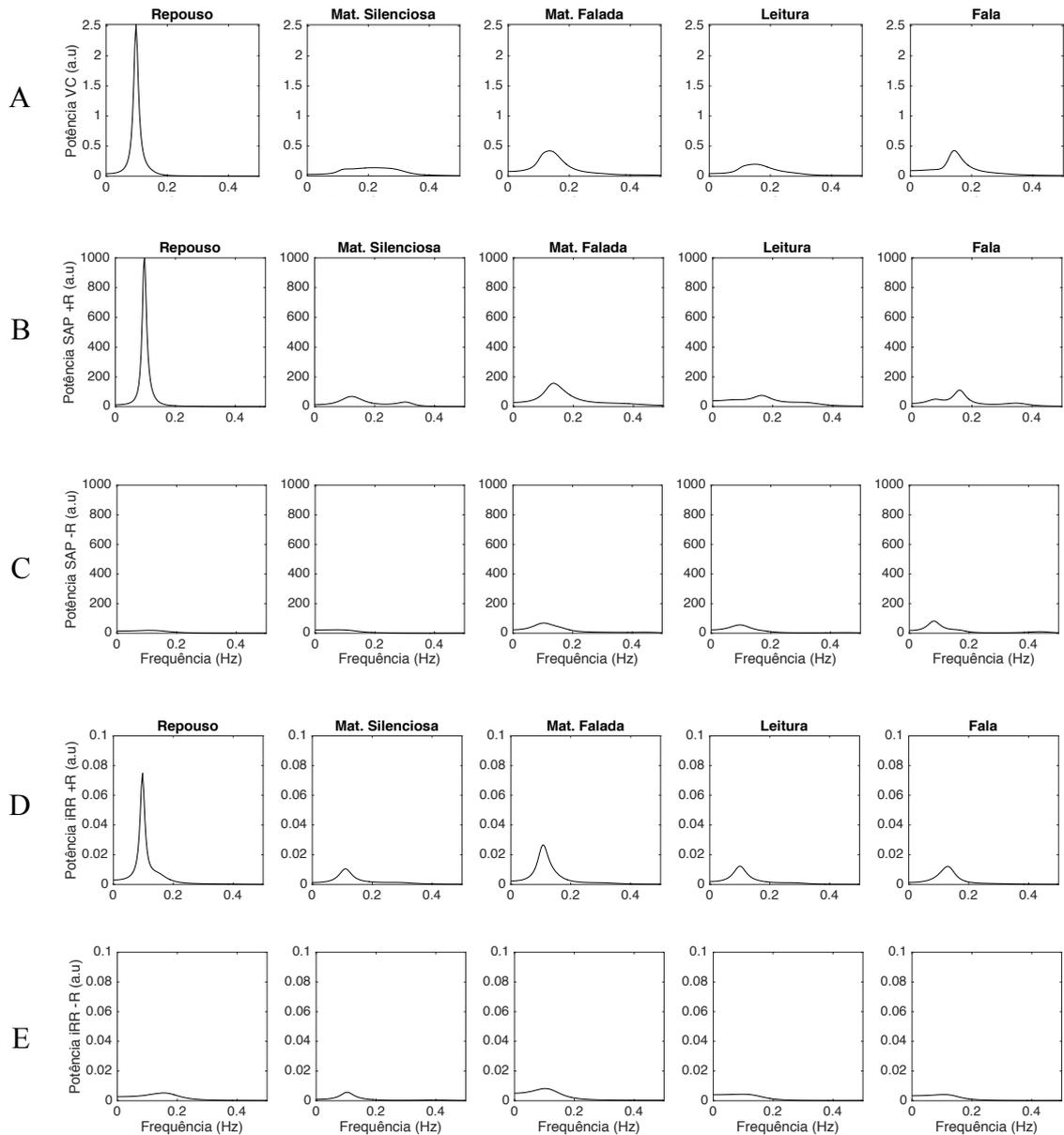


Figure 7-3. Estimativa do espectro de potências para VC (A), PAS (B), PAS-R (C), iRR (D) e iRR-R (E) em unidades arbitrárias (a.u) em todas cinco tarefas para um sujeito representativo. Um modelo de décima ordem foi utilizado para todas as estimativas.

Ao avaliar o iRR, a PAS e o VC (por meio de espectro de potências obtido via modelagem AR de décima ordem, também escolhido via inspeção visual) nota-se uma forte componente dominante (próximo a frequência respiratória) durante o *Repouso*, e características de banda mais larga para atividades com padrão respiratório mais irregular em outros protocolos. A presença aparente de atividade na frequência respiratória na PAS e no iRR, em bandas mais largas durante protocolos diferentes do *Repouso*, reforçam a preocupação de que índices da atividade autônoma baseados no espectro de potências destas variáveis possam ser afetados por mudanças nos parâmetros respiratórios entre

protocolos. A figura 7-3 C e 7-3 E ilustram o espectro de potências para PAS-R e o iRR-R as quais apresentam potência diminuída na banda respiratória, confirmando a capacidade do método em remover (parte) da atividade respiratória destes sinais.

As relações causais entre a respiração e os índices cardiovasculares antes e depois da subtração das contribuições lineares da respiração foram então calculadas. A figura 7-4 apresenta a estimativa de coerência causal mediana e o intervalo interquartil para os 25 sujeitos em cada tarefa em todos os modelos.

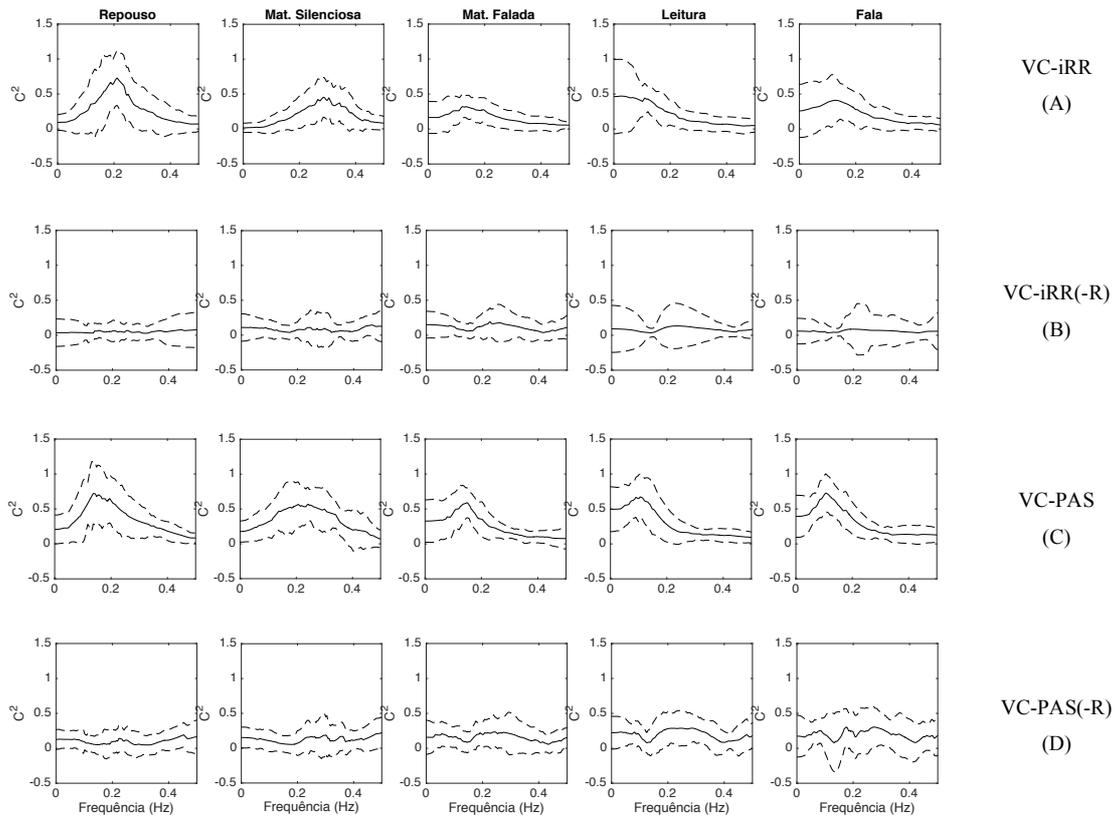


Figura 7-4. Gráficos da função de coerência causal em cada uma das cinco tarefas analisadas para VC→iRR (A), VC→iRR-R (B), VC→PAS (C) e VC→PAS-R (D), utilizando modelos AR de décima ordem para os 25 sujeitos em cada uma das atividades, expressas por mediana (linha sólida) e intervalo interquartil (linha pontilhada).

Foram feitas comparações para as bandas de frequência LF x LF-R e HF x HF-R utilizando o teste de Wilcoxon. A redução nos valores de coerência entre VC e iRR/PAS são melhor observados nas atividades *Repouso* e *Mat. Silenciosa* (Figura 7-5). Em ambos os casos, os valores de coerência ao redor da frequência respiratória apresentaram importante redução, sendo refletida na banda HF. Nas atividades com fala, a respiração apresenta espectro de potências envolvendo uma banda mais larga de frequências, o que diminui a influência respiratória em frequências mais pontuais (ao redor da frequência

respiratória do sujeito). Os achados mostram que, em razão do impacto da influência respiratória ser reduzido durante atividades envolvendo fala, o método não modifica os valores de coerência para a banda HF (Figura 7-5). No entanto, nas atividades em silêncio, *Repouso* e *Mat. Silenciosa*, os valores para banda HF são mais reduzidos indicando a remoção da influência da respiração que se manifesta nesta banda. Além disso, para todas as atividades exceto *Mat. Silenciosa*, a influência respiratória na banda LF também foi minimizada (Figura 7-5).

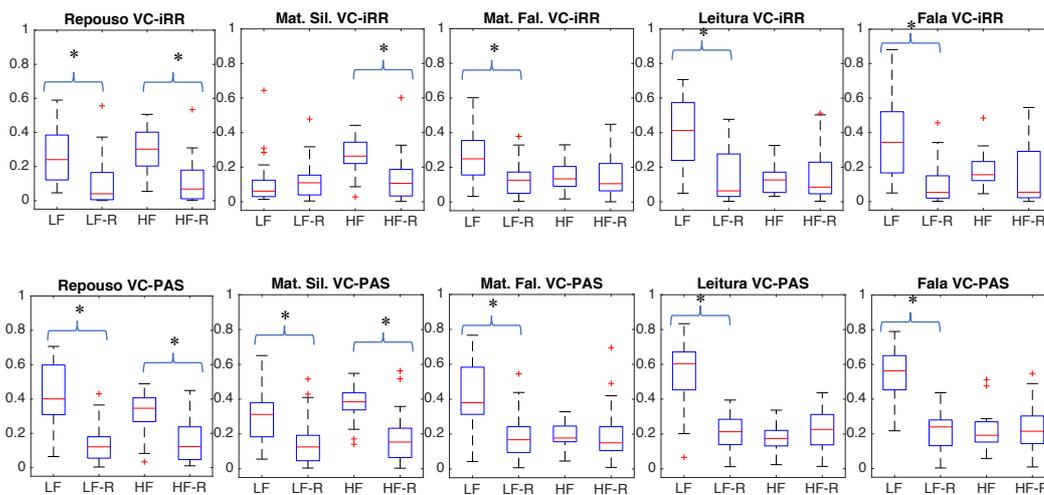


Figura 7-5. Boxplots representativos dos valores da função de coerência entre VC – iRR e VC – PAS por banda de frequência antes e pós remoção da influência linear da respiração. \* $p < 0.05$  Teste de Wilcoxon para diferença antes e pós remoção da influência respiratória em uma mesma banda de frequências para todas as atividades testadas.

As estimativas de coerência causal foram então obtidas para a relação entre iRR e PAS antes e depois da correção dos efeitos da respiração. Conforme destacado anteriormente, o modelo bidirecional inclui efeitos instantâneos apenas de  $x_1$  a  $x_2$ , mas não na direção oposta. Assim, as coerências causais foram calculadas em duas etapas: primeiro o iRR definido como  $x_2$  e PAS como  $x_1$  (Fig. 7-6) e, em seguida, o modelo foi invertido com PAS definido como  $x_2$  e iRR como  $x_1$  (Fig. 7-7).

Antes da remoção dos efeitos respiratórios, as coerências causais mostraram um forte pico respiratório em quase todos os casos. Alterar a ordem das entradas do modelo não provocou diferenças nas estimativas causais antes da remoção da influência respiratória. No entanto, após a remoção, a entrada do modelo teve um efeito importante, sugerindo que os efeitos instantâneos são de importância crítica na coerência dos sinais corrigidos pela respiração. Dado que a priori não existe uma boa razão para usar qualquer

uma das duas escolhas após a remoção de influências respiratórias, as inferências dos resultados parecem inseguras na estimativa de coerências causais entre iRR e PAS.

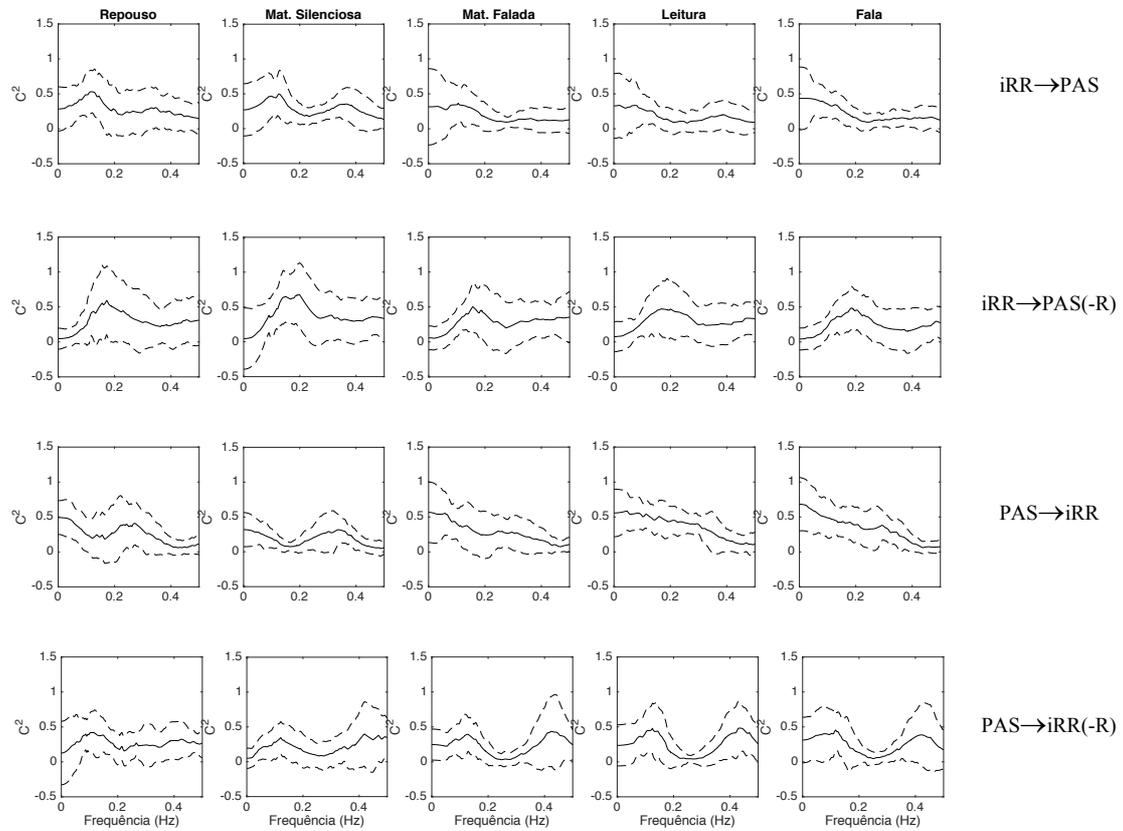


Figura 7-6. Função de coerência entre iRR→SAP e SAP→iRR antes e após a remoção da influência linear da respiração para os 25 sujeitos em cada uma das atividades propostas expressas por mediana (linha sólida) e intervalo interquartil (linha pontilhada). Modelos de AR décima ordem considerando apenas efeitos instantâneos de SAP( $x_1$ ) em iRR ( $x_2$ ).

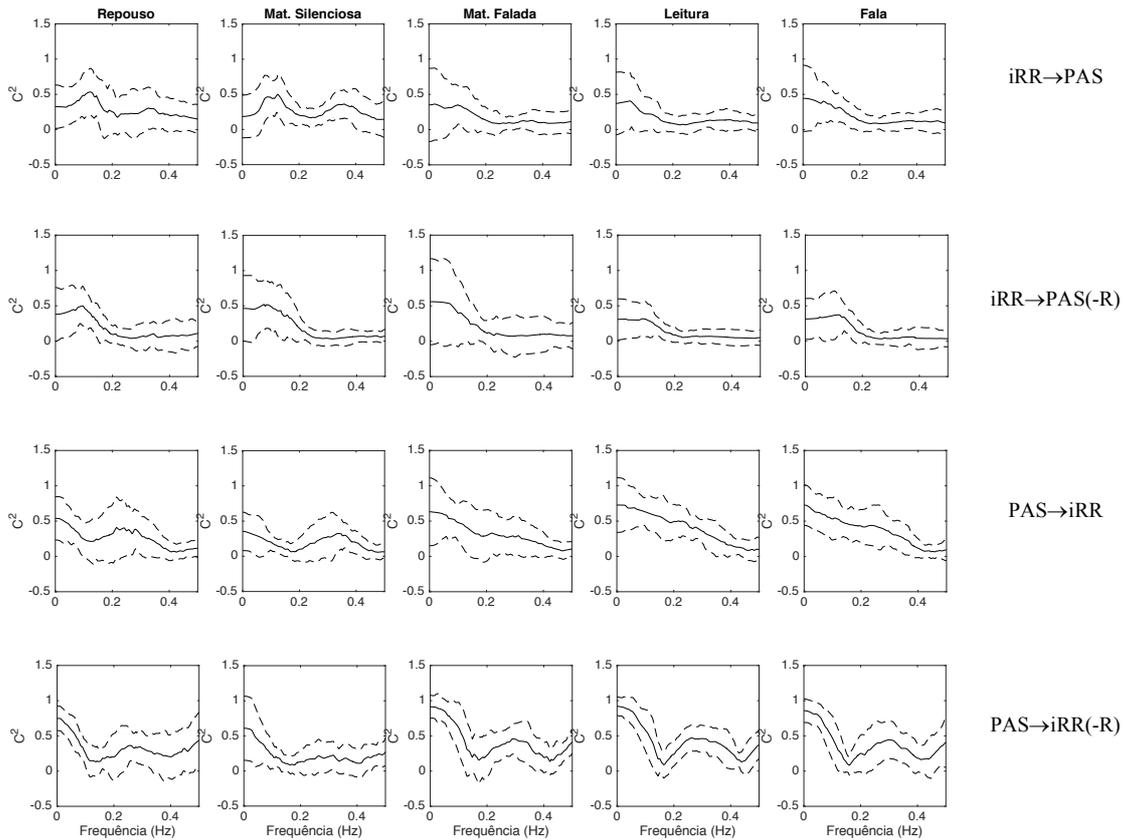


Figura 7-7. Função de coerência entre  $iRR \rightarrow SAP$  e  $SAP \rightarrow iRR$  antes e após a remoção da influência linear da respiração para os 25 sujeitos em cada uma das atividades propostas expressas por mediana (linha sólida) e intervalo interquartil (linha pontilhada). Modelos de AR décima ordem considerando apenas efeitos instantâneos de  $iRR(x_1)$  em  $PAS(x_2)$ .

## 7.6 Discussão

As simulações utilizadas para reproduzir a interação do sistema cardiovascular basearam-se em um modelo conhecido, inicialmente utilizado para emular relações causais entre  $iRR$  e  $PAS$  e, em seguida, aprimorado para imitar uma interferência exógena da respiração nessas relações causais [22,27,52]. No trabalho atual, foi incluindo na simulação a retroalimentação cardiovascular sobre a respiração, pois sabe-se que esta pode ser desencadeada por atividade cardiovascular, como os estímulos barorreflexos [94]. Os resultados obtidos nas simulações sugeriram que o método proposto era capaz de remover a influência linear da respiração nas condições "ideais" nos sinais sintéticos.

A análise de coerência entre  $VC \rightarrow iRR$  e  $VC \rightarrow PAS$  mostra a influência da respiração em torno de um pico na frequência respiratória em ambas as variáveis durante as tarefas em silêncio, e um efeito de banda larga em tarefas envolvendo fala, conforme relatado em [18]. A influência respiratória no  $iRR$  durante atividades sem fala é esperada

devido à ASR, e na PAS devido às variações na pressão intratorácica e no débito cardíaco [3,20], assim como possíveis influências mediada por mudanças no iRR. As atividades propostas modificaram o ritmo respiratório para um padrão com características de banda larga, reduzindo a coerência média em toda a banda HF em comparação com atividades nas quais a respiração tem um padrão regular (Repouso) como se vê na figura 7-4 A e C.

Após a correção do iRR e da PAS utilizando a respiração, os espectros de potência destas variáveis apresentaram maior distribuição em banda larga (figura 7-3). Além disso, as estimativas de coerência causal para todas as atividades, nos modelos  $VC \rightarrow iRR$  e  $VC \rightarrow SAP$ , apresentaram valores mais baixos na maioria das frequências (figura 7-4), indicando a atenuação desejada das influências respiratórias.

A análise de índices cardiovasculares nas condições de repouso é desafiadora porque a respiração varia muito entre os indivíduos, sendo um importante fator de confusão [26,94]. O método proposto mostrou-se eficaz na remoção dos efeitos da respiração nas variáveis cardiovasculares iRR e PAS ao investigar o espectro de potências das mesmas.

No entanto, a avaliação da relação causal  $iRR \leftrightarrow PAS$ , com a influência respiratória removida, apresenta resultados conflitantes quando invertidas as entradas  $x_1$  e  $x_2$  do modelo, fato que não acontece quando a remoção desta influência não é realizada. O motivo desse resultado conflitante é provavelmente a estimativa imprecisa do efeito respiratório na PAS e no iRR, em, ao menos, algumas bandas de frequência. Estimativas imprecisas podem levar à subtração incompleta, ou à adição de atividade respiratória espúria aos sinais, levando a maiores estimativas de coerência entre PAS e iRR.

## 7.7 Conclusão

Os efeitos da respiração nos índices autonômicos cardiovasculares têm sido investigados e, muitos dos esforços para minimizá-los, foram realizados com o uso da respiração controlada, o que não representa adequadamente a fisiologia do sistema cardiorrespiratório [18,24,26,42,57,85,88,89,91]. Em consonância com outros estudos, o presente trabalho voltou a encontrar fortes influências respiratórias na PAS e no iRR.

A subtração dessas influências foi eficaz, comparando os espectros de potência da PAS e do iRR antes e após a remoção dos efeitos respiratórios. Isto reforçou que

considerar a respiração é importante para avaliar corretamente as relações causais entre iRR e PAS [22].

No entanto, estudar as relações causais entre iRR e PAS sem a influência respiratória com o modelo proposto neste trabalho não foi confiável e os resultados devem ser tratados com cautela.

## 8 Considerações e conclusões finais

As contribuições originais desta tese remetem ao desenvolvimento de um método capaz de mensurar diferenças inter e intraindividuais de variáveis biológicas a partir de duas atividades propostas, e uma abordagem utilizando modelagem AR, para remover a influência do padrão respiratório nas variáveis cardiovasculares, possibilitando o estudo das relações causais entre iRR e PAS de forma mais adequada.

O método proposto para quantificar as variações intra- e interindividuais permite avaliar comportamentos de transição entre o repouso e determinada atividade facilitando o estudo do comportamento individual face a atividades distintas que possam, cada qual a sua maneira, interferir no funcionamento do SNA. Como esperado, em *Repouso* as variáveis cardiorrespiratórias sofrem forte modulação da respiração, sendo esta refletida junto aos valores de interV e intraV. A análise de clusters proposta no capítulo 5 utilizando separadamente para cada variável os valores de intraV e interV indicou que a banda HF da VFC apresenta maiores valores de interV, ao passo que a mesma banda para VPAS apresenta maiores valores de intraV. Desta forma, aparentemente a VFC diferencia melhor os sujeitos do que a VPAS. Além disto, apesar de o sexo ser relacionado à VFC conforme apontado na literatura [26,60,95,95,96], os valores de intraV e interV não apresentam tal relação.

Em um primeiro momento, tal diferenciação entre sujeitos é importante pois possibilita a estratificação de risco de doença cardiovascular em razão da VFC. No entanto, a respiração atua como um fator de confusão para este tipo de análise, como visto no capítulo 6. Isto reforçou o complexo relacionamento cardiorrespiratório, o qual pode ser estudado por meio das relações causais entre seus integrantes.

Como relatado anteriormente, a influência da respiração já havia sido abordada no domínio do tempo, e sua contribuição para o iRR e para PAS mostrou-se por demais importante para ser descartada [22]. O capítulo 7 apresentou a análise deste relacionamento no domínio da frequência por meio de modelagem autorregressiva com estimativa das relações causais utilizando o princípio de Granger [21,27,79,97–101]. A variável utilizada para representar a respiração foi o VC devido às suas relações identificadas com as variáveis cardiovasculares.

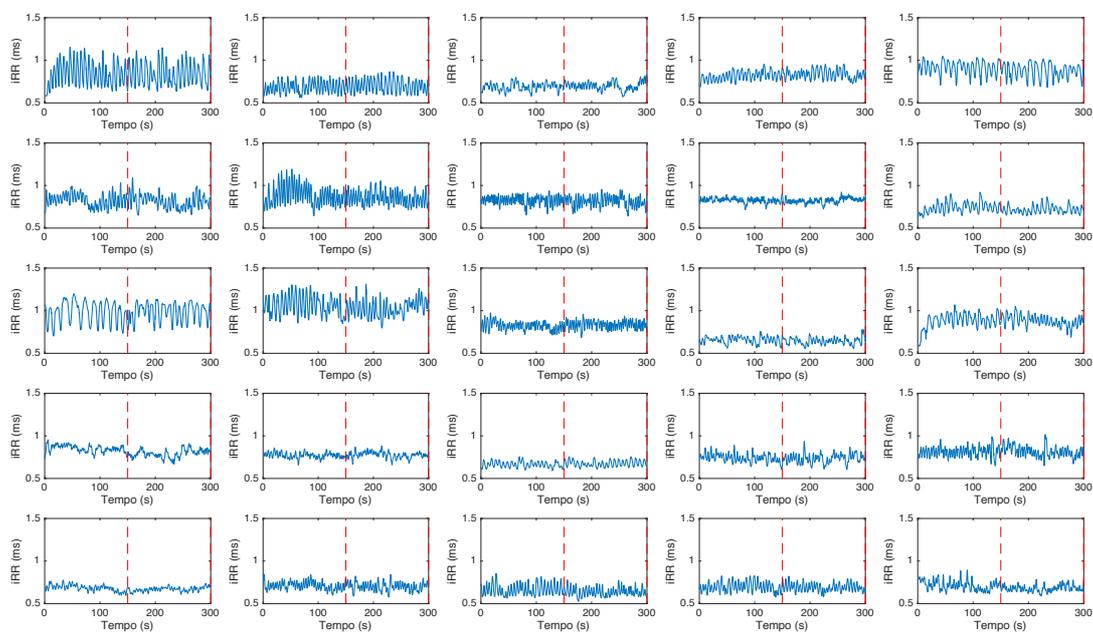
Apresentou-se nesta tese um método simples, baseado no conceito de coerência parcial, o qual utiliza modelagem AR para remover a influência respiratória nas variáveis cardiovasculares. A partir desta abordagem, seria possível avaliar, sem o impacto respiratório, a VFC e a VPAS, bem como as relações causais entre iRR e PAS de maneira mais adequada. A remoção da influência respiratória sobre as variáveis iRR e PAS mostrou-se eficaz. No entanto, a modelagem das relações causais entre as mesmas (iRR $\leftrightarrow$ PAS), sem a influência respiratória, não foi adequada com o modelo proposto.

## 9 Anexo

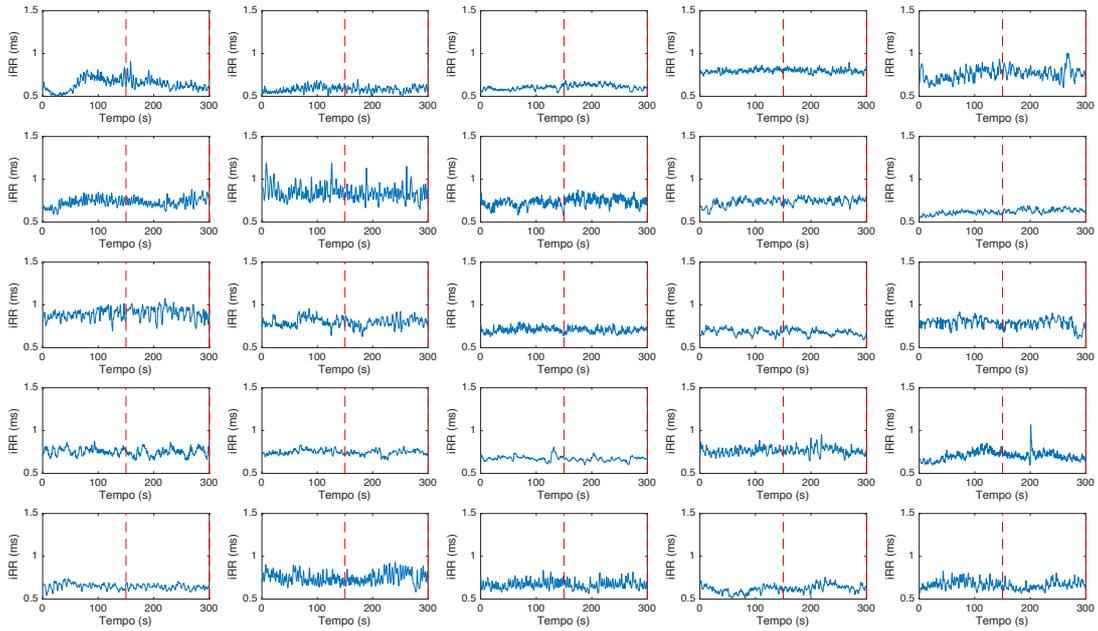
Dados de PAS, iRR e VC para os 25 sujeitos em cada atividade proposta na base de dados utilizada nos capítulos 6 e 7. Linha pontilhada delimita os 2 min e 30 s finais utilizados para a análise proposta.

### iRR

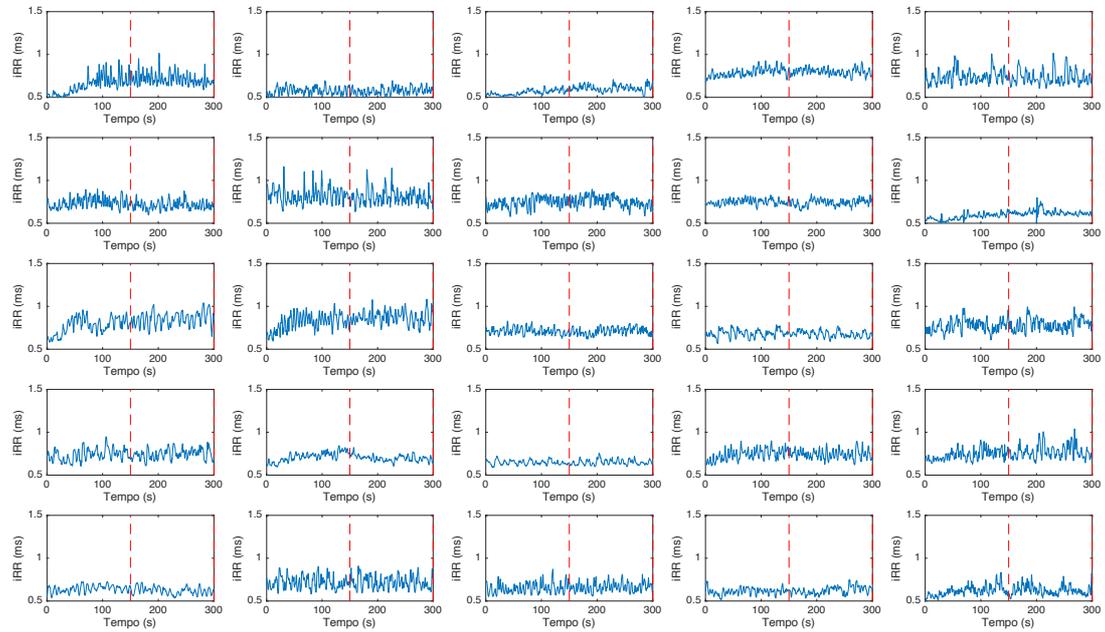
#### Repouso



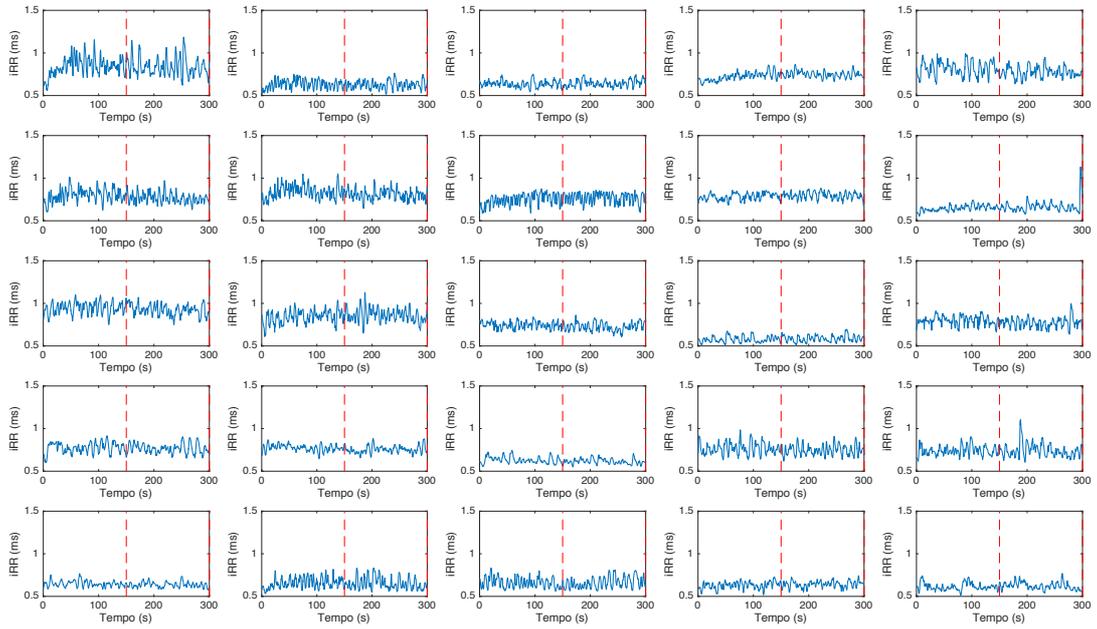
Matemática Silenciosa



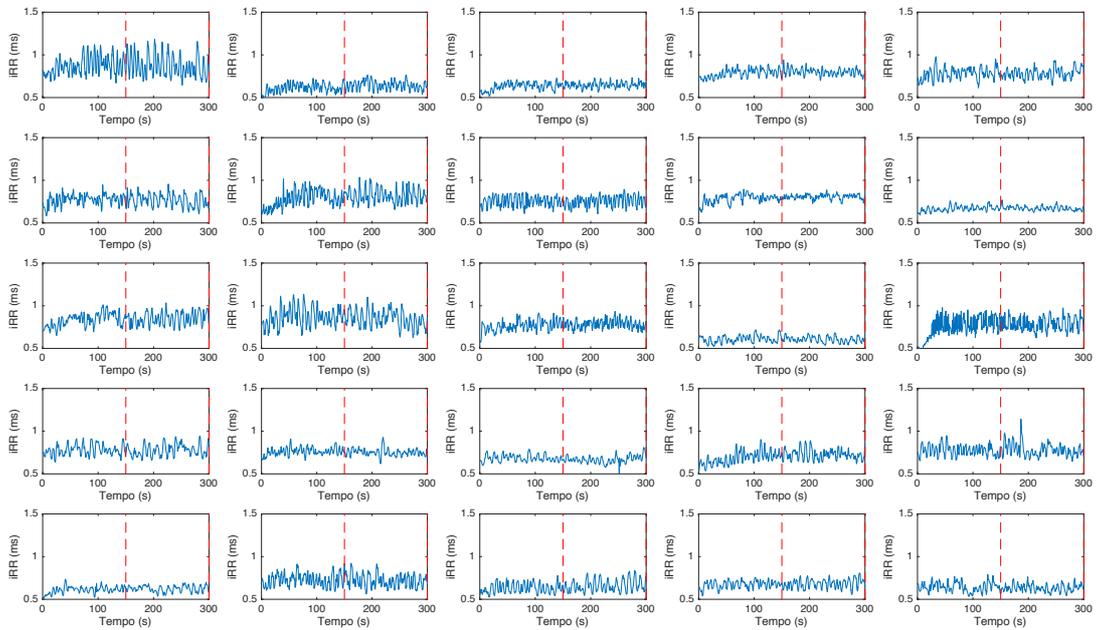
Matemática Falada



### Leitura

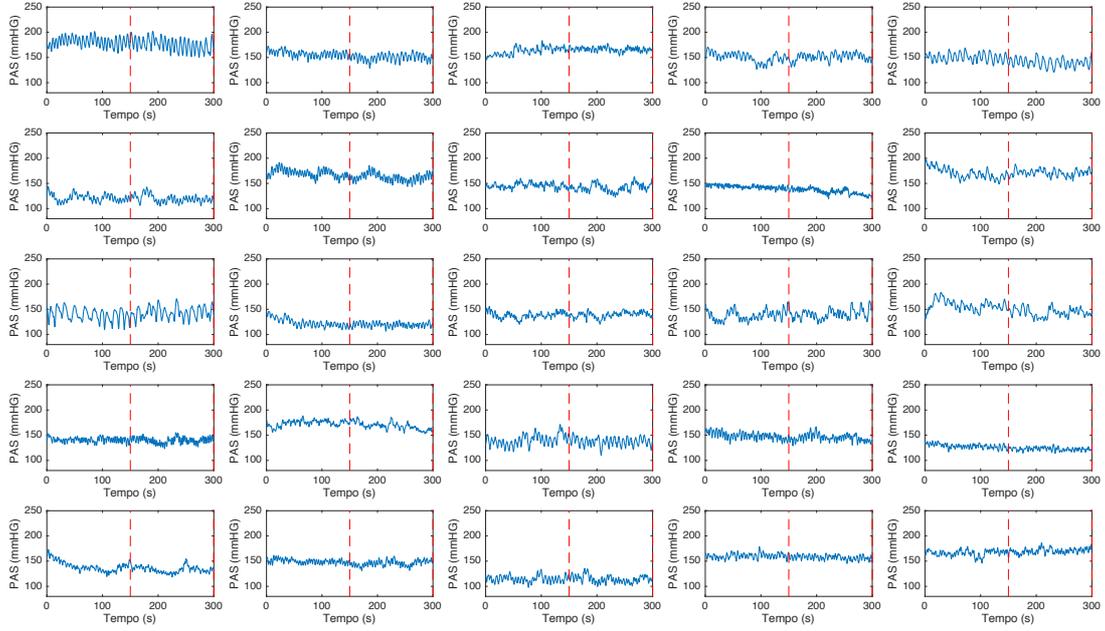


### Fala

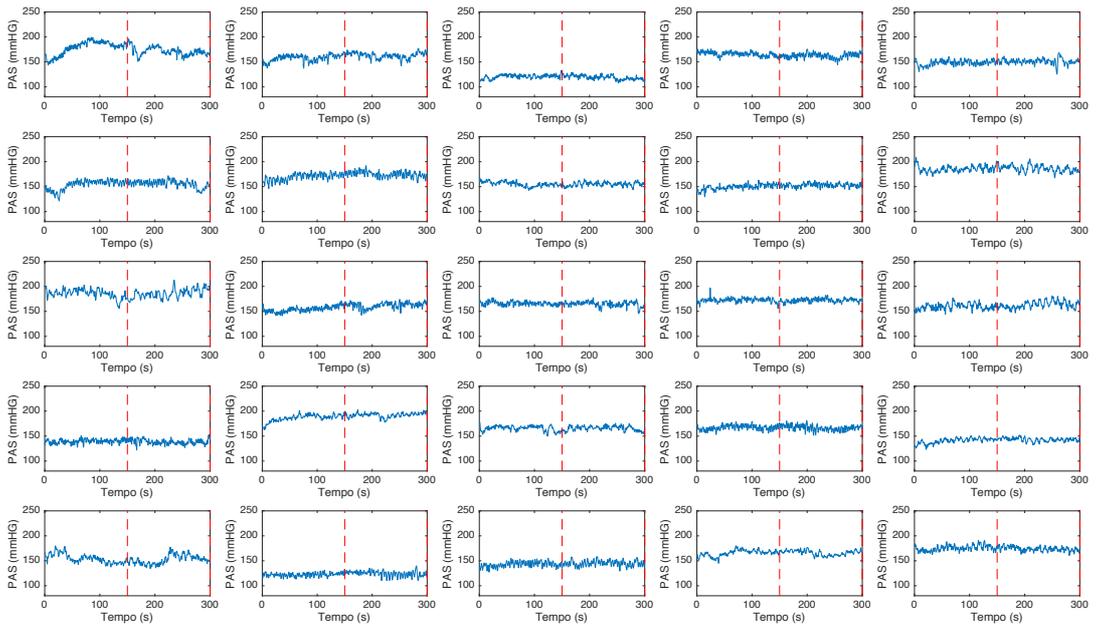


# SAP

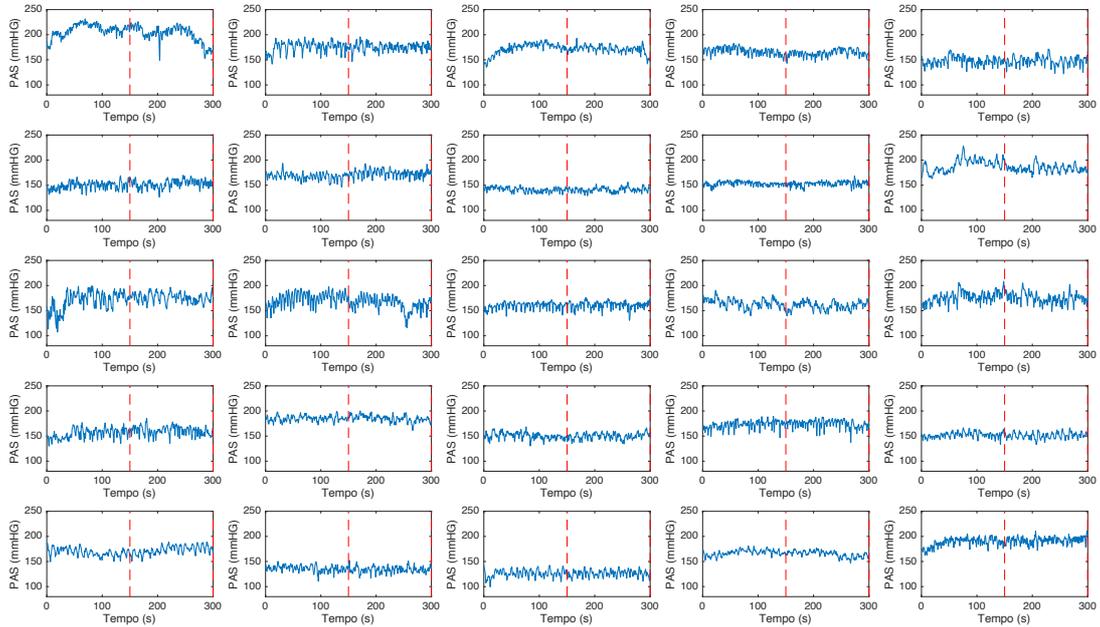
## Repouso



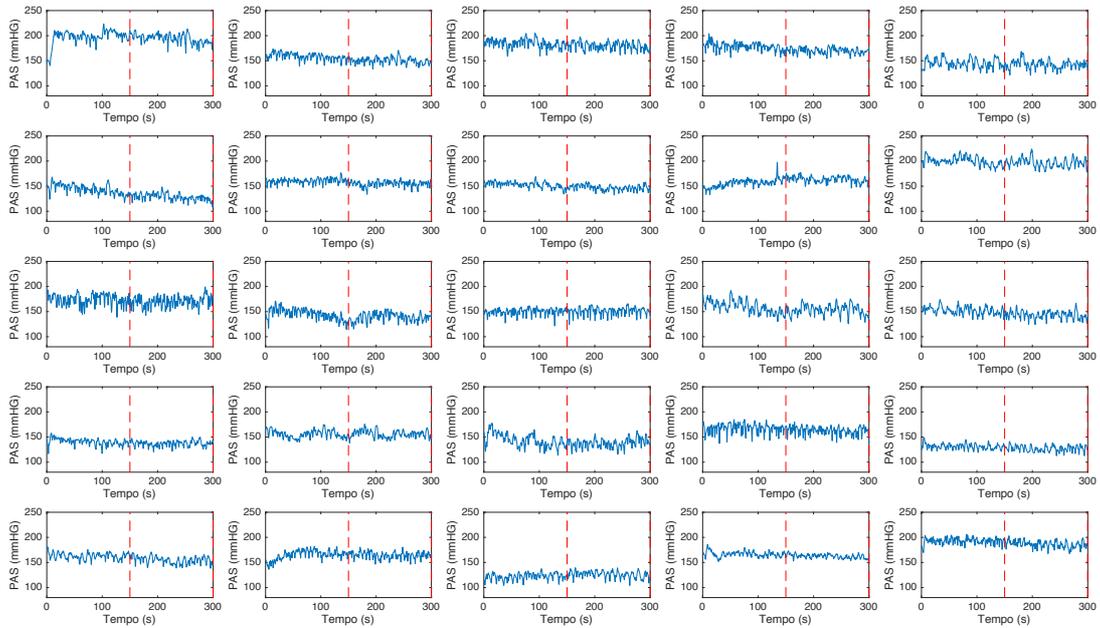
## Matemática Silenciosa



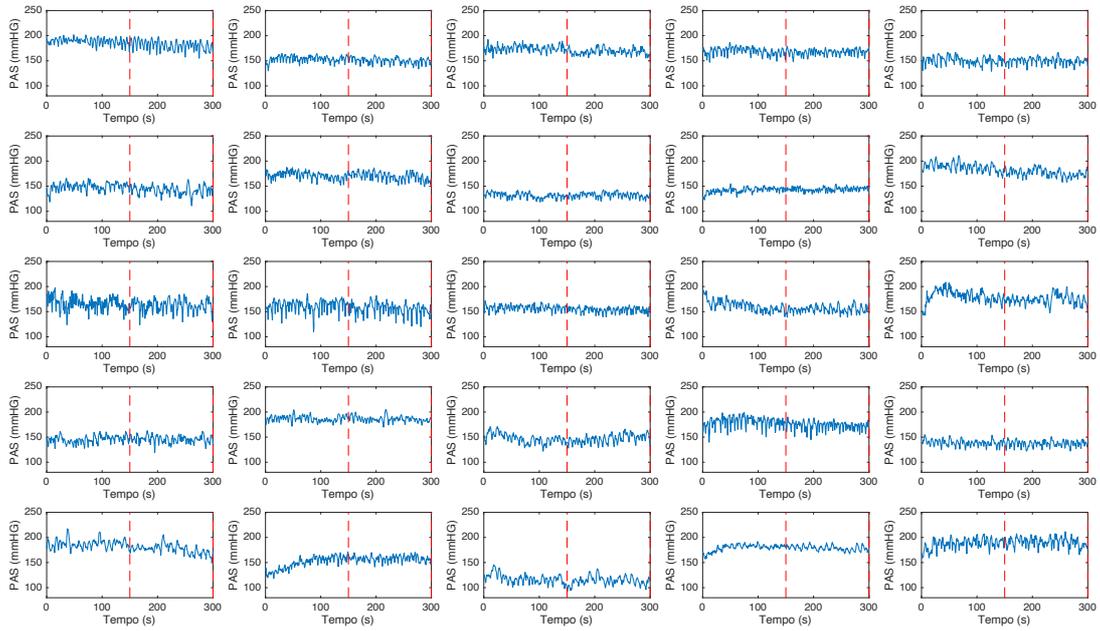
### Matemática Falada



### Leitura

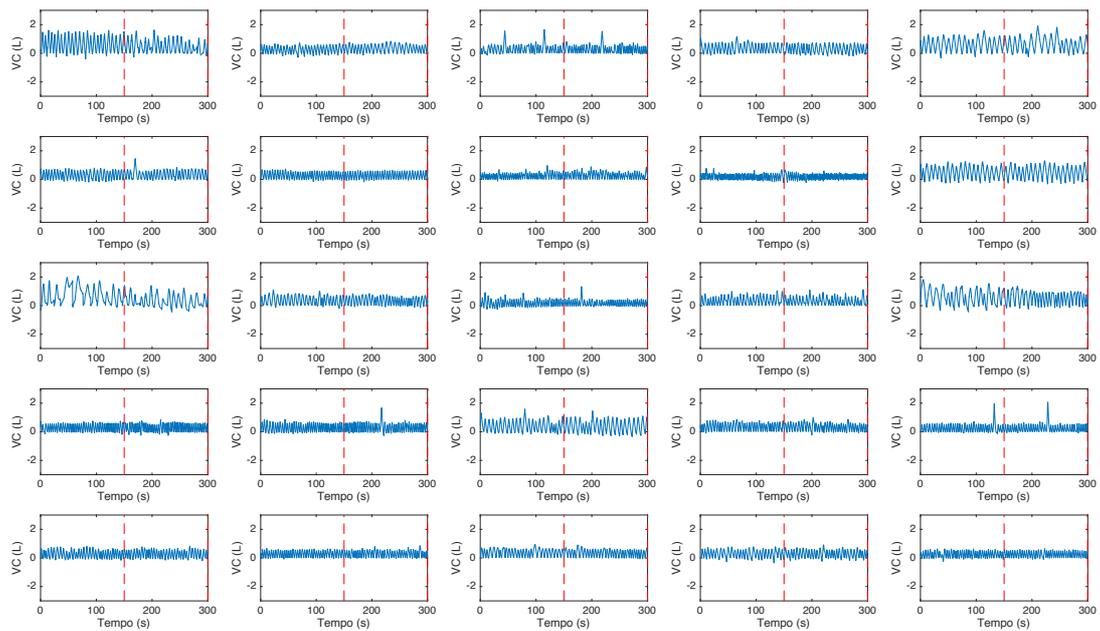


### Fala

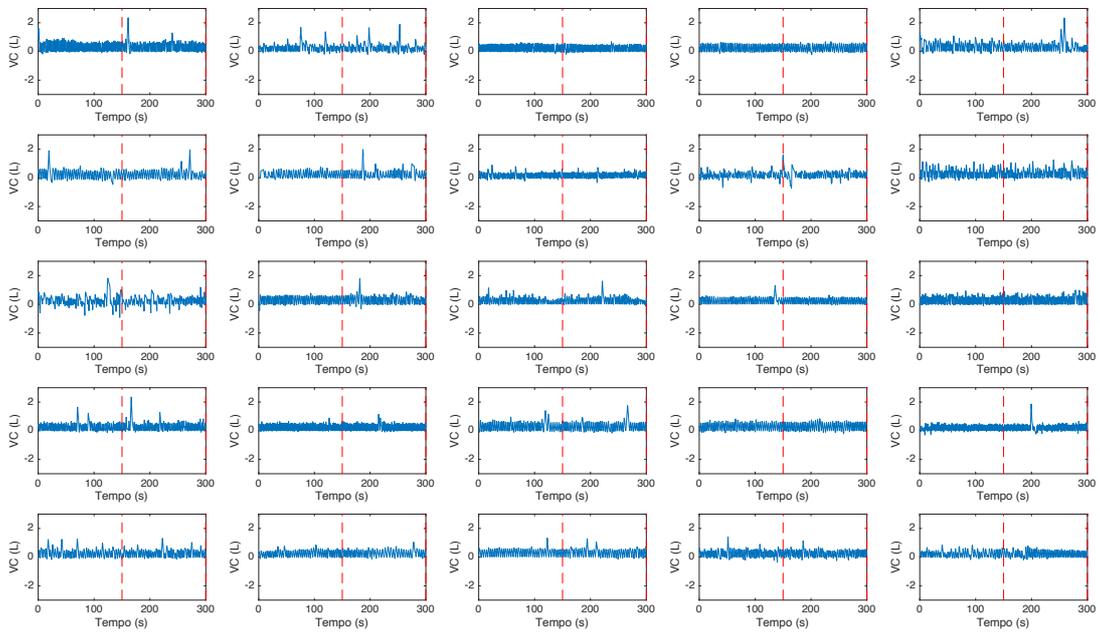


### Volume Corrente

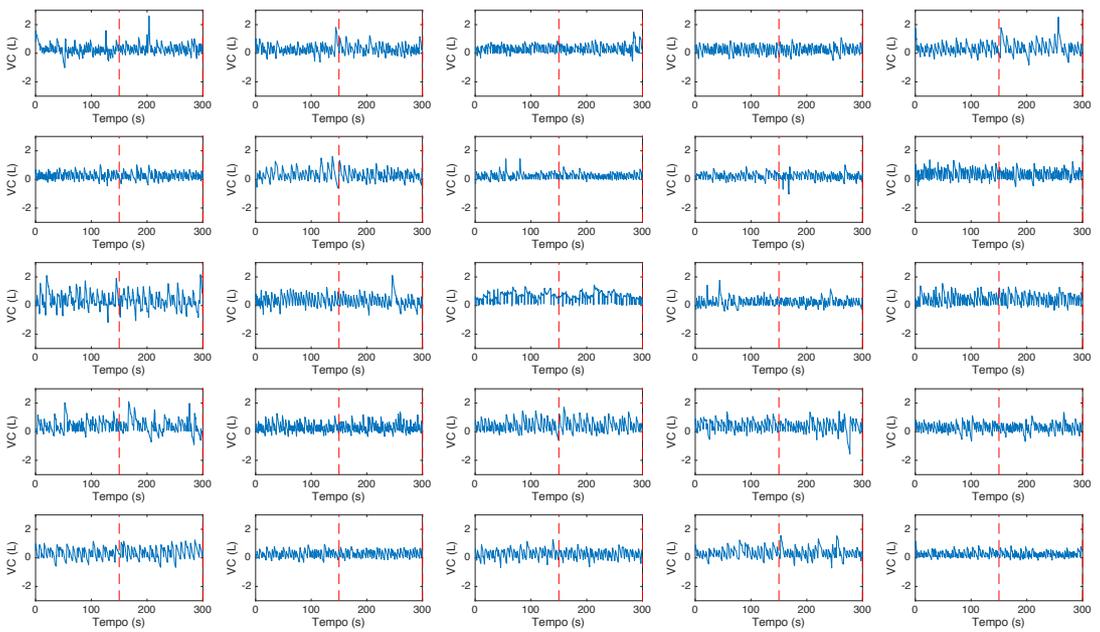
#### Repouso



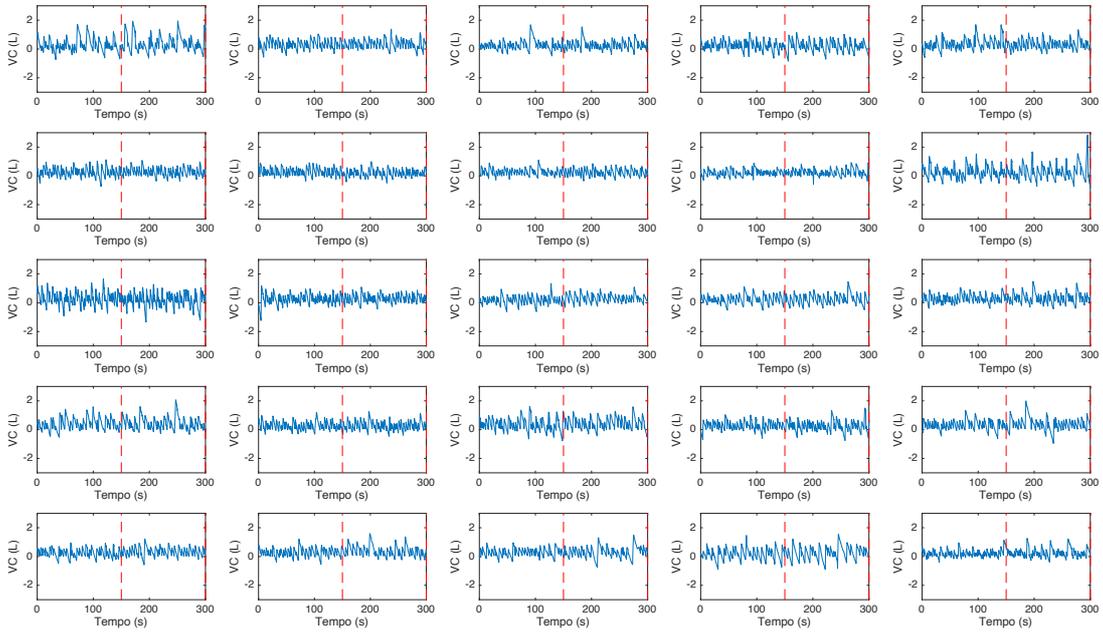
Matemática Silenciosa



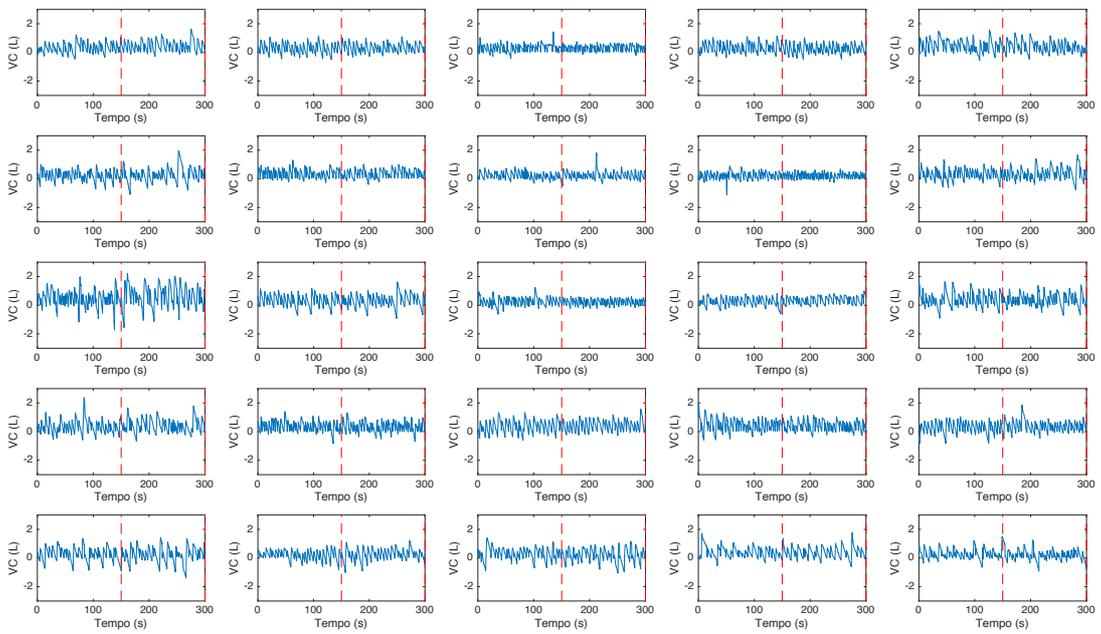
Matemática Falada



### Leitura



### Fala



## 10 Referências Bibliográficas

- [1] THAYER, J. F., LOERBROKS, A., STERNBERG, E. M., “Inflammation and Cardiorespiratory Control: The role of the vagus nerve”, *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 178, no. 3, pp. 387–394, 2011.
- [2] GARCIA, A. J. KOSCHNITZKY, J. E. DASHEVSKIY, T. RAMIREZ, J. M., “Cardiorespiratory Coupling in Health and Disease”, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 175, no. 1–2, 2013.
- [3] SCHULZ, S., ADOCHIEI, F., EDU, I., SCHROEDER, R., COSTIN, H., BÄR, K., VOSS, A., “Cardiovascular and Cardiorespiratory Coupling Analyses: a Review”, *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, vol. 371, 2013.
- [4] GOURINE, A. V., MACHHADA, A., TRAPP, S., SPYER, K. M., “Cardiac Vagal Preganglionic Neurones: An update”, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 199, pp. 24–28, 2016.
- [5] 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*, pp. 354–381, 1996.
- [6] BERNTSON, G. G., JUNIOR, T. B., “Heart Rate Variability: Origins, Methods, and Interpretive Caveats”, *Psychophysiology*, vol. 34, pp. 623–648, 1997.
- [7] BELLENGER, C. R., FULLER, J. T., THOMSON, R. L., DAVISON, K., ROBERTSON, E. Y., BUCKLEY, J. D., “Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Sports Medicine*, vol. 46, no. 10, pp. 1–26, 2016.
- [8] BEDA, A., 2007, *Cardiovascular and Respiratory Responses to Psychophysiological Tasks: Methodological Issues for Assessing Autonomic Regulation*, Ph.D. dissertation, University of Southampton, Southampton, UK.
- [9] TRIPOSKIADIS, F., KARAYANNIS, G., GIAMOZIS, G., SKOULARIGIS, J., LOURIDAS, G., BUTLER, J., “The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications”, *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 19, pp. 1747–1762, 2009.
- [10] SÁNCHEZ-LÁZARO, I. J., CANO-PÉREZ, O., RUIZ-LLORCA, C., ALMENAR-

- BONET, L., SANCHO-TELLO, M, J., MARTÍNEZ-DOLS, L., NAVARRO-MATEO, A., SANS, A, S., “Autonomic Nervous System Dysfunction in Advanced Systolic Heart Failure”, *International Journal of Cardiology*, vol. 152, no. 1, pp. 83–87, 2011.
- [11] SEVENSTER, D., HAMM, A., BECKERS, T., KINDT, M., “Heart Rate Pattern and Resting Heart Rate Variability Mediate Individual Differences in Contextual Anxiety and Conditioned Responses,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 98, no. 3, pp. 567–576, 2015.
- [12] PARATI, G., “Cardiovascular Variability is/is not an Index of Autonomic Control of Circulation,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 101, pp. 690–691, 2006.
- [13] JULIEN C., “Comments on Point:Counterpoint: Respiratory Sinus Arrhythmia is due to a Central Mechanism vs. Respiratory Sinus Arrhythmia is due to the Baroreflex Mechanism”, *Journal of Applied Physiology*, vol. 106, pp. 1745–1749, 2009.
- [14] KAREMAKER, J. M., “Counterpoint: Respiratory Sinus Arrhythmia is due to the Baroreflex Mechanism”, *Journal of Applied Physiology*, vol. 106, p. 1742–1743, 2009.
- [15] GILLIE, B. L., THAYER, J. F., “Individual differences in Resting Heart Rate Variability and Cognitive Control in Posttraumatic Stress Disorder”, *Frontiers in Psychology*, vol. 5, p. 758, 2014.
- [16] QUINTANA, D. S., HEATHERS, J. A. J., “Considerations in the Assessment of Heart Rate Variability in Biobehavioral Research”, *Frontiers in Psychology*, vol. 5, pp. 1–10, 2014.
- [17] A. PORTA, BASSANI, T., BARI, V., TAKAHASHI, A. C. M., TOBALDINI, E., CATAI, A. M., MONTANO, N., 2011, “Role of Respiration in Setting Causality Among Cardiovascular Variability Series”. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, no. 1, pp. 5923–5926.
- [18] BEDA, A., JANDRE, F. C., PHILLIPS, D. I. W., GIANNELLA-NETO, A., SIMPSON, D. M., “Heart-Rate and Blood-Pressure Variability During Psychophysiological Tasks Involving Speech: Influence of Respiration”, *Psychophysiology*, vol. 44, pp. 767–778, 2007.
- [19] PARATI, G., SAUL, J. P., DI RIENZO, M., MANCIA, G. “Spectral Analysis of Blood Pressure and Heart Rate Variability in Evaluating Cardiovascular Regulation : A Critical Appraisal”, *Hypertension*, vol. 25, no. 6, pp. 1276–1286, 1995.
- [20] PARATI, G., BILO, G., VETTORELLO, M., GROPELLI, A., MARONATI, A.,

- TORTORICI, E., CALDARA, G., MANCIA, G., “Assessment of Overall Blood Pressure Variability and its Different Components”, *Blood Pressure Monitoring*, vol. 8, no. 4, pp. 155–9, 2003.
- [21] FONSECA, D. S., BEDA, A., MIRANDA DE SÁ, A. M. F. L., SIMPSON, D. M., “Gain and Coherence Estimates Between Respiration and Heart-rate: Differences Between Inspiration and Expiration”, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 178, no. 1–2, pp. 89–95, 2013.
- [22] PORTA, A., BASSANI, T., BARI, V., PINNA, G. D., MAESTRI, R., GUZZETTI, S., “Accounting for Respiration is Necessary to Reliably Infer Granger Causality From Cardiovascular Variability Series”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.*, vol. 59, no. 3, pp. 832–841, 2012.
- [23] YASUMA, F., HAYANO, J. I., “Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize with Respiratory Rhythm?”, *Chest*, vol. 125, pp. 683–690, 2004.
- [24] CAMMANN H., MICHEL, J., “How to Avoid Misinterpretation of Heart Rate Variability Power Spectra?”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 68, pp. 15–23, 2002.
- [25] BEDA, A., SIMPSON, D. M., CARVALHO, N. C., “Low-frequency Heart rate Variability is Related to the Breath-to-breath Variability in the Respiratory Pattern”, *Psychophysiology*, vol. 51, pp. 197–205, 2014.
- [26] VALENTINI, M., PARATI, G., “Variables Influencing Heart Rate”, *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 52, no. 1, pp. 11–19, 2009.
- [27] PORTA, A., FURLAN, R., RIMOLDI, O., PAGANI, M., MALLIANI, A., VAN DE BORNE, P., “Quantifying the Strength of the Linear Causal Coupling in Closed Loop Interacting Cardiovascular Variability Signals”, *Biological Cybernetics*, vol. 86, pp. 241–251, 2002.
- [28] KOBAYASHI, H., “Inter- and Intra-individual Variations of Heart Rate Variability in Japanese Males”, *Journal of Physiological Anthropology*, vol. 26, no. 2, pp. 173–177, 2007.
- [29] RITZ, T. “Studying Noninvasive Indices of Vagal Control: The Need for Respiratory Control and the Problem of Target Specificity”, *Biological Psychology*, vol. 80, pp. 158–168, 2009.
- [30] GUYTON, A. C., HALL, J. E., 2006, *Textbook of Medical Physiology*, 11 ed. Elsevier Saunders.

- [31] MPMRMAN, D. E., HELLER, L. J., 2007, *Fisiologia Cardiovascular*, 6 ed. Porto Alegre, McGraw-Hill.
- [32] BERNE, R.M., LEVY M.N., 1990, *Principles of Physiology*. Londres: International Student Edition Wolfe Publishing.
- [33] DA SILVA, L. P., 2009, *Efeitos do Treinamento Resistido, Isolado e Após Treinamento Aeróbio Sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e a Pressão Arterial de Homens com Idades entre 40 e 60 Anos*, Tese de D.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- [34] MACHADO, Â., 2004, *Neuroanatomia Funcional*, 2 ed. Atheneu.
- [35] COSKUN, V., LOMBARDO, D. M., “Studying the Pathophysiologic Connection Between Cardiovascular and Nervous Systems Using Stem Cells”, *Journal of Neuroscience Research*, 2016.
- [36] FLOREA, V. G., COHN, J. N., “The Autonomic Nervous System and Heart Failure”, *Circulation Research*, vol. 114, no. 11, pp. 1815–1826, 2014.
- [37] SCOTCHER, J., PRYSYAZHNA, O., BOGUSLAVSKYI, A., KISTAMAS, K., HADGRAFT, N., MARTIN, E. D., WORTHINGTON, J., RUDYK, O., CUTILLAS, P. R., CUELLO, F., SHATTOCK, M. J., MARBER, M. S., CONTE, M. R., GREENSTEIN, A., GREENSMITH, D. J., VENETUCCI L., TIMMS, J. F., EATON, P., "Disulfide-Activated Protein Kinase G I $\alpha$  Regulates Cardiac Diastolic Relaxation and Fine-tunes the Frank–Starling Response", *Nature Communications*, vol. 7, pp. 1–11, 2016.
- [38] FRANK, O., “On the Dynamics of Cardiac Muscle”, *American Heart Journal*, vol.58, pp.467-478, 1969.
- [39] PATTERSON, S. W., STARLING, E. H., “The Mechanical Factors Which Determine the Output of the Ventricles”, *Journal of Physiology*, vol. 48, n. 5, pp. 357–379, 1914.
- [40] TAYLOR, E. W., JORDAN, D., COOTE, J. H., “Central Control of the Cardiovascular and Respiratory Systems and their Interactions in Vertebrates”, *Physiologic Reviews*, vol. 79, no. 3, pp. 855–916, 1999.
- [41] GOURINE, A. V., SPYER, K. M., “Autonomic Nervous System: Central Respiratory Control”, *Journal of Applied Physiology*, vol. 1, pp. 975–981, 2009.
- [42] LARSEN, P. D., TZENG, Y. C., SIN, P. Y. W., GALLETLY, D. C., “Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Humans During Spontaneous Respiration”, *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 174, no. 1–2, pp. 111–118, 2010.
- [43] GARCIA, A. J., KOSCHNITZKY, J. E., DASHEVSKIY, T., RAMIREZ, J., “Cardiorespiratory Coupling in Health and Disease”, *Autonomic Neuroscience: Basic and*

- Clinical*, vol. 175, no. 1–2, pp. 26–37, 2013.
- [44] BEN-TAL, A., SHAMAILOV, S. S., PATON, J. F. R., “Evaluating the Physiological Significance of Respiratory Sinus Arrhythmia: Looking Beyond Ventilation–Perfusion Efficiency”, *Journal of Physiology*, vol. 590, pp. 1989–2008, 2012.
- [45] HAYANO, J., YASUMA, F., OKADA, A., MUKAI, S., FUJINAMI, T., “Respiratory Sinus Arrhythmia. A Phenomenon Improving Pulmonary Gas Exchange and Circulatory Efficiency”, *Circulation*, vol. 94, pp. 842–847, 1996.
- [46] GIARDINO, N. D., GLENNY, R. W., BORSON, S., CHAN, L., “Respiratory Sinus Arrhythmia is Associated with Efficiency of Pulmonary Gas Exchange in Healthy Humans”, *American Journal of Physiology - Heart and Circulation Physiology*, vol. 284, n. 5, pp. H1585–H1591, 2003.
- [47] SIN, P. Y. W., WEBBER, M. R., GALLETLY, D. C., AINSLIE, P. N., BROWN S. J., WILLIE, C. K., SASSE, A., LARSEN, P. D., TZENG, Y. “Interactions Between Heart Rate Variability and Pulmonary Gas Exchange Efficiency in Humans”, *Experimental Physiology*, vol. 95, n. 1996, pp. 788–797, 2010.
- [48] BEN-TAL, A., “Simplified Models for Gas Exchange in the Human Lungs”, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 238, no. 2, pp. 474–495, 2006.
- [49] TZENG, Y., LARSEN, P. D., GALLETLY, D. C., “Mechanism of Cardioventilatory Coupling: Insights From Cardiac Pacing, Vagotomy, and Sinoaortic Denervation in the Anesthetized Rat”, *American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology*, vol. 292, no. 4, pp. H1967–H1977, 2007.
- [50] JULIEN, C., “Comments on Point:Counterpoint: Respiratory Sinus Arrhythmia is due to a Central Mechanism vs. Respiratory Sinus Arrhythmia is due to the Baroreflex Mechanism”, *Journal of Applied Physiology*, vol. 106, pp. 1745–1749, 2009.
- [51] FAES, L., PINNA, G. D., PORTA, A., MAESTRI, R., NOLLO, G., “Surrogate Data Analysis for Assessing the Significance of the Coherence Function”, *IEEE Transactions in Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 7, pp. 1156–1166, 2004.
- [52] FAES, L., PORTA, A., CUCINO, R., CERUTTI, S., ANTOLINI, R., NOLLO, G., “Causal Transfer Function Analysis to Describe Closed Loop Interactions Between Cardiovascular and Cardiorespiratory Variability Signals”, *Biological Cybernetics*, vol. 90, pp. 390–399, 2004.
- [53] FAES, L., PORTA, A., NOLLO, G., “Testing Frequency-Domain Causality in Multivariate Time Series”, *IEEE Transactions in Biomedical Engineering*, vol. 57, no. 8, pp. 1897–1906, 2010.

- [54] PORTA, A., CASTIGLIONI, P., RIENZO, M., BASSANI, T., BARI, V., FAES, L., NOLLO, G., CIVIDJAN, A., QUINTIN, L., “Cardiovascular Control and Time Domain Granger Causality: Insights from Selective Autonomic Blockade”, *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, and Physical, and Engineering Sciences*, vol. 371, n. 1997, 2013.
- [55] FAES, L., NOLLO, G., PORTA, A., “Non-Uniform Multivariate Embedding to Assess the Information Transfer in Cardiovascular and Cardiorespiratory Variability Series”, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 42, no. 3, pp. 290–297, 2012.
- [56] MALLIANI, A., PAGANI, M., LOMBARDI, F., CERUTTI, S., “Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain”, *Circulation*, vol. 84, pp. 482–492, 1991.
- [57] TRIEDMAN, J. K., SAUL, J. P., “Blood Pressure Modulation by Central Venous Pressure and Respiration. Buffering Effects of the Heart Rate Reflexes”, *Circulation*, vol. 89, pp. 169–179, 1994.
- [58] MALPAS, S. C., “Neural Influences on Cardiovascular Variability: Possibilities and Pitfalls”, *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, vol. 282, pp. H6–H20, 2002.
- [59] SCHÄCHINGER, H., WEINBACHER, M., KISS, A., RITZ, R., LANGEWITZ, W., “Cardiovascular Indices of Peripheral and Central Sympathetic Activation”, *Psychosomatic Medicine*, vol. 63, pp. 788–796, 2001.
- [60] LA ROVERE, M. T., PINNA, G. D., RACZAK, G., “Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications”, *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*, vol. 13, n. 2, pp. 191–207, 2008.
- [61] PINNA, G. D., MAESTRI, R., LA ROVERE, M. T., 2014, “Assessment of Baroreflex Sensitivity From Spontaneous Oscillations of Blood Pressure and Heart rate: Proven clinical value?”. In: *8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations. ESGCO*, vol. 741, pp. 231–232, 2014.
- [62] PARATI, G., DI RIENZO, M., MANCIA, G., “How to Measure Baroreflex Sensitivity: from the Cardiovascular Laboratory to Daily Life”, *Journal Hypertension*, vol. 18, no. 1, pp. 7–19, 2000.
- [63] LAUDE, D., ELGHOZI, J., GIRARD, A., BELLARD, E., BOUHADDI, M., CASTIGLIONI, P., CERUTTI, C., CIVIDJAN, A., DI RIENZO, M., FORTRAT, J., JANSSEN, B., KAREMAKER, J. M., LEFTHÉRIOTIS, G., PARATI, G., PERSSON, P., PORTA, A., QUINTIN, L., REGNARD, J., RÜDIGER, H., STAUSS, H. M.,

- “Comparison of Various Techniques Used to Estimate Spontaneous Baroreflex Sensitivity”, *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 286, n. 1, pp. R226-31, 2004.
- [64] GILLIE, B., VASEY, M. W., THAYER, J. F., “Individual Differences in Resting Heart Rate Variability Moderate Thought Suppression Success”, *Psychosomatic Medicine*, vol. 76, no. 3, pp. 1149–1160, 2014.
- [65] PINNA, G. D., MAESTRI, R., TORUNSKI, A., DANILOWICZ-SZYMANOWICZ, L., SZWOCH, M., LA ROVERE, M. T., RACZAK, G., “Heart rate Variability Measures: a Fresh Look at Reliability”, *Clinical Science*, vol. 113, no. 3, pp. 131–140, 2007.
- [66] FARAH, B. Q., LIMA, A. H. R., CAVALCANTE, B. R., OLIVEIRA, L. M. F. T., BRITO, A. L., BARROS, M. V. G., RITTI-DIAS, R. M., “Intra-individuals and Inter- and Intra-observer Reliability of Short-term Heart Rate Variability in Adolescents”, *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2014.
- [67] PARATI, G., CASADEI, R., GROPELLI, A., DI RIENZO, M., MANCIA, G., “Comparison of Finger and Intra-arterial Blood Pressure Monitoring at Rest and During Laboratory Testing”, *Hypertension*, vol. 13, pp. 647–655, 1989.
- [68] FINUCANE, C., SAVVA, G. M., KENNY, R. A., “Reliability of Orthostatic Beat-to-Beat Blood Pressure Tests: Implications for Population and Clinical Studies”, *Clinical Autonomic Research*, 2017.
- [69] MAESTRI, R., RACZAK, G., TORUNSKI, A., SUKIENNIK, A., KOZŁOWSKI, D., LA ROVERE, M. T., PINNA, G. D., “Day-by-day Variability of Spontaneous Baroreflex Sensitivity Measurements: Implications for their Reliability in Clinical and Research Applications”, *Journal of Hypertension*, vol. 27, no. 4, pp. 806–12, 2009.
- [70] STRAUSS-BLASCHKE, G., MOSER, M., VOICA, M., MCLEOD, D. R., KLAMMER, N., MARKTL, W., “Relative Timing of Inspiration and Expiration Affects Respiratory Sinus Arrhythmia”, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 27, no. July 1999, pp. 601–606, 2000.
- [71] DENVER, J. W., REED, S. F., PORGES, S. W., “Methodological Issues in the Quantification of Respiratory Sinus Arrhythmia”, *Biological Psychology*, vol. 74, pp. 286–294, 2007.
- [72] L. AGUIRRE, 2000, *Introdução à identificação de sistemas*. Belo Horizonte: Editora UFMG.
- [73] BOX, G. E. P., JENKINS, G. M., 1976, *Time Series Analysis forecasting and control*. Oakland: Holden-Day Inc.

- [74] TAKALO, R., HYTTI, H., IHALAINEN, H., “Tutorial on Univariate Autoregressive Spectral Analysis”, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 19, pp. 401–410, 2005.
- [75] PROAKIS, J. G., MANOLAKIS, D. G., 1996, *Digital Signal Processing - Principles, Algorithms and Applications*, 3 ed. New Jersey, Prentice-Hall Inc.
- [76] FAES, L., NOLLO, G., “Bivariate Nonlinear Prediction to Quantify the Strength of Complex Dynamical Interactions in Short-term Cardiovascular Variability”, *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 44, pp. 383–392, 2006.
- [77] HYTTI, H., TAKALO, R., IHALAINEN, H., “Tutorial on Multivariate Autoregressive Modelling”, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 20, pp. 101–108, 2006.
- [78] CHATFIELD, C., 2004, *The Analysis of Time Series: an Introduction*, 6 ed. Florida: CRC Press LLC.
- [79] GRANGER, C., “Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods”, *Economy and Society*, vol. 37, no. 3, pp. 424–438, 1969.
- [80] CERUTTI, S., BASELLI, G., BIANCHI, A. M., MAINARDI, L. T., PORTA, A., “Analysis of the Interactions Between Heart Rate and Blood Pressure Variabilities”, *Dynamic Electrocardiography*, pp. 170–179, 2004.
- [81] BLAND, J. M., ALTMAN, D. G., “Measuring Agreement in Method Comparison Studies”, *Statistical Methods in Medical Research*, vol. 8, no. 2, pp. 135–160, 1999.
- [82] JONES, A., BEDA, A., WARD, A.M.V., OSMOND, C., PHILLIPS, D. I.W., MOORE, V. M., SIMPSON, D. M., “Size at Birth and Autonomic Function During Psychological Stress”, *Hypertension*, vol. 49, no. 3, pp. 548–555, 2007.
- [83] WARD, A. M., MOORE, V. M., STEPTOE, A., COCKINGTON, R. A., ROBINSON, J. S., PHILLIPS, D. I. W., “Size at Birth and Cardiovascular Responses to Psychological Stressors: Evidence for Prenatal Programming in Women”, *Journal of Hypertension*, vol. 22, no. 12, pp. 2295–2301, 2004.
- [84] JOHNSON, R., WICHERN, D., 2007, *Applied Multivariate Statistical Analysis*, 6 ed. Upper Saddle River: Pearson Educational.
- [85] ECKBERG, D. L., “The Human Respiratory Gate”, *Journal of Physiology*, vol. 548, pp. 339–352, 2003.
- [86] MARUYAMA, R., SASAKI, K., “Consciously Controlled Breathing Decreases the High-Frequency Component of Heart Rate Variability by Inhibiting Cardiac Parasympathetic Nerve Activity”, *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 233, no. 2333, pp. 155–

163, 2014.

- [87] PORTA, A., CASTIGLIONI, P., RIENZO, M., BASSANI, T., BARI, V., FAES, L., NOLLO, G., CIVIDJAN, A., QUINTIN, L., “Cardiovascular Control and Time Domain Granger Causality: Insights from Selective Autonomic Blockade”, *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, and Physical, and Engineering Sciences*, vol. 371, n. 1997, 2013.
- [88] STARK, R., SCHIENLE, A., WALTER, B., VAITL, D., “Effects of Paced Respiration on Heart Period and Heart Period Variability”, *Psychophysiology*, vol. 37, pp. 302–309, 2000.
- [89] BERNTSON, G. G., JUNIOR, T. B., “Heart Rate Variability: Origins, Methods, and Interpretive Caveats”, *Psychophysiology*, vol. 34, pp. 623–648, 1997.
- [90] GROSSMAN, P., WILHELM, F. H., SPOERLE, M., “Respiratory Sinus Arrhythmia, Cardiac Vagal Control, and Daily activity”, *American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology*, vol. 287, no. January 2004, pp. H728–H734, 2004.
- [91] SABOUL, D., PIALOUX, V., HAUTIER, C., “The Breathing Effect of the LF/HF Ratio in the Heart Rate Variability Measurements of Athletes”, *European Journal of Sport Science*, pp. 1–7, 2012.
- [92] PAN, J., TOMPKINS, W. J., “A Real-Time QRS Detection Algorithm”, *IEEE Transactions in Biomedical Engineering*, vol. 32, no. 3, pp. 230–236, 1985.
- [93] PORTA, A., CATAI, A. M., TAKAHASHI, A. C. M., MAGAGNIN, V., BASSANI, T., TOBALDINI, E., VAN DE BORNE, P., MONTANO, N., “Causal Relationships Between Heart Period and Systolic Arterial Pressure During Graded Head-up Tilt”, *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 300, pp. R378–R386, 2011.
- [94] KAREMAKER, J. M., “An Introduction into Autonomic Nervous Function,” *Physiological Measures*, vol. 38, no. 5, pp. R89–R118, 2017.
- [95] WOO, J. M., KIM, T. S., “Gender Plays Significant Role in Short-Term Heart Rate Variability”, *Applied Psychophysiology Biofeedback*, vol. 40, no. 4, pp. 297–303, 2015.
- [96] HUANG, W. L., CHANG, L. R., KUO, T. B. J., LIN, Y. H., CHEN, Y. Z., YANG, C. C. H., “Gender Differences in Personality and Heart-Rate Variability”, *Psychiatry Research*, vol. 209, no. 3, pp. 652–657, 2013.
- [97] FAES, L., NOLLO, G., CHON, K. H., “Assessment of Granger Causality by Nonlinear Model Identification: Application to Short-Term Cardiovascular Variability”, *Annals of Biomedical Engineering.*, vol. 36, no. 3, pp. 381–395, 2008.

- [98] PORTA, A., MAGAGNIN, V., BASSANI, T., TOBALDINI, E., MONTANO, N., VAN DE BORNE, P., 2010 “RR-SAP Causality in Heart Transplant Recipients”, *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3449–3452.
- [99] SCHIATTI, L., NOLLO, G., ROSSATO, G., FAES, L., “Extended Granger Causality: a New Tool to Identify the Structure of Physiological Networks”, *Physiological Measures*, vol. 36, no. 4, pp. 827–43, 2015.
- [100] YOSHINO K., MATSUOKA, K., “Causal Coherence Analysis of Heart Rate Variability and Systolic Blood Pressure Variability Under Mental Arithmetic Task Load”, *Biological Psychology*, vol. 69, pp. 217–227, 2005.
- [101] PORTA, A., BARI, V., BASSANI, T., MARCHI, A., PISTUDDI, V., RANUCCI, M., “Model-Based Causal Closed-Loop Approach to the Estimate of Baroreflex Sensitivity During Propofol Anesthesia in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft”, *Journal of Applied Physiology*, vol. 115, no. 7, pp. 1032–42, 2013.