

TRABALHO DE GRADUAÇÃO

CARACTERIZAÇÃO QUANTITATIVA DA FUNÇÃO AUTÔNOMA DE MODO NÃO INVASIVO: DETERMINAÇÃO DOS ÍNDICES DAS VARIABILIDADES DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO ARTERIAL E ESTIMAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO

Ivo Campelo da Silva

Brasília, dezembro de 2014

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE TECNOLOGIA

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Tecnologia

TRABALHO DE GRADUAÇÃO

CARACTERIZAÇÃO QUANTITATIVA DA FUNÇÃO AUTÔNOMA DE MODO NÃO INVASIVO: DETERMINAÇÃO DOS ÍNDICES DAS VARIABILIDADES DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO ARTERIAL E ESTIMAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO

Ivo Campelo da Silva

Relatório submetido como requisito parcial para obtenção
do grau de Engenheiro Mecatrônico

Banca Examinadora

Prof. Flavia Maria G. S. A. Oliveira, UnB/ENE
(Orientadora)

Prof. João Luiz Carvalho, UnB/ENE

Prof. Carla Silva Rocha Aguiar, UnB/Gama

Agradecimentos

A minha família, pela oportunidade de estudar em Brasília e pelo apoio nestes muitos anos.

Aos meus amigos, pelo apoio e pela motivação nesta etapa tão difícil.

A Professora Orientadora Flavia Maria G. S. A. Oliveira, pela paciência, conveniência, compreensão e entusiasmo, que foram muito bem vindos nesses últimos de curso.

Ivo Campelo da Silva

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo a estimação da ação do sistema nervoso autonômico através de técnicas não invasivas . Em particular, foram estimados índices relativos à variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial e sensibilidade do barorreflexo no domínio da frequência, calculados a partir dos sinais de eletrocardiografia (ECG) e pressão arterial contínua, nas condições basal, Sham e CPAP. A contribuição principal deste trabalho está na sistematização dos procedimentos a serem adotados em estudos que utilizem estas variáveis cardiovasculares para obter informações não-invasivas a respeito da atividade autonômica cardiovascular.

ABSTRACT

This study aims to estimate the autonomic nervous system action through non-invasive techniques. In particular, indices for heart rate variability, blood pressure variability and baroreflex sensitivity were estimated in the frequency domain, calculated from electrocardiogram (ECG) and continuous blood pressure signals in basal, Sham and CPAP conditions. The main contribution of this work is the systematization of procedures to be adopted in studies using these cardiovascular variables for non-invasive information on cardiovascular autonomic activity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ASPECTOS GERAIS	1
2 ASPECTOS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	2
2.1 ESTRUTURA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	2
2.2 BARORREFLEXO	3
3 MODELAGEM DO SISTEMA CARDIOVASCULAR	5
3.1 MODELOS DE VARIABILIDADE	5
4 CÁLCULO DO PSD	7
4.1 INTRODUÇÃO	7
4.2 TRANSFORMADA RÁPIDA DE FOURIER	7
4.3 MODELO AUTORREGRESSIVO	8
4.4 ALIASING E LEAKAGE	8
5 METODOLOGIA EXPERIMENTAL DE ANÁLISE DE ELETROCARDIOGRAMA	10
5.1 PACIENTES	10
5.2 ANÁLISE PRELIMINAR DOS ELETROCARDIOGRAMAS	10
5.3 ALTERAÇÕES OBSERVADAS NO ECG	10
5.3.1 BATIMENTOS ECTÓPICOS	11
5.3.2 ARRITMIAS PERSISTENTES	12
5.4 ESCOLHA DO INTERVALO	13
5.5 TRATAMENTO DE DADOS	13
5.5.1 FILTRAGEM	13
5.5.2 DETECÇÃO DOS PICOS R	14
5.5.3 REMOÇÃO DOS BATIMENTOS ECTÓPICOS	15
5.5.4 CÁLCULO DO PSD PARA O ECG	16
6 TRATAMENTO DE REGISTROS DE PRESSÃO ARTERIAL E BARORREFLEXO ...	18
6.1 DETECÇÃO DOS PICOS SISTÓLICOS	18
6.2 REMOÇÃO DE BATIMENTOS ECTÓPICOS	18
6.3 REAMOSTRAGEM DO SINAL	20
6.4 Cálculo do PSD do SBP	20
6.5 CÁLCULO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO	21
7 RESULTADOS OBTIDOS	22
7.1 INTRODUÇÃO	22
7.2 DADOS INICIAIS DE ECG E BP	22
7.3 DADOS DE RRI E SBP	23
7.4 PSD DO RRI E SBP PARA OS MÉTODOS FFT E AR	26
7.5 VALORES DE BRS CALCULADOS	27
7.6 MÉTODO ESTATÍSTICO UTILIZADO	27
7.7 RESULTADOS DE HRV e BPV	27
7.8 RESULTADOS DE BRS	29
7.9 ANÁLISE DOS RESULTADOS ESTATÍSTICOS	30
8 CONCLUSÕES	31
8.1 CONTRIBUIÇÕES DO TRABALHO	31
8.2 TRABALHOS FUTUROS	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

LISTA DE FIGURAS

1	Sistemas simpático e parassimpático.....	2
2	Malha fechada de controle de pressão por barorreflexo.....	3
3	Localização dos barorreceptores arteriais	3
4	Picos característicos do ECG	5
5	Comparação entre funções de janelamento no domínio da frequência.....	9
6	Exemplos de ECG encontrado	11
7	Exemplo de batimento ectópico	12
9	Exemplo de arritmia associada a batimentos ectópicos	12
10	Exemplo de filtragem no ecg _{lab}	14
11	Picos R detectados automaticamente em posição incorreta (pico 1020[3])	15
12	Picos ectópicos marcados(picos 475[21] e 1200[22])	15
13	Picos R no sinal RR a serem removidos marcados em vermelho	16
14	Exemplo de estimação de PSD	17
15	Exemplo de marcação feita utilizando Pulse Wave Delineator	18
16	Exemplo de ectópico no ECG e no SBP	19
17	Marcação do pico S corrigido após a remoção do ectópicos sobre o sinal original...	19
18	Sinal <i>staircase</i>	20
19	ECG e BP Basal do paciente 16	22
20	ECG e BP Sham 1,5 cm H ₂ O do paciente 16	23
21	ECG e BP CPAP 10 cm H ₂ O do paciente 16	23
22	RRI (acima) e SBP(abaixo) Basal do paciente 16.....	24
23	RRI (acima) e SBP(abaixo) Sham 1,5 cm H ₂ O do paciente 16.....	25
24	RRI (acima) e SBP(abaixo) CPAP 10 cm H ₂ O do paciente 16.....	26
25	Comparação dos componentes LF do HRV	28
26	Comparação dos componentes HF do HRV.....	28
27	Comparação dos componentes LF do BPV.....	29
28	Comparação dos componentes HF do BPV	29
29	Valores de Barorreflexo.....	30

LISTA DE TABELAS

1	PSD de LF e HF absoluta ,relativa e normalizada	27
2	Valores de BRS.....	27

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolos Latinos

f	Frequência	[Hz]
N	Número de amostras	
p	Ordem do polinômio de AR	
X	Resultado da transformada discreta de Fourier	

Símbolos Gregos

σ	Desvio padrão
ϕ	Coeficientes do polinômio de AR

Subscritos

<i>abs</i>	absoluta
<i>rel</i>	relativa
<i>nor</i>	normalizada

Siglas

AOS	Apneia obstrutiva do sono
AR	Modelo Autorregressivo
BP	Pressão sanguínea (<i>Blood pressure</i>)
BRS	Sensibilidade do barorreflexo (<i>Baroreflex sensitivity</i>)
BRV	Variabilidade de Pressão sanguínea (<i>Blood pressure variability</i>)
CPAP	Pressão contínua positiva das vias aéreas superiores
DFT	Transformada discreta de Fourier (<i>Discrete Fourier transform</i>)
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação atrial
FFT	Transformada rápida de Fourier (<i>Fast Fourier transform</i>)
HF	Alta frequência (<i>High frequency</i>)
HRV	Variabilidade de frequência cardíaca (<i>Heart rate variability</i>)
IPS	Intervalo significativo de tamanho padrão
IS	Intervalo significativo
LF	Baixa frequência (<i>Low frequency</i>)
MH	Miocardiopatia hipertrófica
PSD	Análise da densidade espectral (<i>Power Spectral Density</i>)
RRI	Intervalo R-R (<i>R-R interval</i>)
SBP	Pressão arterial sistólica (<i>Systolic blood pressure</i>)
SNA	Sistema nervoso autônomo
VLF	Muito baixa frequência (<i>Very low frequency</i>)

1 INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho foi obter medidas quantitativas do sistema nervoso autônomo (SNA) de pacientes com miocardiopatia hipertrófica (MH) a partir de medições de sinais cardiovasculares como pressão arterial e eletrocardiograma coletados em três situações distintas: com o paciente em repouso na posição supina (dados basais), com o paciente utilizando a máscara de pressão contínua positiva das vias aéreas superiores (CPAP) mas com baixa pressão, abaixo do nível de tratamento (1,5 cm H₂O, dados Sham) e com o paciente utilizando a máscara CPAP com uma pressão típica de tratamento (10 cm H₂O).

A MH é caracterizada pela hipertrofia ventricular esquerda de forma assimétrica e é a doença que mais mata jovens por morte súbita (PEDROSA, 2010). A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia sustentada que costuma estar presente em pacientes com MH. Uma das doenças associadas a FA é a apneia obstrutiva do sono (AOS), que atinge 50% dos pacientes com FA (PEDROSA, 2010). O tratamento para AOS é a utilização de CPAP, que consiste em uma máquina que fornece um fluxo de ar através de uma máscara facial, normalmente administrada durante o sono. Devido à grande correlação entre as condições entre MH, FA e AOS, foram levantados dados nas condições basal, Sham e CPAP com pacientes acordados, com o objetivo de se verificar se os mesmos mostram diferenças significativas entre índices do sistema autônomo nas diferentes condições experimentais analisadas.

1.1 ASPECTOS GERAIS

O sistema nervoso autônomo (SNA) é uma divisão do sistema nervoso periférico que funciona como um sistema de controle, abaixo do nível de consciência, sobre a função dos órgãos internos (LENT, 2005). Essas funções incluem controle de frequência cardíaca, pressão sanguínea, respiração, digestão e regulação de temperatura.

Devido a sua natureza difusa e por atuar nos órgãos internos, a medição da atuação direta do SNA é difícil em humanos. A inserção de eletrodos para a medida da ativação dos neurônios é invasiva e perigosa, o que cria a necessidade de métodos indiretos para a estimativa da ação do SNA. (LENT, 2005)

2 ASPECTOS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

2.1 ESTRUTURA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O SNA é estruturalmente dividido em sistema nervoso simpático e parassimpático caracterizados por diferenças funcionais e anatômicas.

O sistema nervoso simpático é anatomicamente caracterizado por ser pós-ganglionar e por ter nervos de origem torácico-lombar (LENT, 2005). Sua função principal é ativar as reações de sobrevivência em momentos de estresse. A elevação da atividade simpática causa, entre outras coisas:

- Diminuição do fluxo sanguíneo na região gastro intestinal e na pele através de vasoconstrição
- Aumento da frequência cardíaca
- Dilatação dos bronquíolos, aumentando a troca gasosa nos pulmões

O sistema nervoso parassimpático é anatomicamente caracterizado por ser pre-ganglionar e por ter nervos de origem céfalo-sacrais (LENT, 2005). Sua função principal é retomar as funções normais de descanso e digestão após situações adversas. A elevação da atividade parassimpática causa, entre outras coisas:

- Aumento do fluxo sanguíneo na região gastro intestinal e na pele através de vasodilatação
- Diminuição da frequência cardíaca
- Constrição dos bronquíolos, diminuindo a troca gasosa nos pulmões

Os dois sistemas atuam em diversos órgãos agindo de maneiras opostas, porém não são simétricos (fig. 1), pois alguns órgãos só são afetado por um dos sistemas (LENT, 2005). O sistema cardiovascular é um dos sistemas do corpo que são influenciado diretamente pelos sistemas simpático e parassimpático.

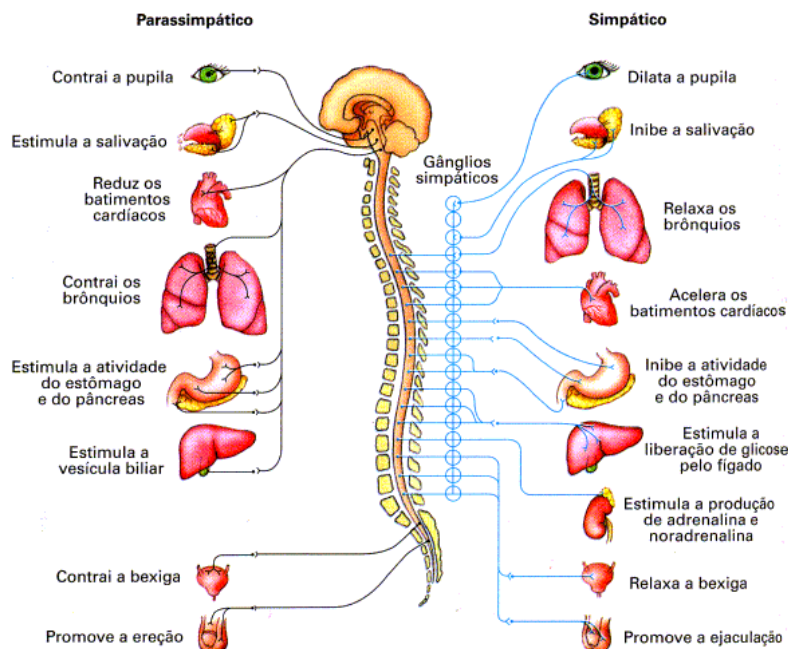


Figura 1- Sistemas simpático e parassimpático (LOPES, 2002)

2.2 BARORREFLEXO

O barorreflexo é um dos mecanismo de regulação da pressão sanguínea . Ele consiste em um sistema de realimentação negativa que detecta variações na pressão arterial e tenta minimizar as flutuações na pressão sanguínea (MCLOONE e RINGWOOD, 2012). Sua representação em forma de malha de controle está representada na figura(2), onde todos os outros mecanismos de regulação de pressão estão representados pelas perturbação n_s e n_r (MCLOONE e RINGWOOD, 2012).

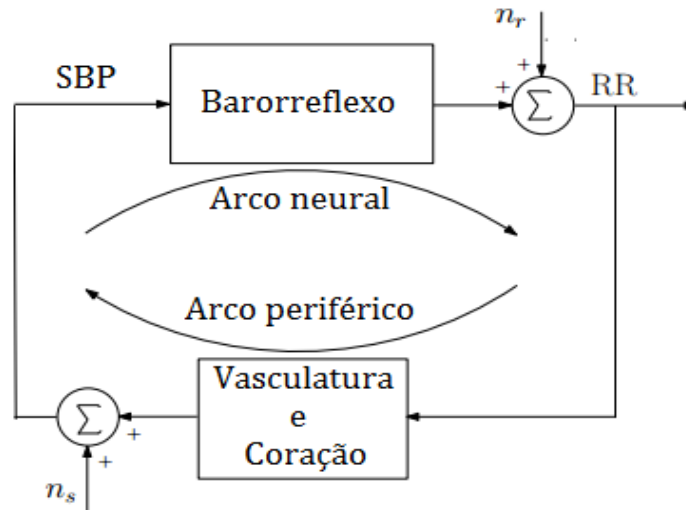


Figura 2- Malha fechada de controle de pressão por barorreflexo (SEYDNEJAD e KITNEY, 1998)

A variação da pressão arterial é percebida por um conjunto de estruturas chamadas barorreceptores, localizados nas artérias aorta e carótidas (fig. 3) (KLABUNDE, 2013), que percebendo, por exemplo, um aumento excessivo da pressão, estimulam o sistema parassimpático e desestimulam o sistema simpático, o que causa a diminuição da frequência e volume cardíaco, diminuindo assim a pressão sanguínea. O contrário também acontece caso a pressão arterial caia além do esperado.

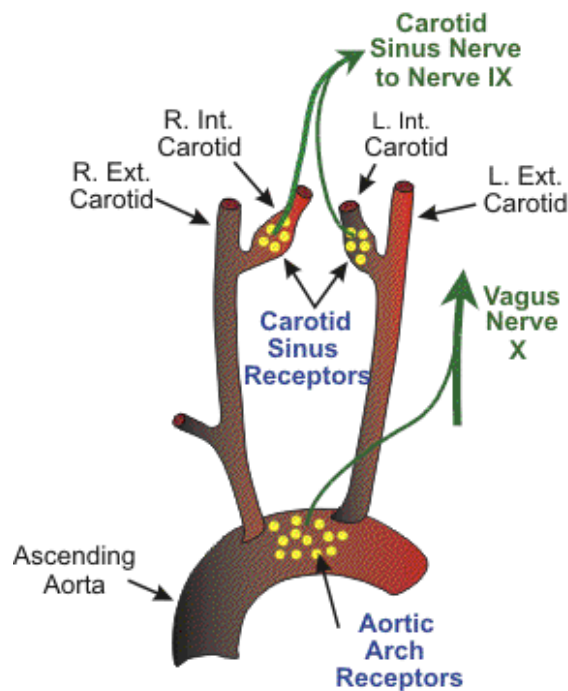


Figura 3- Localização dos barorreceptores arteriais (KLABUNDE, 2013)

A medida para a efetividade do barorreflexo é a sensibilidade do barorreflexo (BRS, do inglês *baroreflex sensitivity*), que mede a capacidade do barorreflexo de ajustar a frequência cardíaca mediante a mudanças de condições do corpo (KUUSELA, 2012). Ele é normalmente definido por uma variação de frequência cardíaca em resposta a uma mudança fixa de referencia de pressão sanguínea.

Existem várias maneiras propostas na literatura para a estimação da BRS. Neste trabalho optou-se por utilizar métodos de análise espectral. Este método foi escolhido por permitir uma obtenção direta do BRS a partir da densidade espectral de frequência do intervalo R-R (RRI) e da pressão arterial sistólica (SBP, do inglês *systolic blood pressure*). Uma das maneiras de estimar o BRS é através da Eq.(1) (KUUSELA, 2012)

$$BRS_{LF} = \sqrt{\frac{RRI_{LF}}{SBP_{LF}}} \quad (1)$$

onde RRI_{LF} e SBP_{LF} são as área da banda de baixa frequência do sinal RRI e SBP respectivamente. O capítulo 3 apresenta maiores detalhes a respeito destes sinais e das bandas de frequência características de sinais cardiovasculares e sua relação com os sistemas simpático e parassimpático dos quais se deseja obter informações quantitativas (O sinal RRI e o sinal SBP são explicados no capítulo 3)

3 MODELAGEM DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

3.1 MODELOS DE VARIABILIDADE

Os modelos tradicionais de modelagem do sistema circulatório utilizam a relação entre volume, fluxo e pressão no corpo, utilizando normalmente valores instantâneos de variáveis como : pressão arterial, resistência vascular, volume ventricular, etc., relacionando-as de maneira a gerar sistemas lineares de primeira e segunda ordem (SEYDNEJAD e KITNEY, 1998). Apesar de possuírem muitas aplicações, este modelos falham em representar problemas como a influência da modulação respiratória na pressão sanguínea. Para solucionar essas limitações, foram criados modelos baseados no conceito de grandes e pequenos sinais ,conceitos comumente utilizados na análise de sinais elétricos. A análise de pequenos sinais concentra-se na análise das variações de uma variável em torno de um ponto de operação, como, por exemplo, o valor médio (IRWIN, 2002).

No contexto de sistema cardiovascular estas variações são chamadas de variações da frequência cardíaca, comumente referida pela sua sigla em inglês HRV, de *heart rate variability* e variações na pressão arterial, ou *blood pressure variability* (BPV), e são representadas em modelos como os apresentados em (SEYDNEJAD e KITNEY, 1998), que identificam três componentes principais a serem analisados.

- i) O componente de alta frequência (HF, do inglês *high frequency*), geralmente centrado próximo a 0,25Hz, que devido à sincronia com a frequência respiratória é geralmente considerado uma expressão do reflexo respiratório;
- ii) O componente de baixa frequência (LF, do inglês *low frequency*), geralmente centrada em 0,1Hz, com contribuições tanto da atividade simpática quando da parassimpática
- iii) O componente de muito baixa frequência (VLF, do inglês *very low frequency*) por volta de 0,04Hz, provavelmente relacionado a vasorritmicidade ou ao sistema termorregulador.

Para medição da HRV, é necessário extrair a distância entre picos-R do sinal de eletrocardiograma (ECG). Localizando-se os picos R nos complexos QRS do ECG e medindo-se a diferença de tempo entre os picos adjacentes é possível gerar o sinal que representa a variação da duração dos batimentos (fig 4).

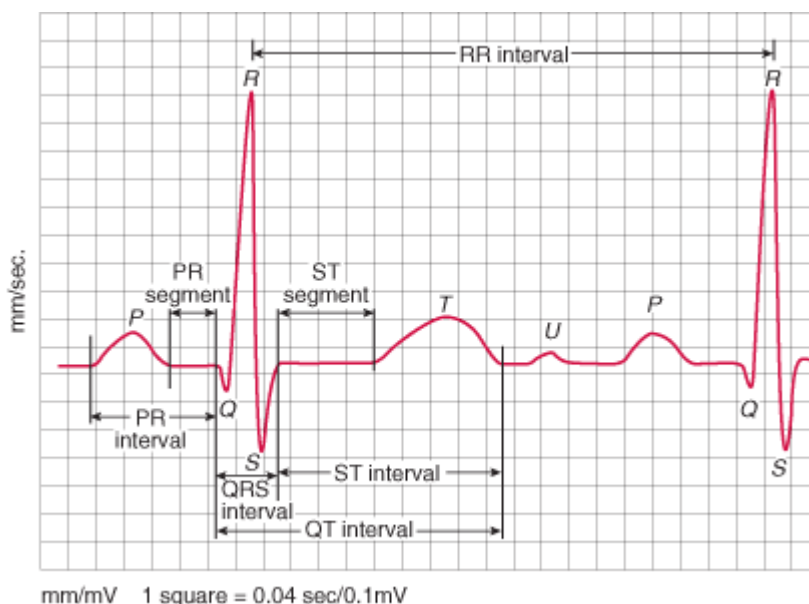


Figura 4 - Picos característicos do ECG (SHEA, 2012)

A partir da localização dos picos R do ECG, gera-se um sinal que contém a duração dos intervalos R-R adjacentes e suas posições no tempo. Esse sinal é chamado intervalo R-R (RRI do inglês, R-R interval).

Para a determinação do sinal de variabilidade de pressão arterial, costuma-se identificar os picos sistólicos a partir do sinal de pressão arterial contínuo, criando-se assim um sinal contendo os pontos máximos do sinal de pressão arterial a cada batimento cardíaco (a pressão sistólica, ou SBP, de *systolic blood pressure*, referente a cada batimento) e o seu respectivo instante de ocorrência .

A partir do sinal RRI e SBP, pode-se medir o HRV e o BRV com métodos no domínio do tempo e métodos no domínio da frequência. Neste trabalho, optou-se por utilizar o método no domínio da frequência baseado na análise da densidade espectral (PSD, de *Power Spectral Density*) dos sinais de RRI e SBP, devido a facilidade de obtenção de resultados e da independência de configuração de ECG (KUUSELA, 2012). Este tipo de análise fornece informações de como as variações nos sinais de RRI e SBP se distribuem em função da frequência (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN, 1996).

4 CÁLCULO DO PSD

4.1 INTRODUÇÃO

Os métodos para se calcular o PSD são comumente separados em não-paramétricos e paramétricos, apresentando resultados similares (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN, 1996). Em particular, os métodos não paramétricos não exigem conhecimento prévio acerca da estrutura do modelo do sistema estudado e apresentam simplicidade nos algoritmos utilizados (transformada rápida de Fourier - FFT- na maioria dos casos), o que resulta em uma maior velocidade de processamento. No entanto, estes métodos são dependentes do tamanho da amostra, necessitando que todas as amostras possuam a mesma quantidade de pontos uniformemente espaçados. Por sua vez, métodos paramétricos apresentam componentes espectrais mais suaves, que podem ser distinguidos independentemente dos valores de banda escolhidos, permitem uma identificação mais fácil da frequência central de cada componente devido à sua maior resolução espectral e fornecem uma estimativa significativa do PSD mesmo com um número pequeno de amostras. (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN, 1996).

Os métodos relevantes para esse estudo são: transformada rápida de Fourier (FFT, do inglês *fast Fourier transform*) e o modelo autorregressivo (AR).

4.2 TRANSFORMADA RÁPIDA DE FOURIER

A transformada rápida de Fourier é um algoritmo para computar a transformada discreta de Fourier (DFT) definida pela Eq.(2).

$$X_k = \sum_{n=0}^{N-1} x_n e^{-i2\pi k \frac{n}{N}} \quad k = 0, \dots, N-1 \quad (2)$$

com X_0, \dots, X_{N-1} complexos.

A análise de Fourier é utilizada para converter sinais no domínio do tempo para o domínio da frequência, onde é possível extrair o PDS a partir da Eq.(3) (DRONGELEN, 2006).

$$S = \frac{XX^*}{N} \quad (3)$$

onde X^* é o conjugado complexo da transformada de Fourier do sinal $x(t)$ analisado.

Diversos algoritmos computacionais são utilizados em conjunto para calcular a FFT (FRIGO e JOHNSON, 1998), mas é importante resaltar que os métodos de FFT assumem amostras igualmente espaçadas.

4.3 MODELO AUTORREGRESSIVO

O modelo autorregressivo é a representação de um processo aleatório através de uma função polinomial de modo que seu valor atual depende de uma combinação linear de seus valores anteriores.

Um modelo autorregressivo de ordem p , $AR(p)$, é definido pela Eq.(4)

$$X_t = c + \sum_{i=1}^p \varphi_i X_{t-i} + \varepsilon_t \quad (4)$$

onde c é uma constante, $\varphi_1, \dots, \varphi_p$ são os parâmetros do modelo (coeficientes do polinômio a ser determinado) e ε_t é um sinal de erro.

O algoritmo utilizado para o cálculo dos parâmetros do modelo foi o método de Burg, que calcula recursivamente os parâmetros de $AR(p)$ de maneira a minimizar o erro de predição anterior e posterior (BURG, 1968). Com os coeficientes calculados, é possível obter o PSD através da Eq.(5)

$$S(f) = \frac{\sigma_z^2}{\left| 1 - \sum_{k=1}^p \varphi_k e^{-2\pi i k f} \right|^2} \quad |f| < f_N \quad (5)$$

onde σ_z^2 é a variância do ruído, $\text{Var}(Z_t) = \sigma_z^2$, e f_N é a frequência de Nyquist, definida como metade da frequência de amostragem do sinal digital (OGATA, 1995).

4.4 ALIASING E LEAKAGE

Um dos problemas com a conversão de dados do domínio do tempo para o domínio da frequência é que os métodos baseados na transformada de Fourier supõem que o sinal no domínio do tempo é infinito. No entanto, na prática isso não é possível. Assim o sinal $x(t)$ no domínio do tempo é interpretado como a multiplicação do sinal infinito por uma função janela, de duração finita. A janela mais simples, chamada de janela retangular, é definida por assumir valor unitário durante a duração do sinal medido e valores nulos nos demais instantes de tempo. Como a multiplicação no domínio do tempo é equivalente a uma convolução no domínio da frequência (NISE, 2010), a transformada de Fourier do sinal $x(t)$ finito será dependente das duas funções, tanto a original quanto a janela. O efeito dessa janela sobre o resultado é chamado de *leakage*. Para evitar que os efeitos dessa janela interfiram nas bandas de frequências interessantes à aplicação, outras janelas foram desenvolvidas para concentrar o *leakage* em regiões menos interessantes do espectro da frequência.

A janela utilizada nesse trabalho foi a janela de Hanning, que é definida pela Eq.(6)

$$w[n] = 0,5 \left[1 - \cos\left(\frac{2\pi n}{N-1}\right) \right], \quad 0 \leq n \leq N-1 \quad (6)$$

onde N é o tamanho da janela, e excluindo o 0 da função.

A Figura (5) mostra os espectros de frequência das janelas mais comumente usadas na análise de sinais. Com o aumento da frequência, a magnitude do espectro diminui para todas as janelas, porém em taxas diferentes, fornecendo assim opções que se melhor se adequam as necessidade de cada aplicação.

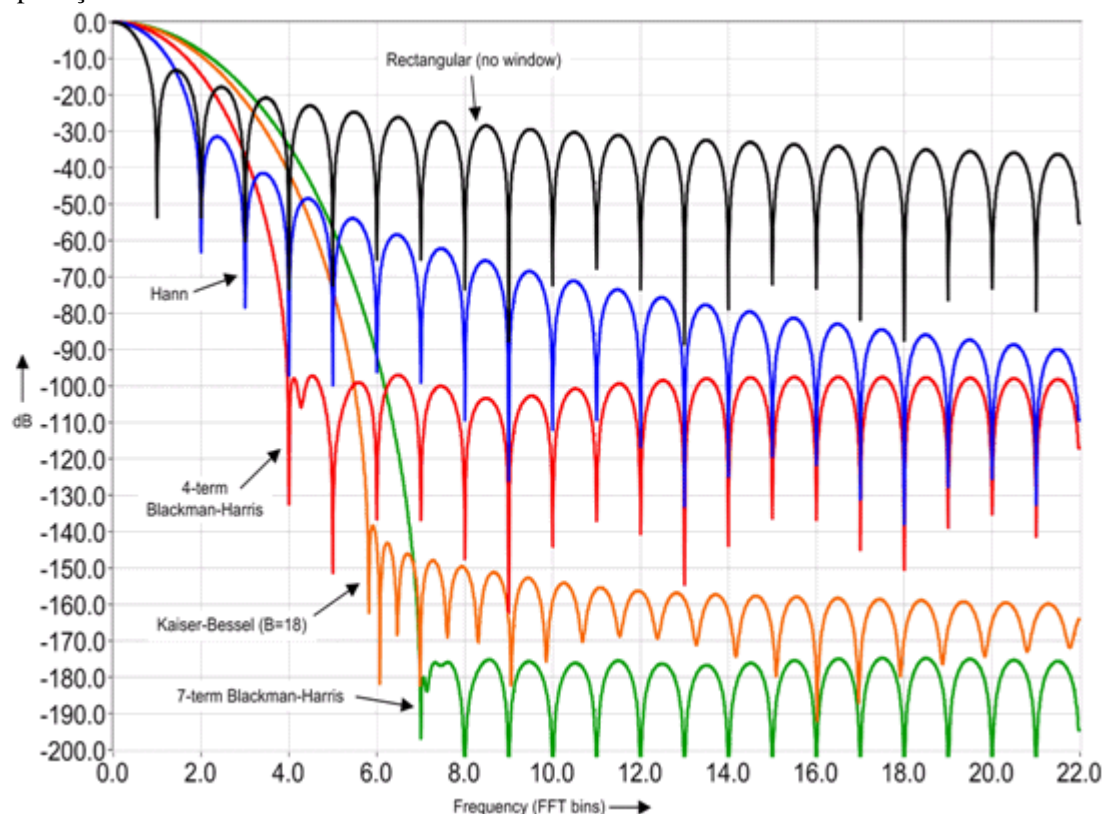


Figura 5 - Comparação entre funções de janelamento no domínio da frequência (NATIONAL INSTRUMENTS INC, 2014)

Outro problema de sinais reais é que eles são decorrentes de um processo de amostragem, o que acaba por gerar um fenômeno conhecido como *aliasing*, onde as frequências maiores que a frequência de Nyquist são sobrepostas sobre as frequências mais baixas do que a frequência de Nyquist do espectro amostrado (OGATA, 1995). Para evitar esse efeito é necessário utilizar uma frequência de amostragem de, no mínimo, duas vezes maior que a maior frequência de interesse do espectro analisado.

5 METODOLOGIA EXPERIMENTAL DE ANALISE DE ELETROCARDIOGRAMA

5.1 PACIENTES

Os dados para esse trabalho foram coletados por um grupo de pesquisadores e médicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o estudo descrito no artigo (NERBASS, PEDROSA, et al., 2013). Os dados do presente estudo foram obtidos de 24 pacientes com miocardiopatia hipertrófica (MH) a partir de medições de sinais cardiovasculares como pressão arterial e eletrocardiograma coletados em três situações distintas: com o paciente em repouso na posição supina (dados basais), com o paciente utilizando a máscara de pressão contínua positiva das vias aéreas superiores (CPAP) mas com baixa pressão, abaixo do nível de tratamento (1,5 cm H₂O, dados Sham) e com o paciente utilizando a máscara CPAP com uma pressão típica de tratamento (10 cm H₂O). Cada conjunto de dados têm uma duração de cerca de 20 minutos por paciente, em decúbito dorsal (deitado com a barriga para cima). A distribuição de faixa etária, sexo, peso, e gravidade da MH não foram considerados neste trabalho.

5.2 ANALISE PRELIMINAR DOS ELETROCARDIOGRAMAS

Garantir a relevância médica dos dados é de vital importância para uma análise correta. Para isso foi realizada uma inspeção minuciosa dos ECGs em busca de anomalias oriundas de fatores fisiológicos ou do processo de medição com objetivo de encontrar intervalos contínuos significativos para análise. Uma vez identificadas, essas anomalias foram marcadas em uma planilha detalhada e apresentadas para o grupo responsável por (NERBASS, PEDROSA, et al., 2013) que ajudaram a classificá-las de acordo com sua natureza e a escolher estratégias sobre como prosseguir a respeito de cada uma delas. As anomalias mais comuns encontradas foram: alterações no ECG como variações da linha de base e picos R de baixa amplitude, batimentos ectópicos, perturbações de amplitude, arritmias persistentes.

O primeiro passo da análise consiste na determinação de um intervalo dos dados o menor número possível de artefatos, seguindo os critérios das seções 5.3.1 e 5.3.2. Estes intervalos escolhidos para a análise são chamados de “intervalos significativos”(IS) neste trabalho.

5.3 ALTERAÇÕES OBSERVADAS NO ECG

Devido a variações no processo de medição, como diferentes posições dos eletrodos durante a medição, a forma de onda do ECG pode assumir diversas configurações, o que pode dificultar a identificações dos picos característicos de um batimento cardíaco. Confirmar que as variações medidas estão dentro dos padrões possíveis é necessário para a correta identificação dos picos R, relevantes para as análises seguintes. A Figura (6) mostra exemplo de diferentes padrões de ECGs encontrados.

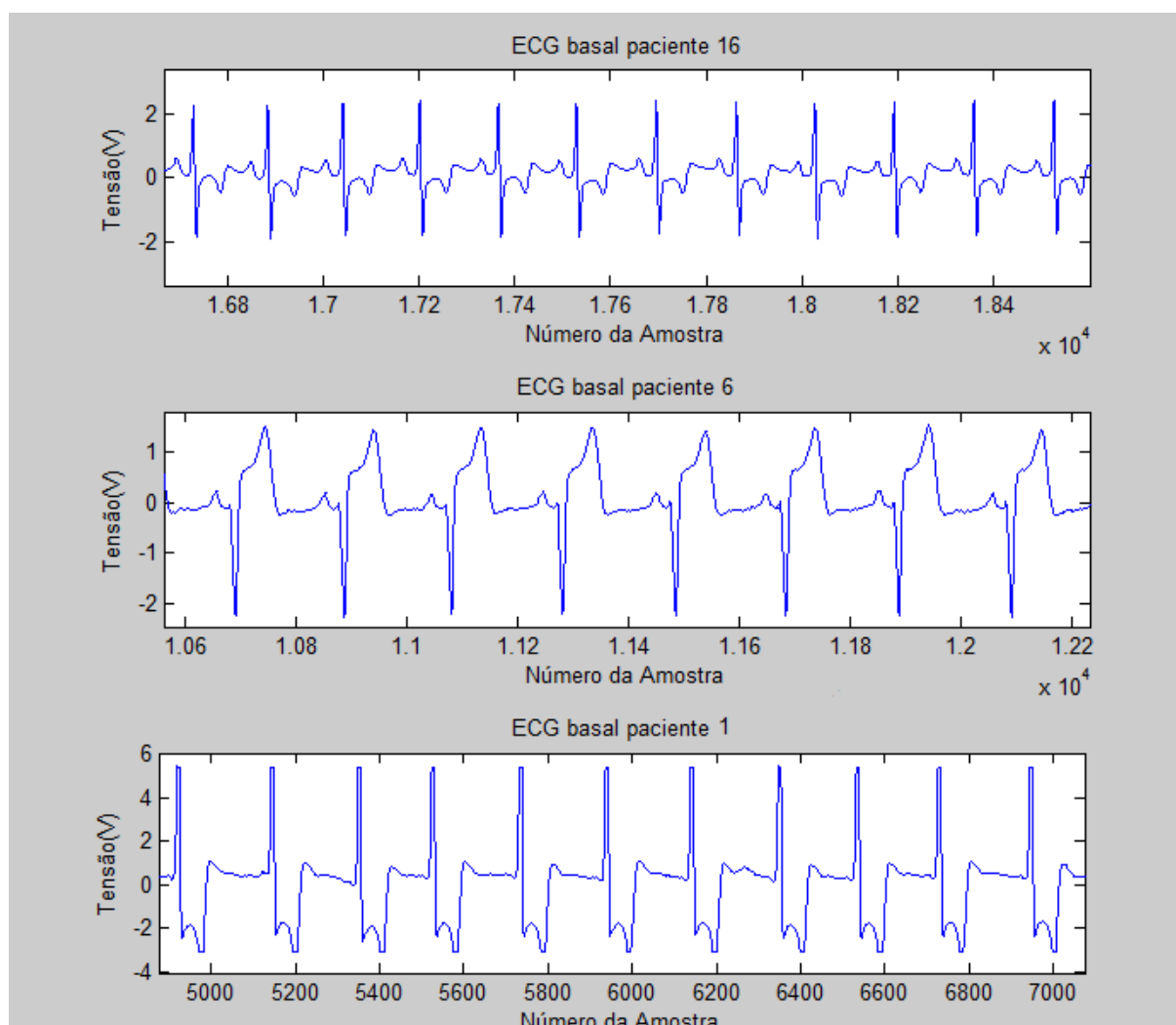


Figura 6 - Exemplos de ECG encontrado

5.3.1 BATIMENTOS ECTÓPICOS

Ativações elétricas de origem extra-sístole podem produzir batimentos mais curtos (menor distância R-R) seguidos de batimentos mais longos (maior distância R-R). Estes batimentos são chamados ectópicos, e não necessariamente indicam disfunções cardíacas (KUUSELA, 2012). Por sua origem extra-sístole, estes batimentos devem ser removidos antes da análise de frequência. Quando encontrados isoladamente e em pequeno número, estes batimentos foram mantidos nos intervalos significativos, pois eles poderiam ser eliminados nas etapas de tratamento de dados, discutido na seção 5.5.3 (Fig. 7a). Já quando encontrados em sequência ou em grande número, as regiões foram marcadas de modo a não serem incluídas nos intervalos significativos (Fig.7b).

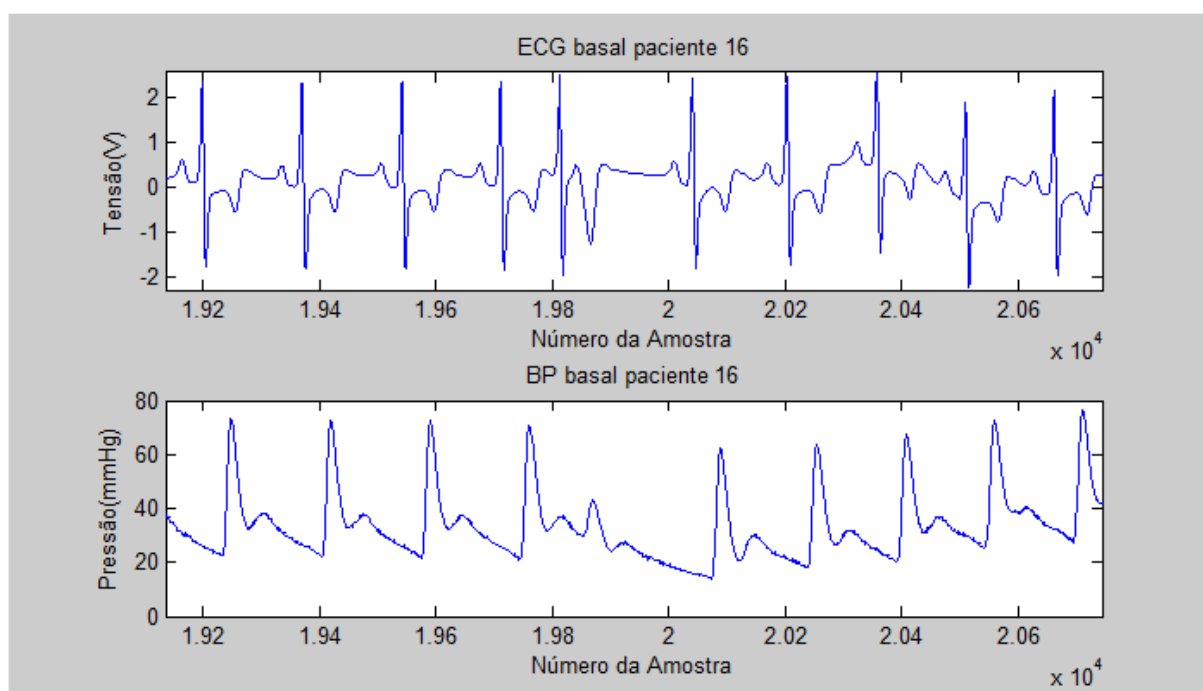


Figura 7 - Exemplo de batimento ectópico

5.3.2 ARRITMIAS PERSISTENTES

Alguns pacientes apresentaram ritmos cardíacos com variações frequentes de frequência e amplitude durante todos os registros de ECG, e estas foram mantidas quando não associadas com outras anomalias. Quando em combinação com batimentos ectópicos, não é possível o tratamento do intervalo de maneira a manter a integridade das informações de frequência contida no ECG(Fig.9). Desta forma, estes pacientes foram excluídos das análises.

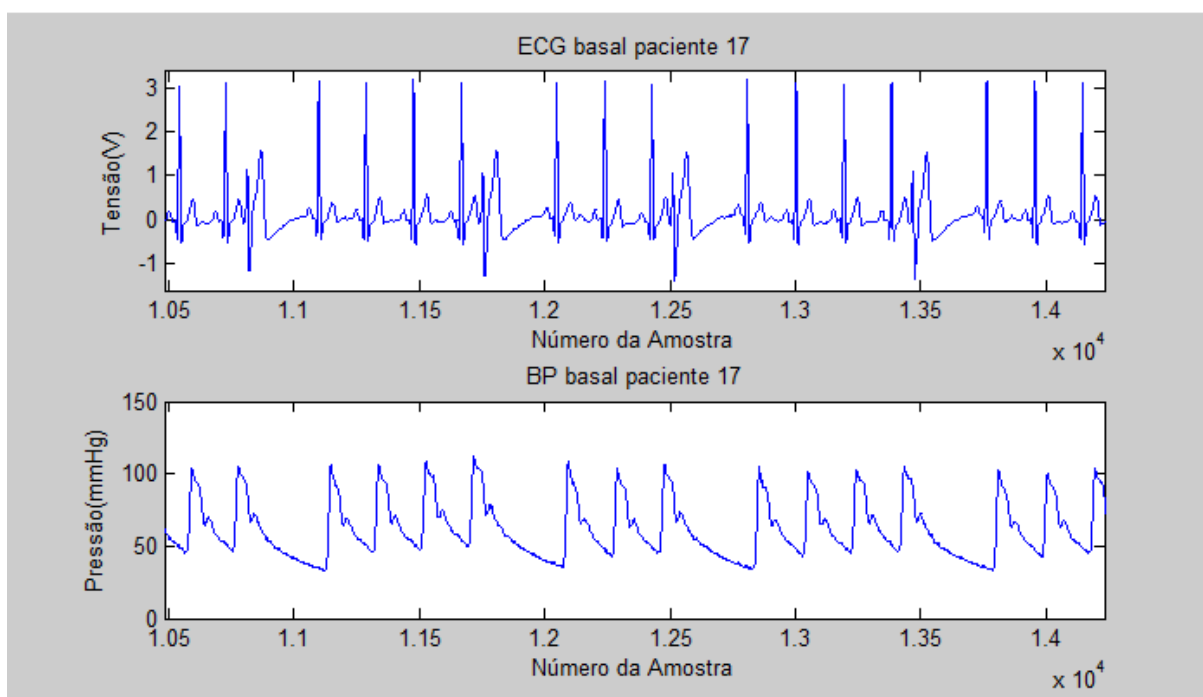


Figura 8 - Exemplo de arritmia associada a batimentos ectópicos

5.4 ESCOLHA DO INTERVALOS

A partir dos intervalos significativos (IS) encontrados em cada ECG, foi escolhido apenas um IS para cada 20 minutos de ECG, seguindo os seguintes critérios: (1) intervalo com o menor número possível de ruídos e batimentos ectópicos (para evitar a substituição de um número muito grande de batimentos por interpolação, o que poderia alterar de modo significativo os componentes de frequência do intervalo R-R) e (2) a duração dos intervalos deve estar próximo de 5 minutos (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN, 1996), para obter dados significativos sobre a baixa frequência (do inglês, *low frequency* - LF) e a alta frequência (do inglês, *high frequency* - HF). Dados sobre os componentes de muito baixa frequência (do inglês, *very low frequency* - VLF) não foram considerados, por exigirem um intervalo significativamente maior para uma interpretação correta dos resultados obtidos (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN, 1996). Foram priorizados intervalos que pudessem conter um subintervalo o mais próximo possível de 5 minutos, o valor alvo inicial para o tamanho padrão dos intervalos a serem analisados.

Para fazer a análise de PSD é necessário que todos os registros a serem analisados tenham o mesmo tamanho (ou seja, a mesma duração), uma vez que o tamanho do intervalo a ser analisado influencia diretamente na amplitude da densidade espectral obtida (DRONGELEN, 2006).

Visando descartar o mínimo de pacientes, foi escolhido o valor de 4 minutos, 37 segundos e 177 ms, para ser o tamanho padrão, a duração do menor intervalo significativo considerado, equivalente a 55444 pontos de amostras.

Utilizando o tamanho padrão escolhido foram escolhidos subintervalos de mesmo tamanho em cada IS, chamado de ISP, em segundos, para posterior obtenção de seu espectro de potência conforme as (Eq.7) e (Eq.8).

$$IPS(t_{inicial}) = IS(t_{inicial}) \quad (7)$$

$$IPS(t_{final}) = IS(t_{inicial} + 277,177) \quad (8)$$

onde $t_{inicial}$ é o tempo inicial e t_{final} é o tempo final.

5.5 TRATAMENTO DE DADOS

5.5.1 FILTRAGEM

A ferramenta principal utilizada para o processamento dos sinais de ECG foi o software ECGLAB (CARVALHO, ROCHA, *et al.*, 2003). Foram utilizados os módulos: ECGFilt; ECGLabRR; OutliersRR; e EspectralRR, que serão descritas a seguir nas seções 5.5.1 a 5.5.4.

O primeiro passo no tratamento dos dados foi a filtragem do ruído de 60Hz. Devido à sensibilidade dos equipamentos e do valores reduzidos de tensão medidos, a rede elétrica pode contaminar os dados do ECG. Os intervalos analisados costumam possuir interferência pontual em 60Hz, assim foi utilizado um filtro notch ajustado para 1%, que afeta apenas as componentes de 60Hz e suas harmônicas. Foi observado que a utilização de uma porcentagem maior começa a distorcer o ECG, alterando, portanto, a posição do pico R.

O próximo passo consiste na filtragem do ruído muscular, utilizando um filtro passa-baixa Butterworth de 2ª ordem em 35Hz. Apesar do ruído muscular poder apresentar componentes em até 20Hz, não foi necessária filtragem inferior a 35Hz, o que ajudou a não comprometer o sinal do ECG.

A ultima filtragem necessária é a atenuação da linha de base, utilizando um segundo filtro Butterworth de 2ª ordem, porém passa-alta na frequência de 0.05Hz, de maneira a distorcer o mínimo possível o ECG.

As filtragem puderam ser realizadas com valores que geram pouca distorções ao ECG devido a qualidade dos sinais coletados, que em sua maior parte sofriam pouco das interferências comuns em ECGs. Todo esse processo de filtragem foi feito no Modulo "ECGFilt" do ECGLab (Fig.10).

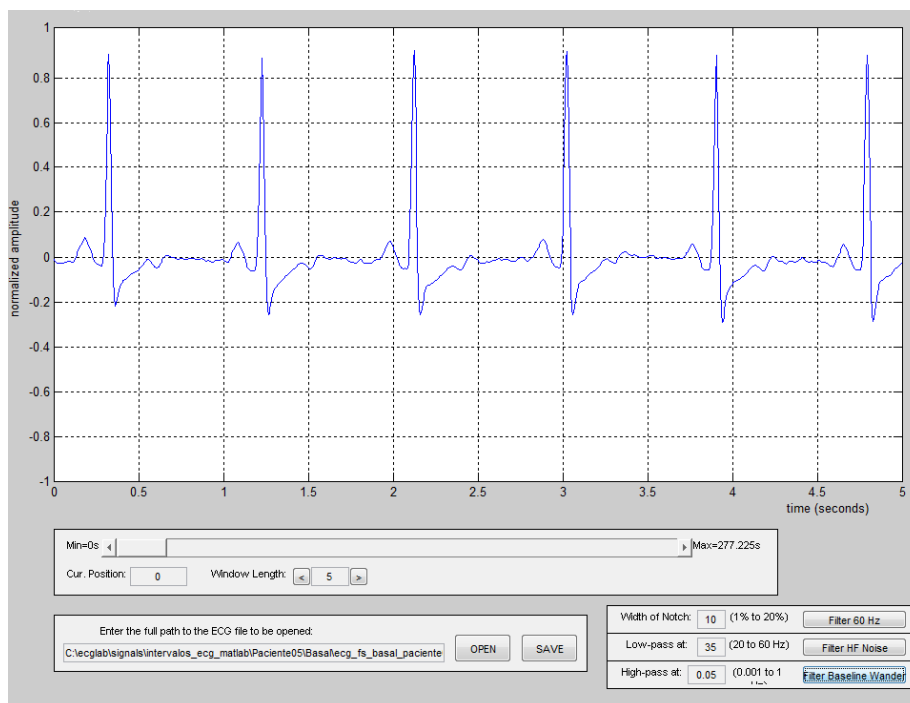


Figura 9 - Exemplo de filtragem no ecglab

5.5.2 DETECÇÃO DOS PICOS R

Depois de filtrados, foi necessário detectar os picos R do ECG para produzir o sinal de intervalos R-R. Esta etapa foi realizada com a utilização do módulo ECGLabRR. Nesta estapa alguns registros exigiram a detecção manual dos picos R, principalmente em registros com complexos QRS de baixa amplitude. (Fig.11). O programa ECGLabRR possui a opção da detecção manual de picos R.

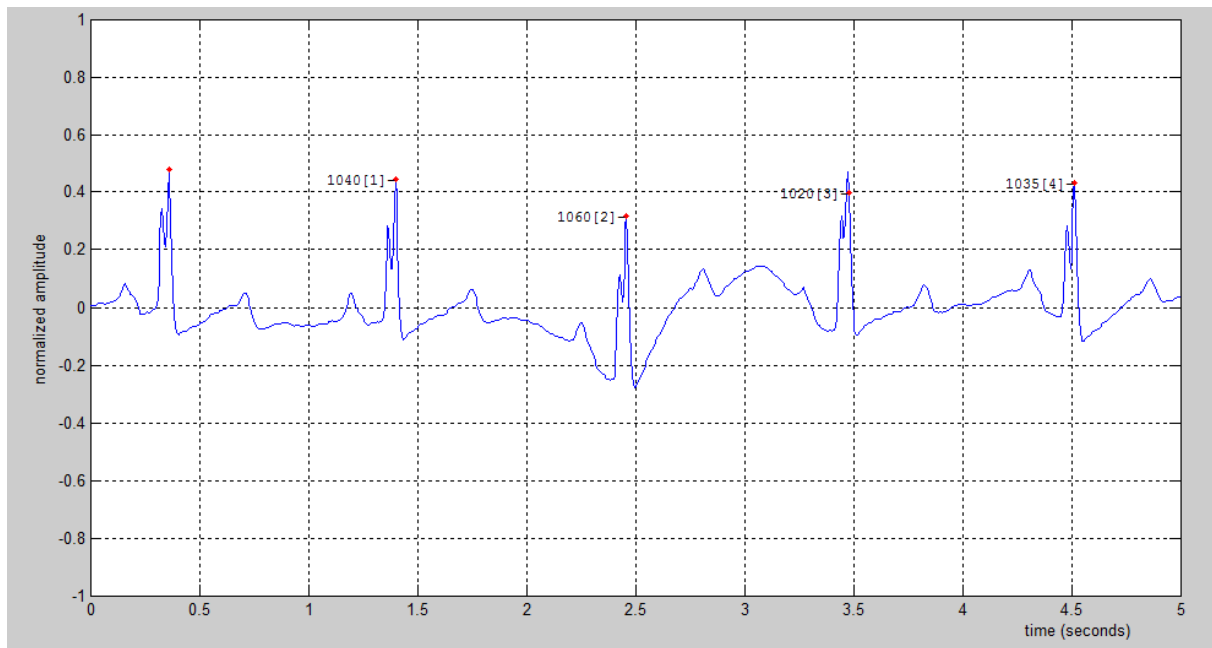


Figura 10- Picos R detectados automaticamente em posição incorreta (pico 1020[3])

Foi utilizado o modulo "ECGLabRR " para fazer tanto a detecção automática (através do algoritmo rápido) quanto a manual. Outra função utilizada foi a marcação de batimentos ectópicos, para que fossem posteriormente removidos no modulo seguinte (Fig.12).

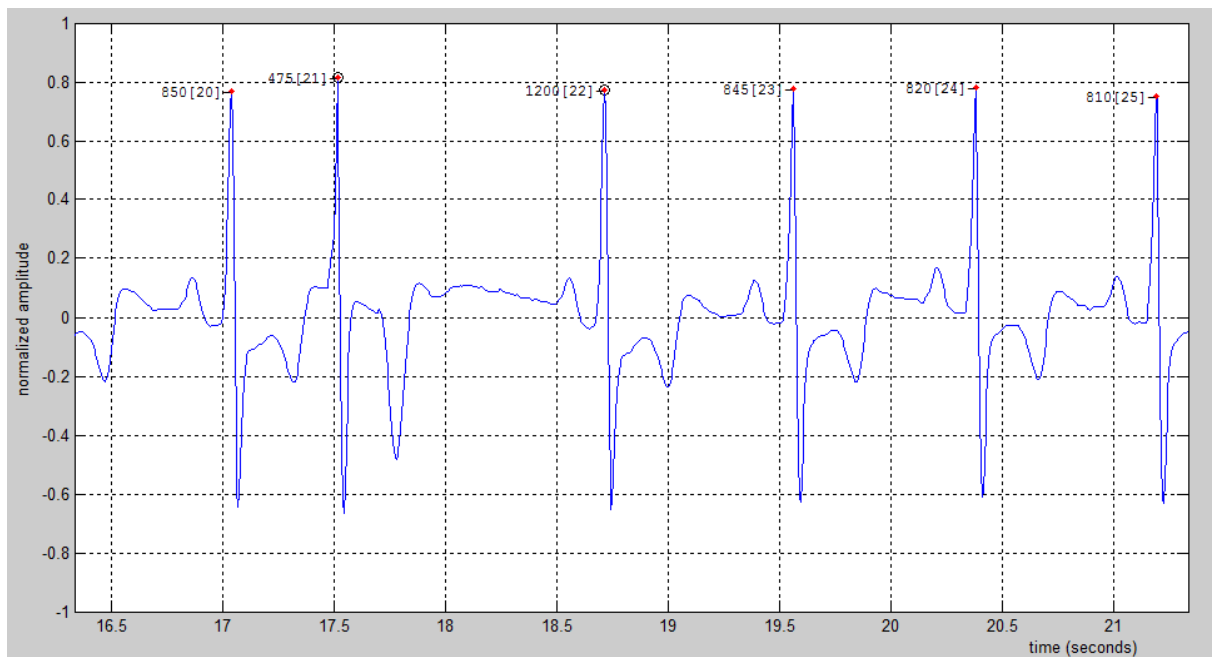


Figura 11 - Picos ectópicos marcados(picos 475[21] e 1200[22])

5.5.3 REMOÇÃO DOS BATIMENTOS ECTÓPICOS

Para remover os batimentos ectópicos, foi utilizado o modulo "OutliersRR", que plota o sinal R-R e remove os pontos marcados como ectópicos no módulo anterior (Fig.13) e o substitui por uma interpolação por splines.

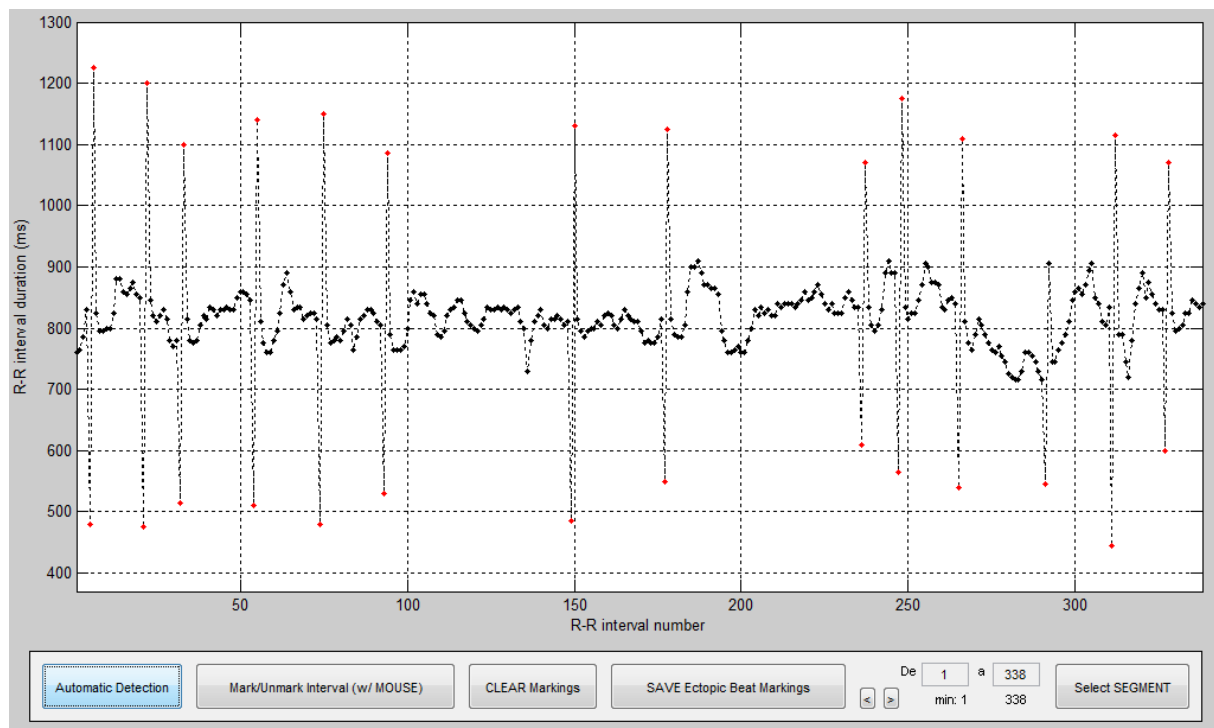


Figura 12 - Picos R no sinal RR a serem removidos marcados em vermelho

5.5.4 CÁLCULO DO PSD PARA O ECG

O módulo "EspectralRR" faz o cálculo do PSD e permite a especificação de limites de faixa de frequência e métodos para a estimação do PSD. (Fig.13). Neste trabalho foram utilizados os intervalos de: 0-0,04Hz para VLF; 0,04-0,15Hz para LF; 0,15-0,4Hz para HF, como limites das regiões de muito baixa frequência, baixa frequência e alta frequência, respectivamente. Para a estimação do PSD, foram utilizados os dois métodos disponíveis (FFT e AR), com ordem p do modelo AR igual a 50, definido de modo empírico. No campo método foi escolhido a opção FHPIS, que interpola os dados RRI por splines e reamostra os dados uniformemente em uma frequência de 2Hz (CARVALHO, ROCHA, *et al.*, 2003). A janela escolhida foi a Hanning, conforme citado na seção 4.4.

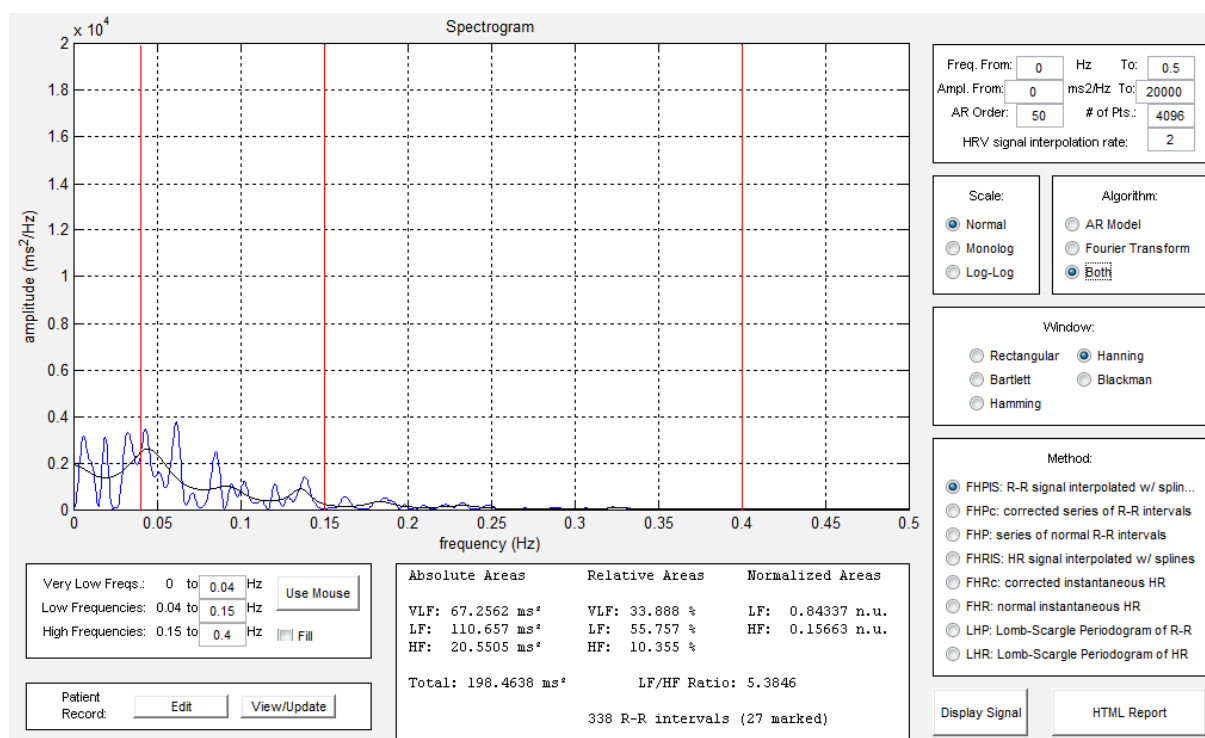


Figura 13 - Exemplo de estimação de PSD

6 TRATAMENTO DE REGISTROS DE PRESSÃO ARTERIAL E BARORREFLEXO

6.1 DETECÇÃO DOS PICOS SISTÓLICOS

Para realizar a análise de densidade espectral no sinal de pressão arterial (BP, de *blood pressure*) é necessário extrair o vetor de pressão sistólica (SBP, do inglês *systolic blood pressure*). Para detectar os picos sistólicos foi utilizado a biblioteca Pulse Waveform Delineator (LI, DONG e VAI, 2010) que inicialmente procura os pares de pontos de inflexão que cruzam o zero e, em seguida, utiliza amplitude combinatória e critérios de intervalo para selecionar o início e o pico sistólico. Uma vez que uma nova batida é determinada, o delineador busca o operador de diferença posterior para localizar o nó dicrótico na batida anterior. A Figura (15) mostra um exemplo de uma seção do sinal de pressão arterial com os pontos fiduciais marcados.

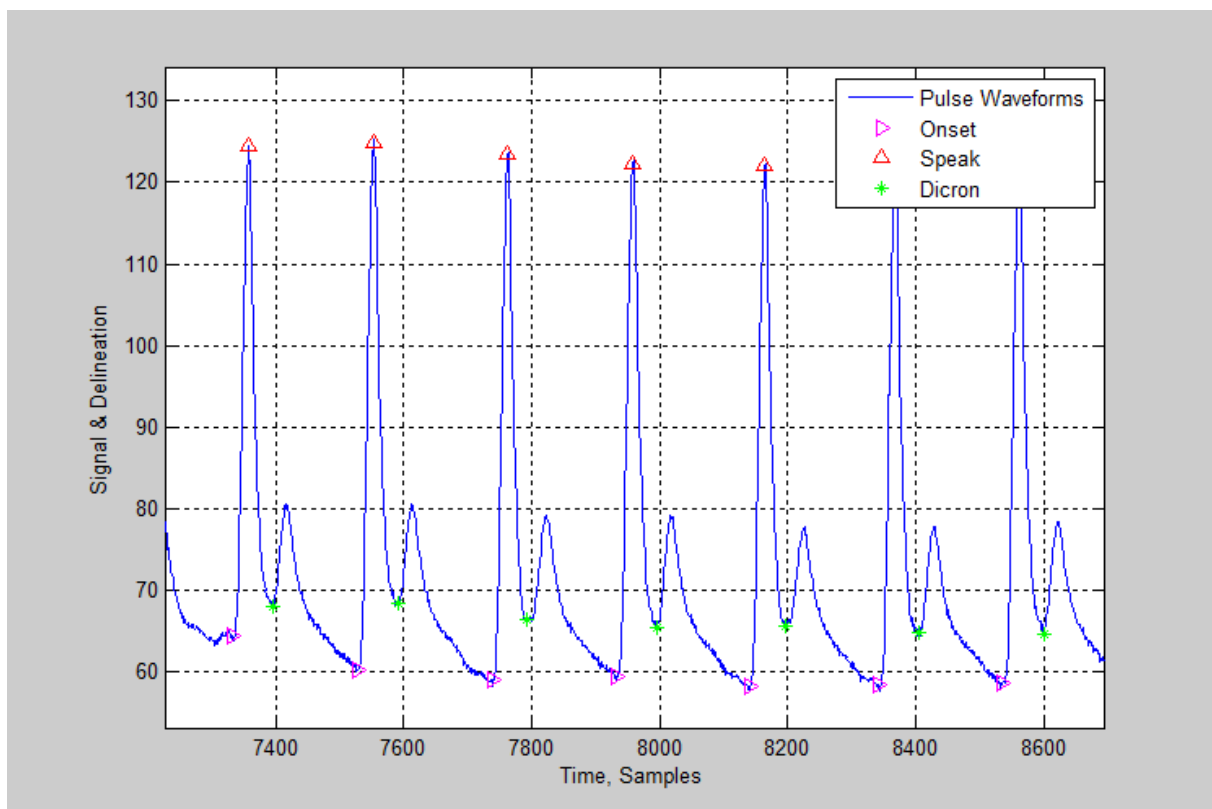


Figura 14 - Exemplo de marcação feita utilizando Pulse Wave Delineator

6.2 REMOÇÃO DE BATIMENTOS ECTÓPICOS

Os batimentos ectópicos do coração produzem reflexos no registro de pressão (Fig. 16). Para substituir os batimentos ectópicos encontrados na seção 5.3.1 foi utilizada uma aproximação linear de primeira ordem entre os batimentos vizinhos. A Figura(17) mostra as marcações depois da remoção do ectópicos sobre o sinal original.

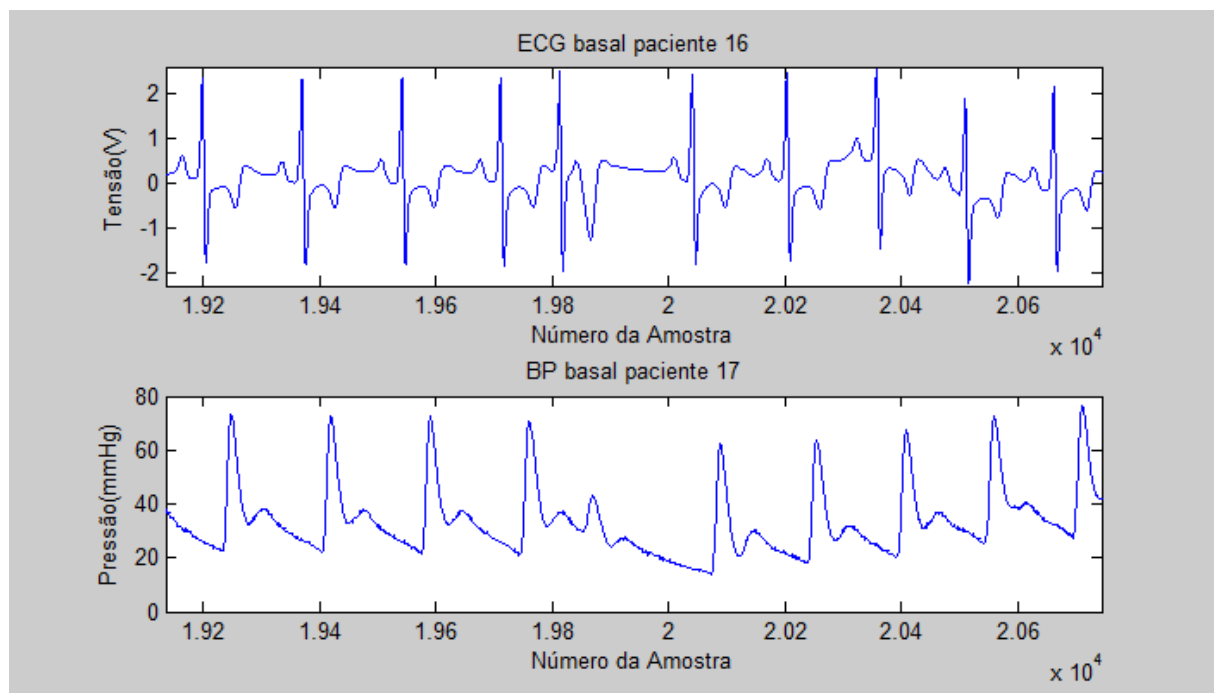


Figura 15 - Exemplo de ectópico no ECG e no SBP

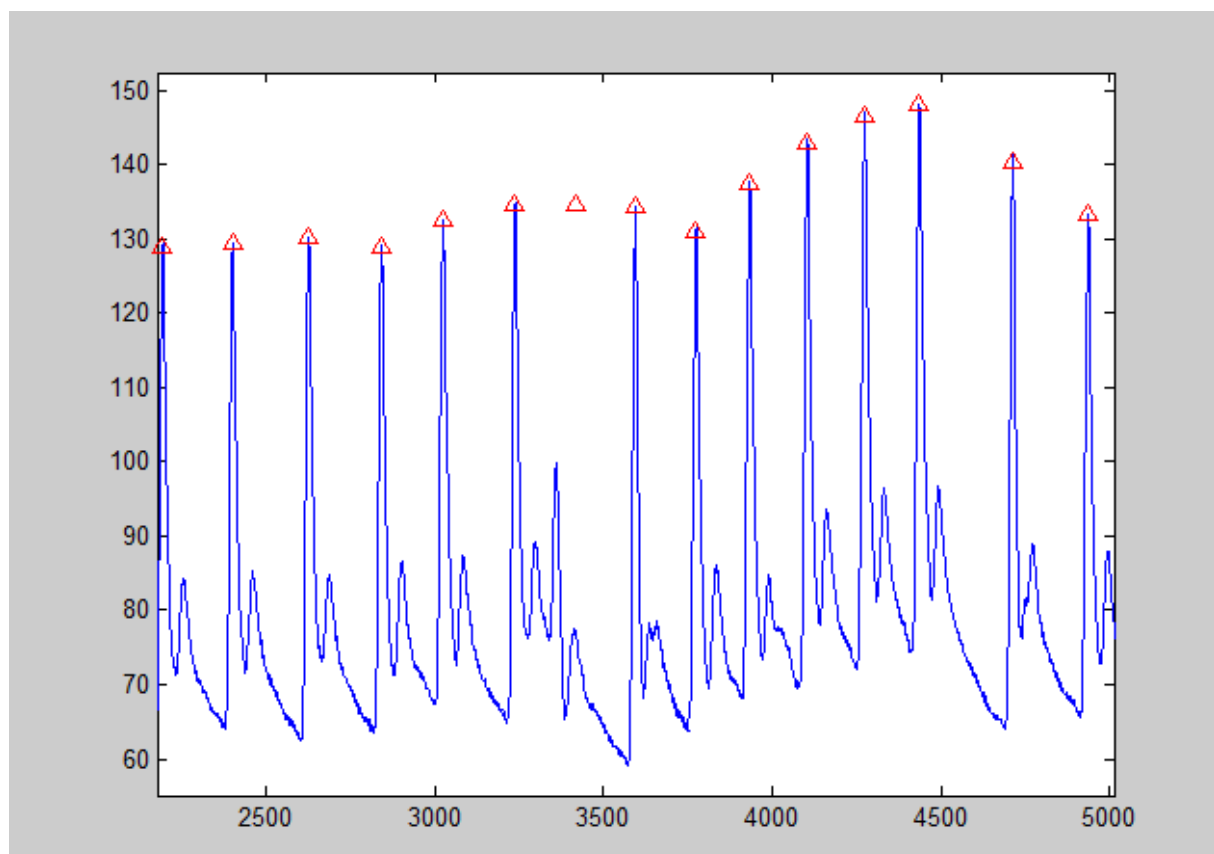


Figura 16 - Marcação do pico S corrigido após a remoção do ectópicos sobre o sinal original

6.3 REAMOSTRAGEM DO SINAL

Devido à necessidade de um sinal igualmente espaçado para a realização da FFT, o sinal SBP de picos sistólicos deve ser reamostrado a uma frequência constante. Como as frequências de interesse são menores que 0,4Hz, foi escolhida uma frequência de reamostragem de 2Hz, obedecendo o teorema de Nyquist, de maneira a evitar *aliasing*, conforme explicado na seção 4.4.

Para realizar a reamostragem foi primeiro necessário transformar o vetor SBP, com quantidades variáveis de pontos dependendo do paciente, em um sinal com a mesma quantidade de pontos do sinal original (55444 pontos). Para isso foi gerada uma função *staircase* (escada em inglês, caracterizada por manter, a cada nova amostra, o valor constante até a próxima amostra, resultando em uma função que tem semelhança visual com uma escada) com a duração correta a partir dos pontos do vetor SBP (Fig. 18). Após esta interpolação, foi realizada a reamostragem do sinal em 2Hz, obtendo-se um sinal apropriado para o cálculo da FFT.

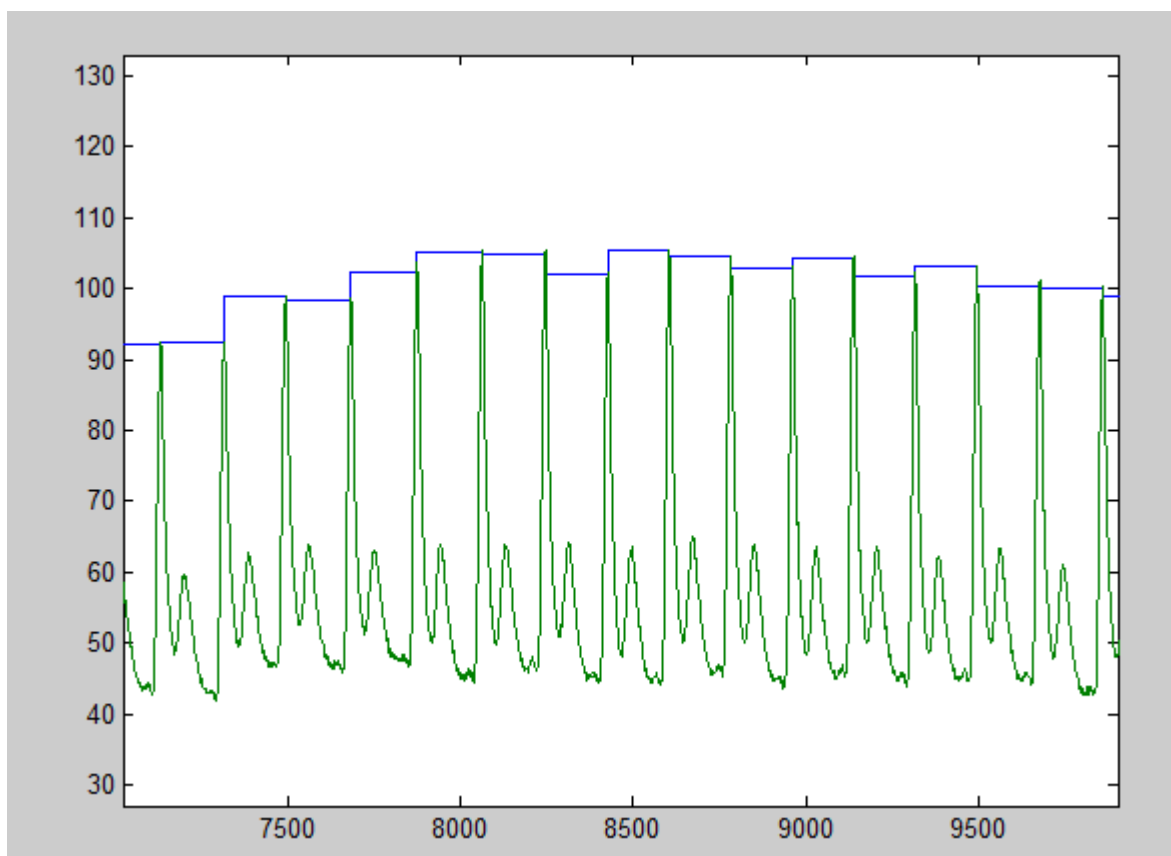


Figura 17 - Sinal *staircase*

6.4 Cálculo do PSD do SBP

O primeiro passo para o cálculo do PDS é subtrair a média do sinal do mesmo, uma vez que deseja-se estudar as variações presentes nos sinais RRI e SBP, e não seus valores DC. A seguir, aplicou-se o processo de janelamento, descrito na seção 4.4 para diminuir o *leakage*. Como no caso do processamento dos dados de RRI, foi escolhida uma janela Hanning por suas propriedades de baixo *aliasing*, apesar da sua perda de resolução (HARRIS, 1978).

Utilizando funções "fft", "arburg" e "freqz" do MatLab para implementar os métodos descritos nas seções 4.2 e 4.3, foi calculado o PSD. Foi utilizada a função "espectralRR_calcula_areas.m" do programa ecglab para calcular as áreas dos componentes de LF e HF da mesma maneira que na seção 5.5.4.

6.5 CÁLCULO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO

A partir dos valores das áreas calculadas nas seções 5.5.4 e 6.4, foi calculado os valores de BRS a partir da (Eq.1). Foram utilizados os valores absolutos, relativos e normalizados das áreas de LF e HF. Os resultados obtidos estão no capítulo 7.

7 RESULTADOS OBTIDOS

7.1 INTRODUÇÃO

Devido à quantidade massiva de dados utilizados, os resultados serão apresentados de duas maneiras: com um exemplo ilustrativo de um paciente para que se possa perceber visualmente os dados levantados; de maneira estatística, através de métodos descritos na seção correspondente.

Utilizando os critérios de seleção mostrados nos capítulos 5 e 6, os dados pacientes 4, 7, 9, 17 e 24 não poderão ser aproveitados neste trabalho, restando assim 19 pacientes com suas numerações originais para fim de rastreabilidade.

Dados do paciente 16 são utilizados como exemplo para fins ilustrativos, com seus dados intermediários plotados para análise visual.

7.2 DADOS INICIAIS DE ECG E BP

As figuras a seguir mostram os dados de ECG e BP do paciente 16, antes de qualquer processamento, nas condições de Basal (Fig.19), Sham 1,5 cm H₂O (Fig.20) e CPAP 10 cm H₂O (Fig.21)

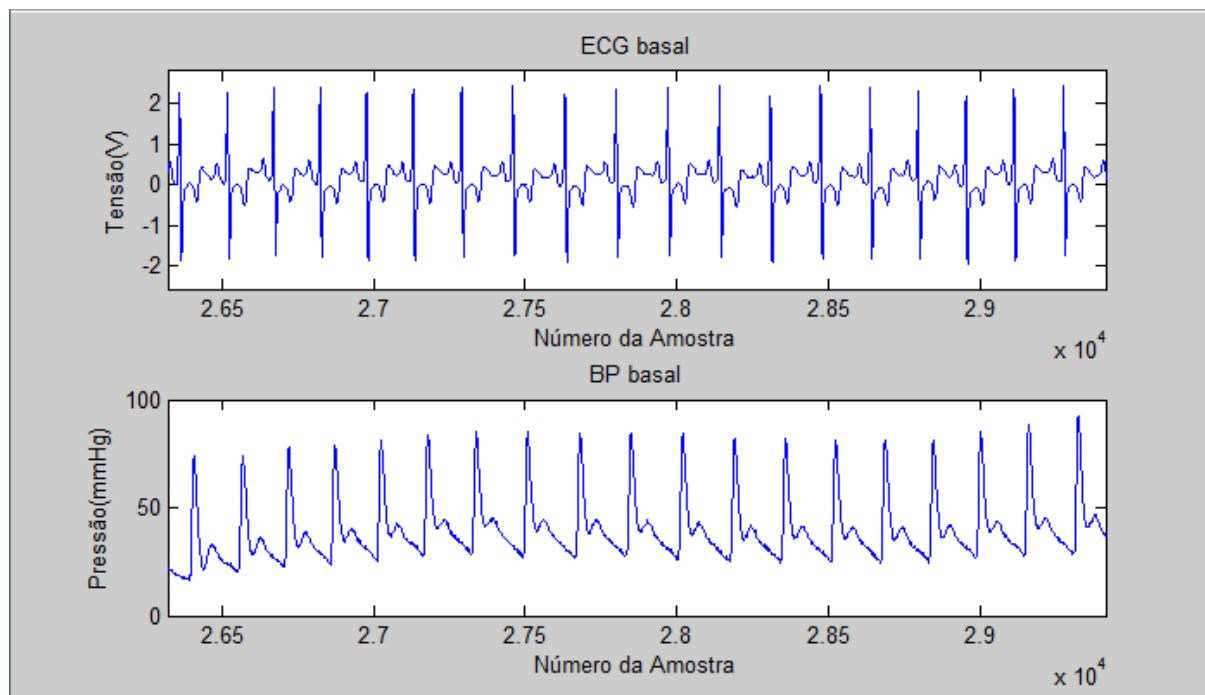


Figura 18 - ECG e BP Basal do paciente 16

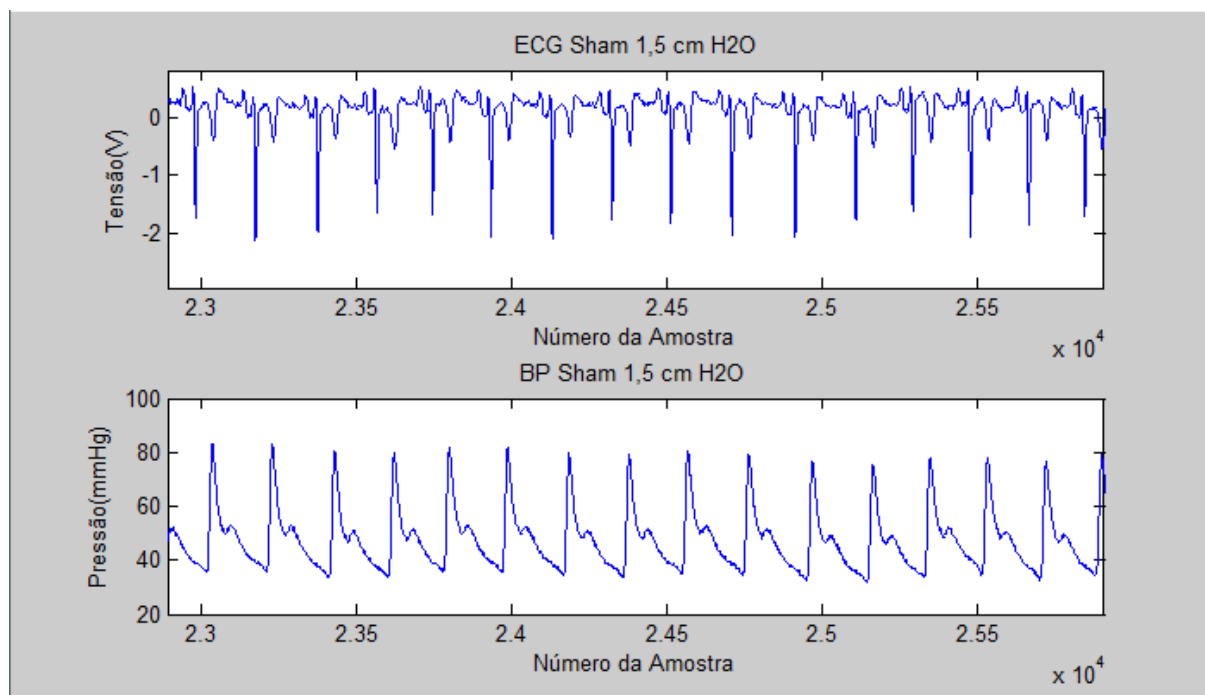


Figura 19 - ECG e BP Sham 1,5 cm H₂O do paciente 16

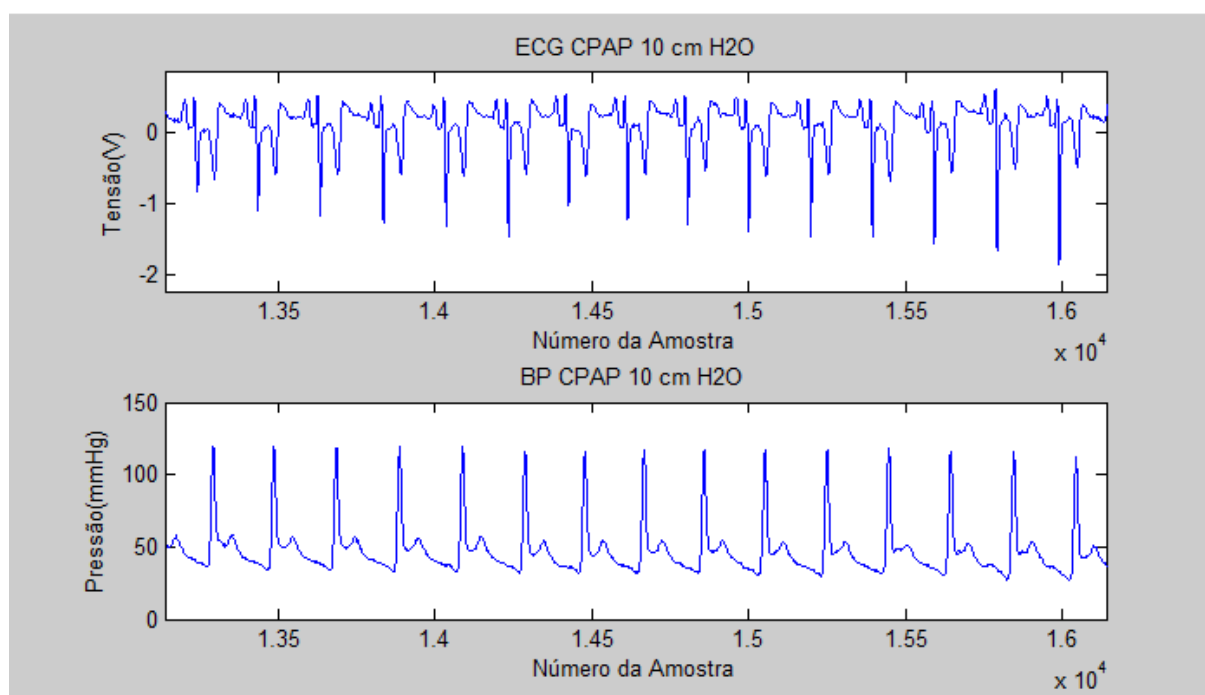


Figura 20- ECG e BP CPAP 10 cm H₂O do paciente 16

7.3 DADOS DE RRI E SBP

Os dados de RRI e SBP do paciente 16 serão apresentados de maneira não alinhada devido ao programas utilizados não utilizarem o mesmo padrão de imagem. Os dados de RRI e SBP estão dispostos da maneira : RRI acima dos dados de SBP para as condições de Basal (Fig.22),Sham 1,5 cm H₂O (Fig.23 b) e CPAP 10 cm H₂O (Fig.24)

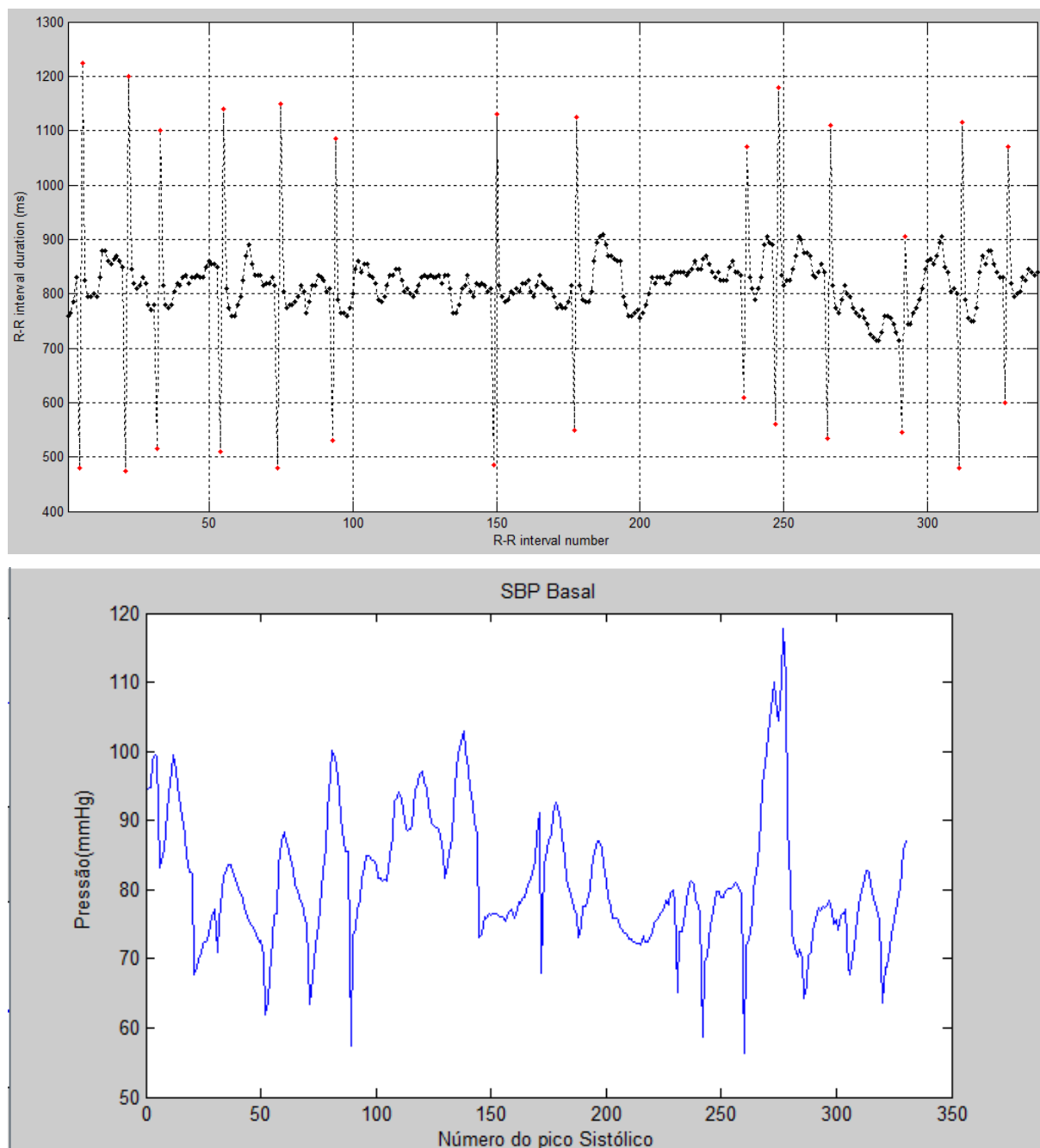


Figura 21- RRI (acima) e SBP(abaixo) Basal do paciente 16

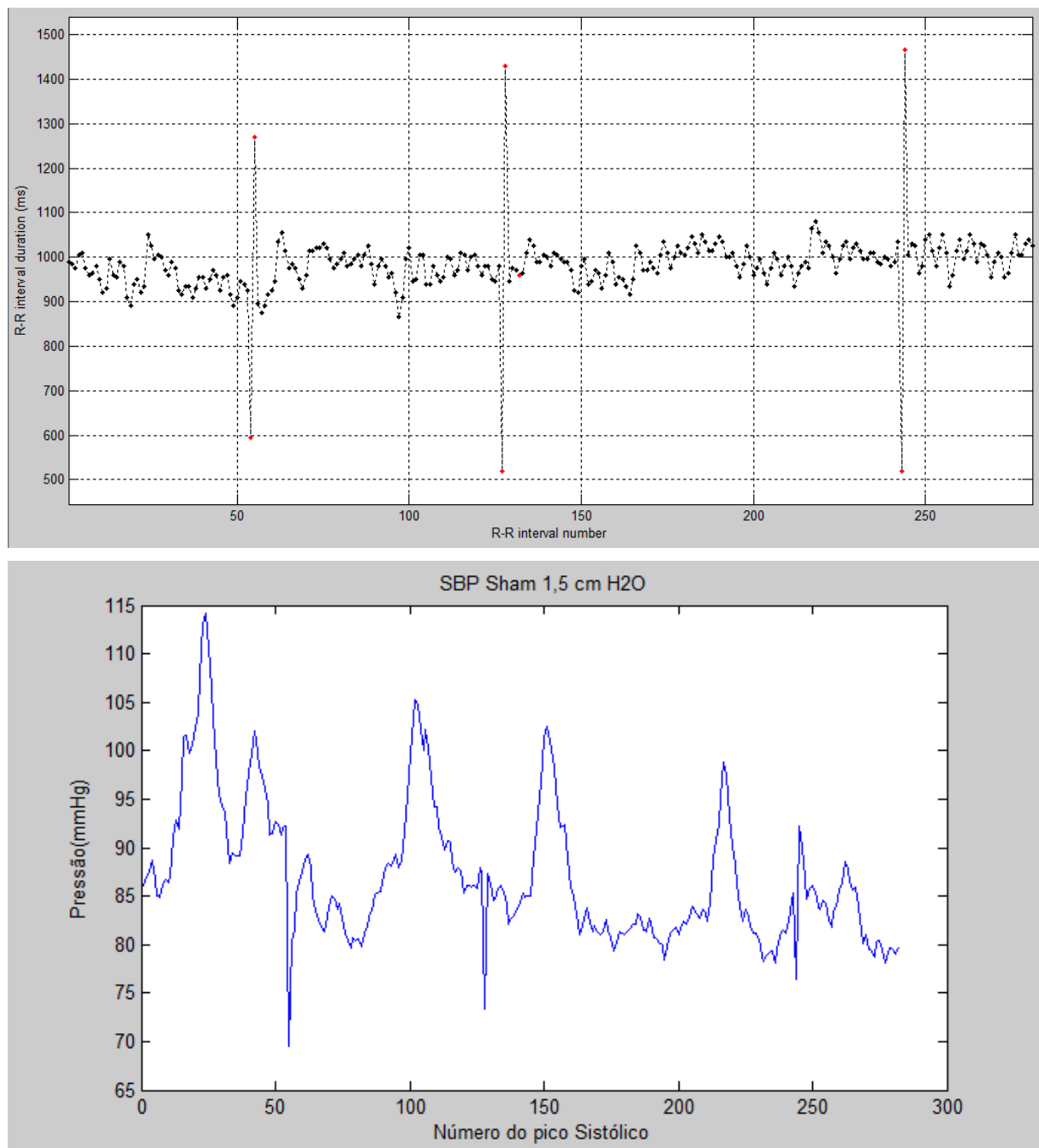


Figura 22- RRI (acima) e SBP(abaixo) Sham 1,5 cm H₂O do paciente 16

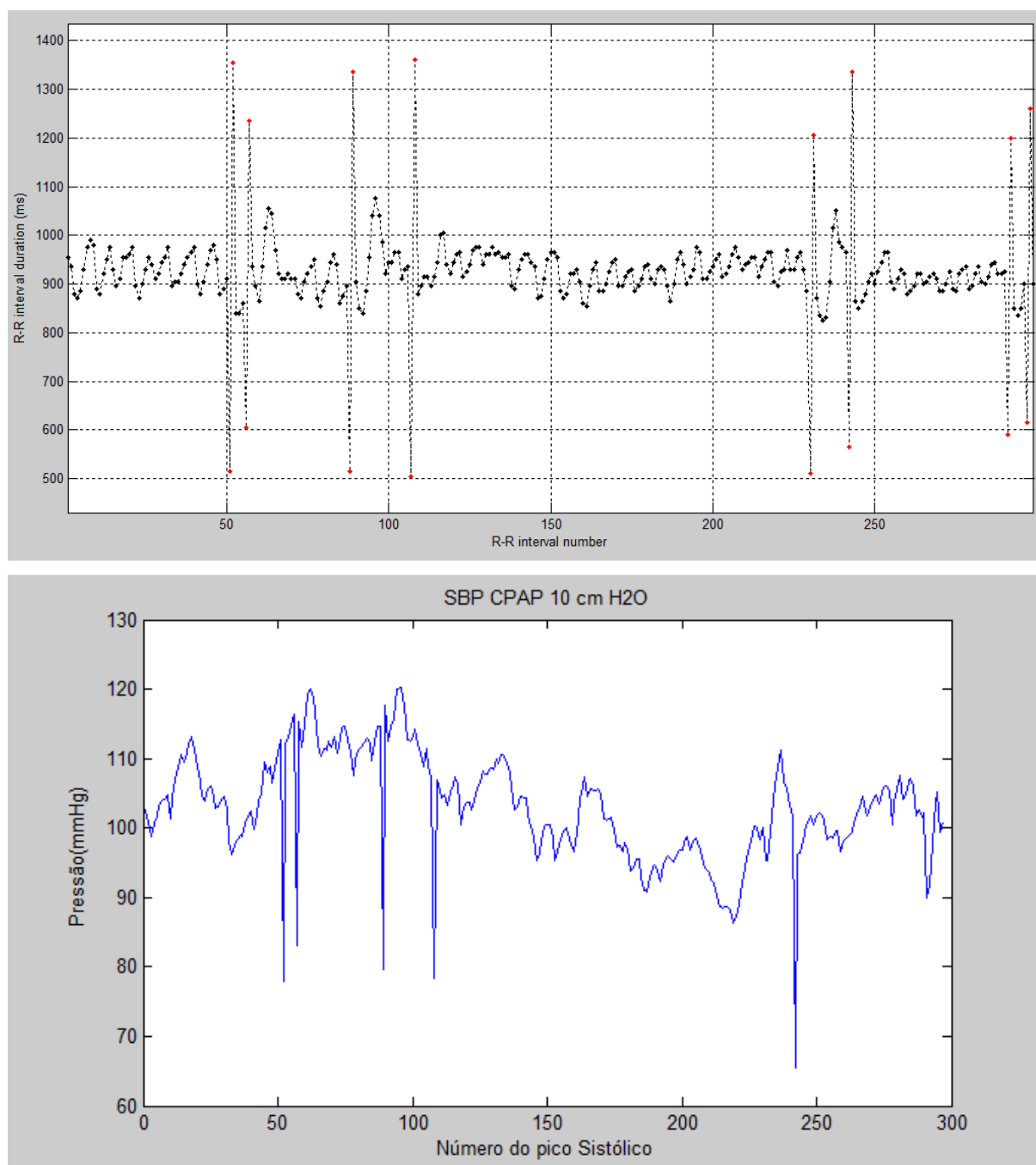


Figura 23- RRI (acima) e SBP(abaixo) CPAP 10 cm H₂O do paciente 16

7.4 PSD DO RRI E SBP PARA OS METODOS FFT E AR

A Tabela(1) apresenta os valores de PDS das regiões de LF e HF, de maneira absoluta, relativa e normalizada, para os sinais de RRI e SBP, para o método AR para o mesmo paciente 16.

Tabela 1. PSD de LF e HF absoluta ,relativa e normalizada

PSD(AR)	RRI [ms ²]			SBP[mmHg.ms]		
	Basal	Sham 1,5	CPAP 10	Basal	Sham 1,5	CPAP 10
LFabs	111,704	52,9945	105,8776	4,396338	1,312947	0,446727
LFrel	56,313	26,38	40,199	36,4	18,176	3,915
LFnor	0,85769	0,44851	0,52716	0,93814	0,93392	0,65776
HFabs	18,5337	65,1634	94,9695	0,289907	0,092904	0,232437
HFrel	9,343	32,438	36,057	2,4	1,286	2,037
HFnor	0,14231	0,55149	0,47284	0,06186	0,06608	0,34224

7.5 VALORES DE BRS CALCULADOS

A Tabela(2) apresenta os valores de BRS calculados a partir dos dados da Tab.(1) utilizando a Eq.(1).

Tabela 2. Valores de BRS

BRS	AR		
	Basal	Sham 1,5	CPAP 10
BRSabs	5,040676	6,353189	15,39505
BRSrel	1,243809	1,204726	3,204363
BRSnor	0,956162	0,692997	0,895236

7.6 MÉTODO ESTATÍSTICO UTILIZADO

Para comparar os índices de HRV, BPV e BRS obtidos nas diferentes condições (Basal, Sham e CPAP), foi utilizado o teste *t* pareado para amostras normais e o teste de Wilcoxon pareado caso contrário, uma vez que este último não assume uma distribuição específica dos dados na amostra. Em cada condição e para cada índice, os pacientes foram agrupados em um único grupo.

7.7 RESULTADOS DE HRV e BPV

A partir das áreas de PDS do RRI e do SBP calculadas para todos os pacientes, nas diferentes condições (Basal, Sham e CPAP), utilizando-se os métodos FFT e AR, foi utilizado o teste da seção 7.6 para determinar se há diferenças estatisticamente significativas entre os diversos índices quantitativos da atividade do sistema nervoso baseados nos dos dados obtidos de HRV e BPV, respectivamente, nas diferentes condições analisadas. As áreas de LF absoluta e HF absoluta para o método o método AR para HRV e BPV encontram-se plotadas nas Fig.(25) a Fig(28).

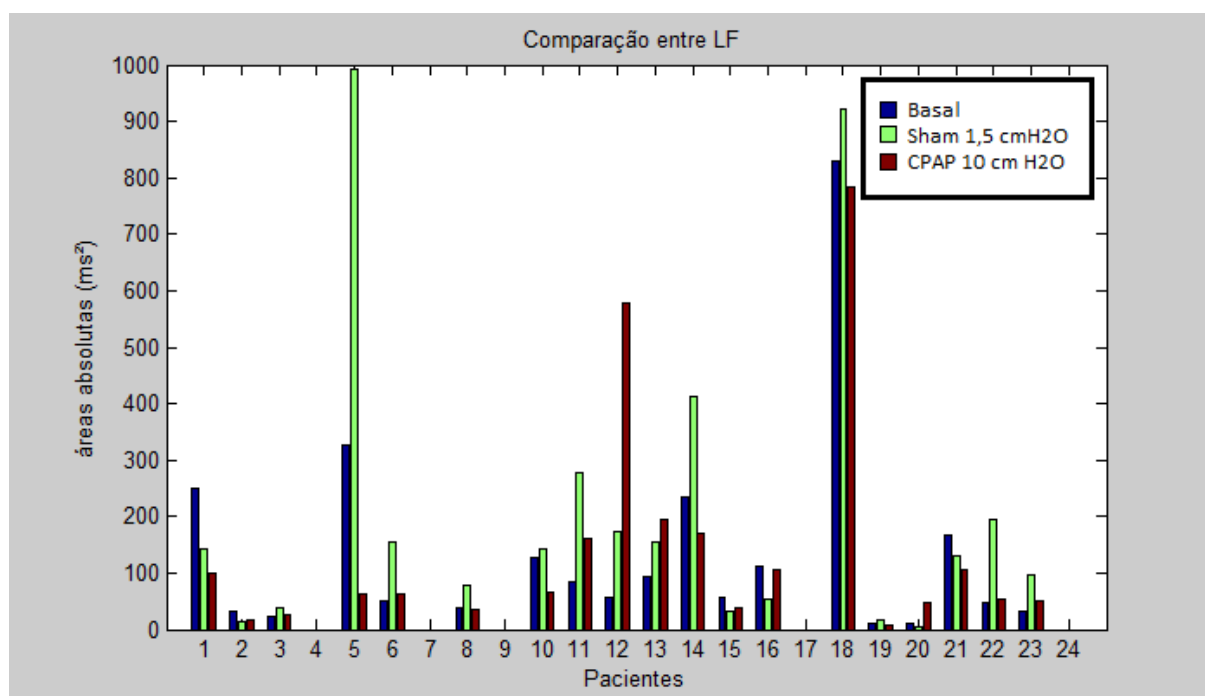


Figura 24- Comparação dos componentes LF do HRV

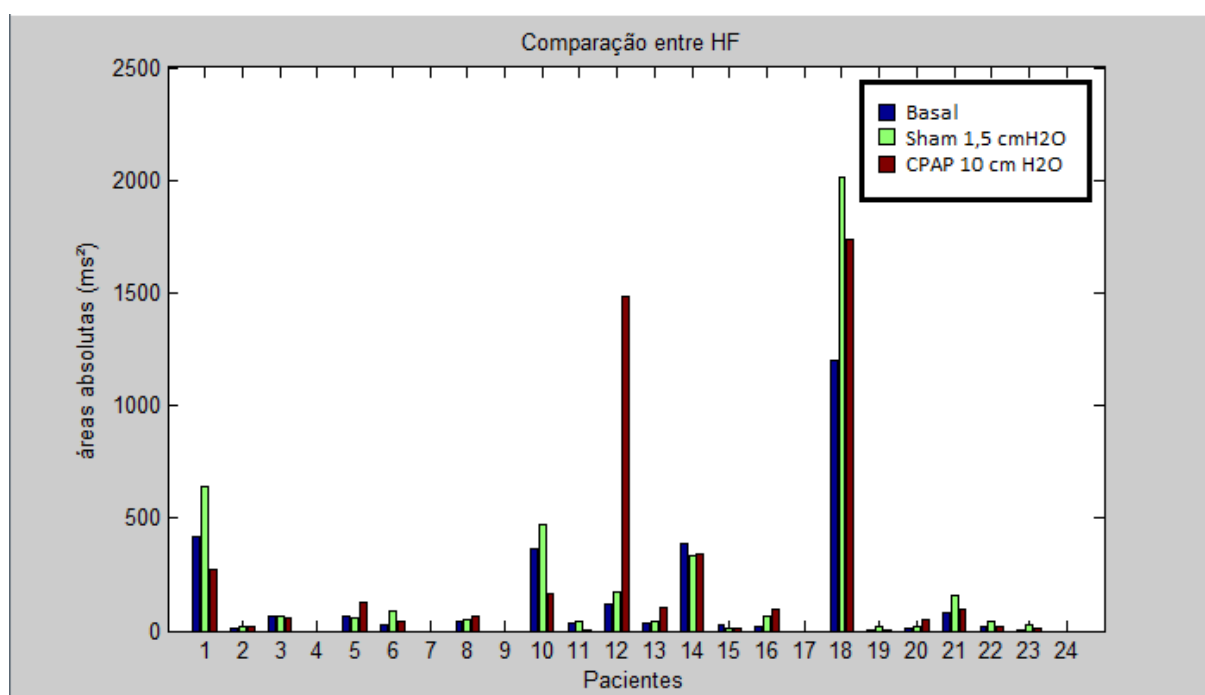


Figura 25 - Comparação dos componentes HF do HRV

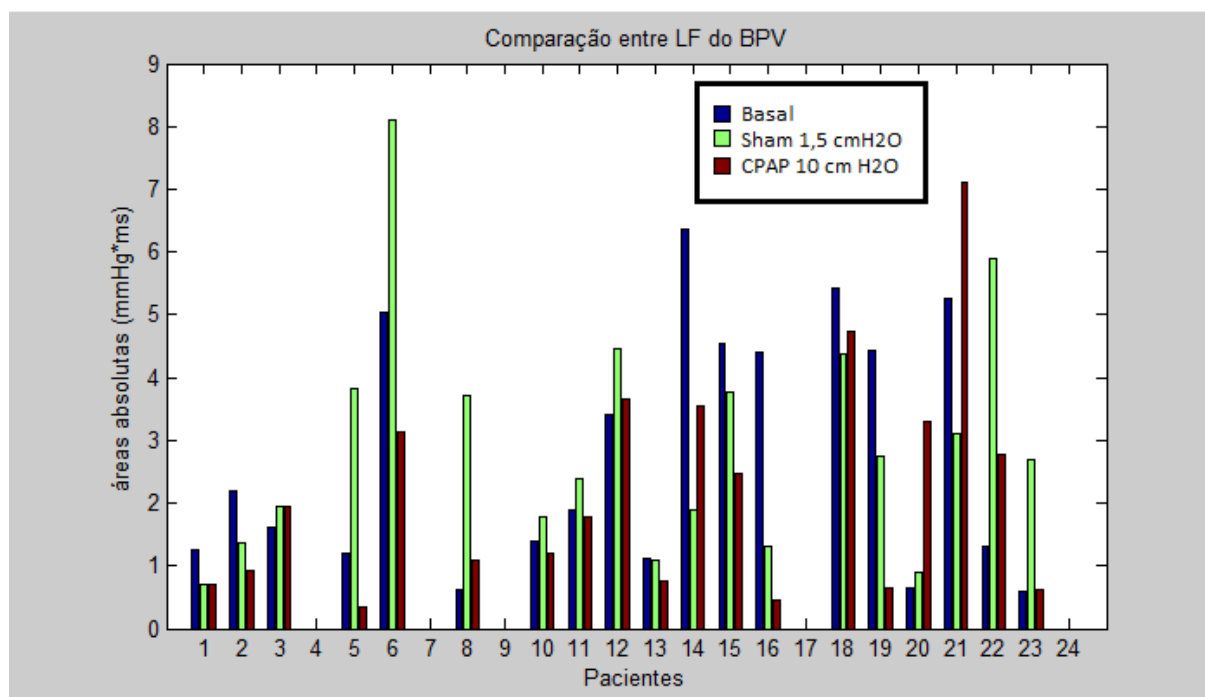


Figura 26 - Comparação dos componentes LF do BPV

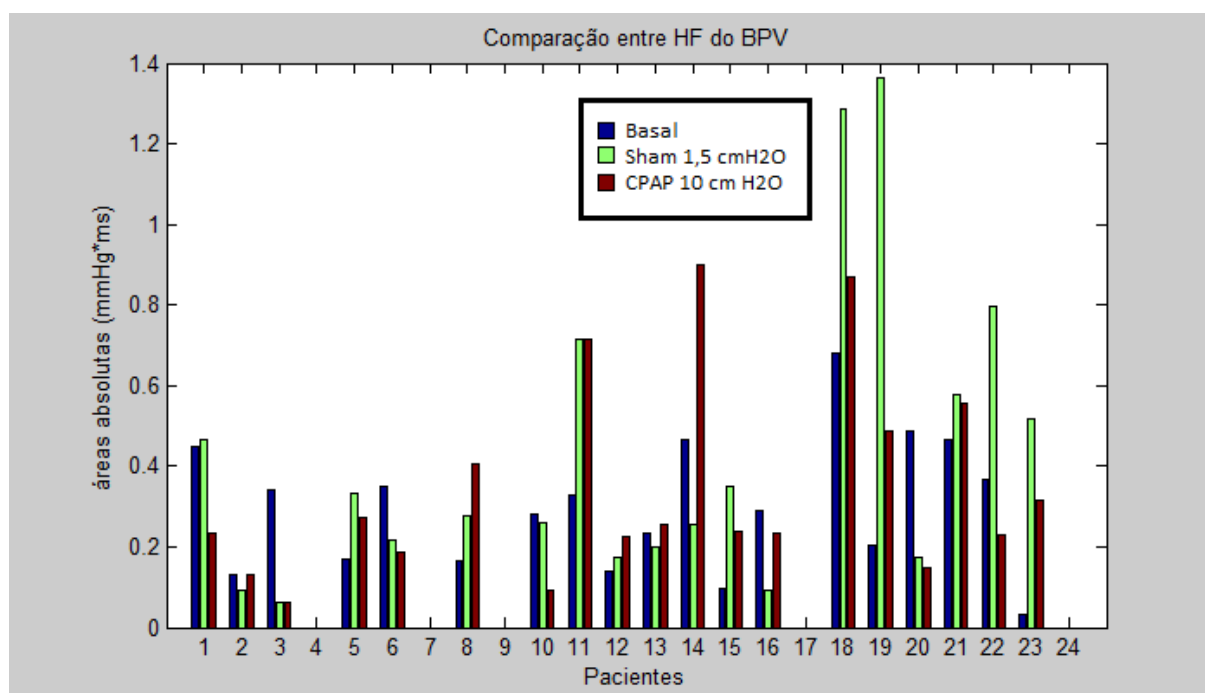


Figura 27 - Comparação dos componentes HF do BPV

7.8 RESULTADOS DE BRS

De modo similar, a partir das áreas de PDS do RRI e SBP calculadas de todos os pacientes, nas diferentes condições (Basal, Sham e CPAP), utilizando-se os métodos FFT e AR, foi calculado o BRS pela Eq.(1). Os testes da seção 7.6 foram utilizados para se determinar diferenças estatisticamente

significativas entre o BRS obtido para as condições Basal, Sham e CPAP. Os valores de BRS para áreas absolutas de LF e HF para o método o método AR estão plotadas na Fig(29).

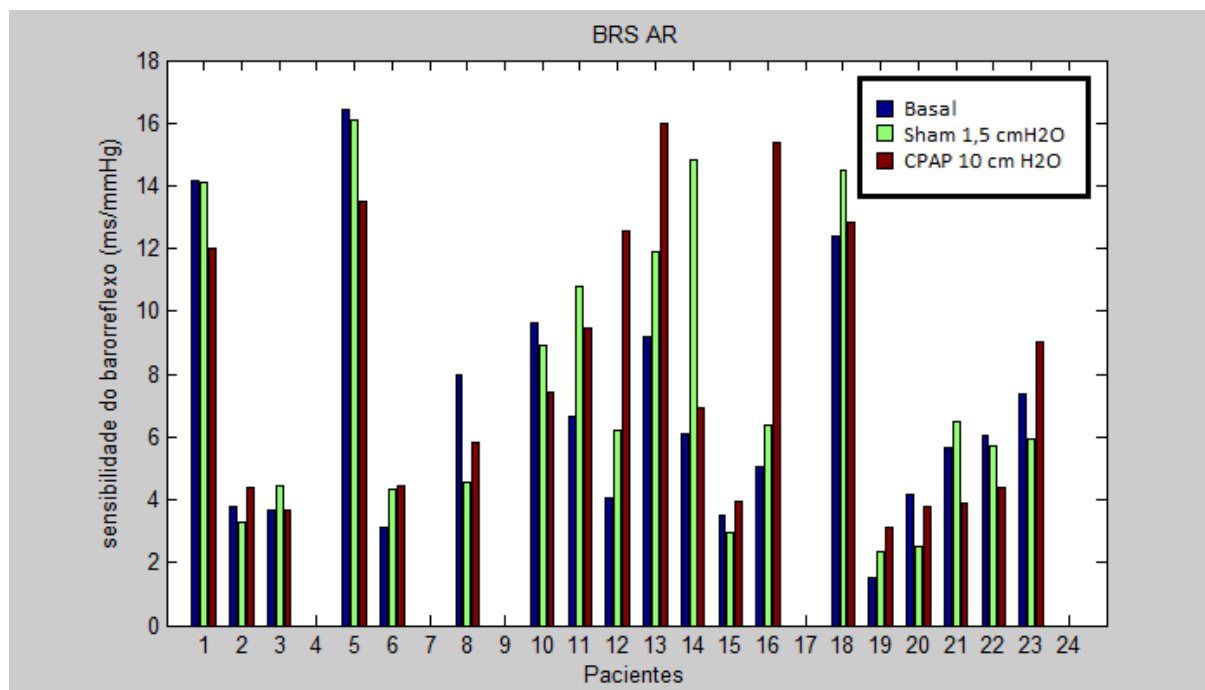


Figura 28 - Valores de Barorreflexo

7.9 ANÁLISE DOS RESULTADOS ESTATÍSTICOS

Para os índices de HRV, o único resultado significativo encontrado foi no componente LHR (low/high ratio), a razão entre a potência na baixa e na alta frequência, frequentemente utilizada como uma medida do balanço simpato-vagal (VANDERLEI, 2009). Em particular, houve uma redução significativa deste índice entre as condições Basal e CPAP, indicando uma mudança no balanço simpato-vagal na direção de uma predominância vagal com o uso da máscara CPAP quando comparado à condição Basal. Este resultado indica que a utilização da máscara CPAP para pacientes com MH atua no sentido de diminuir a modulação simpática ao coração, aumentar a estimulação vagal, ou os dois.

Para os dados de BPV e BRS, não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre os respectivos índices, comparando-se as diferentes condições (Basal, Sham e CPAP). Isso pode ser devido ao fato dos pacientes analisados serem bastante heterogêneos entre si, e uma pesquisa entre diferentes sub-grupos de pacientes, como em relação à severidade de sua doença, pode potencialmente fornecer mais resultados significativos. Como estas informações ainda não estão disponibilizados para o grupo de pacientes analisado, esta comparação de sub-grupos não pôde ser realizada.

8 CONCLUSÕES

8.1 CONTRIBUIÇÕES DO TRABALHO

A análise preliminar da aplicação de CPAP em pacientes com MH sem AOS diagnosticada mostrou apenas pequenos indícios de uma mudança no balanço simpato-vagal na direção de uma predominância vagal, porém, devido ao fato de valores de BRS, HRV e BPS variarem em grande valor na população (KARDOS, WATTERICH, *et al.*, 2001), um melhor agrupamento dos pacientes seguindo critérios medicamente relevantes pode ser necessário para a obtenção de resultados mais conclusivos.

Alem da análise já feita com os dados obtidos, os dados de SPD podem ser utilizados para outras estimações de BRS, como em (KARDOS, WATTERICH, *et al.*, 2001) e (KUUSELA, 2012), e para o cálculo de outros mecanismos reguladores do corpo (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN, 1996).

Este trabalho contribuiu para reunir as técnicas de processamento de dados de ECG e BP, de cálculo de SPD e BRS, implementadas, as quais podem ser utilizadas para a análise quantitativa de diferentes aspectos do sistema nervoso autônomo em diferentes grupos de pacientes

8.2 TRABALHOS FUTUROS

Uma sugestão para trabalhos futuros seria uma classificação dos pacientes em grupos mais homogêneos e repetir a análise estatística, com finalidade de verificar diferenças nos diversos índices do sistema autônomo obtidos que podem auxiliar no esclarecimento da influência do CPAP nos diferentes sub-grupos de pacientes, baseados em suas características específicas. Uma segunda sugestão seria o agrupamento de todas as técnicas aqui empregadas em uma única interface, com diferentes módulos, para sistematizar e agilizar a obtenção dos diferentes índices autonômicos aqui obtidos, em estudos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BURG, J. P. A new analysis technique for time series data. In: CHILDERS, D. G. **Modern Spectrum Analysis, NATO Advanced Study Institute of Signal Processing with emphasis on Underwater Acoustics**. Nova York: IEEE Press, 1968.
- CARVALHO, J. L. A. et al. **A Tool for Time-Frequency Analysis**. 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. [S.l.]: [s.n.]. 2003. p. 2574-2577.
- DRONGELEN, W. V. **Signal processing for neuroscientist: an introduction to the analysis of physiological signals**. 1ª Edição. ed. [S.l.]: Academic Press, 2006.
- FRIGO, M.; JOHNSON, S. G. **FFTW: An Adaptive Software Architecture for the FFT**. Proceedings of the International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing. [S.l.]: [s.n.]. 1998. p. 1381-1384.
- HARRIS, F. J. On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. **Proceedings of the IEEE**, n. 66, 1978.
- IRWIN, D. J. **Basic engineering circuit analysis**. 7ª edição. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc, 2002.
- KARDOS, A. et al. Determinants of Spontaneous Baroreflex Sensitivity in a Healthy Working Population. **Hypertension**, n. 37, p. 911-916, 2001.
- KLABUNDE, R. E. Arterial Baroreceptors. **Cardiovascular Physiology Concepts**, 2013. Disponível em: <<http://cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP012.htm>>. Acesso em: 07/12/2014 Dezembro 2014.
- KUUSELA, T. Methodological Aspects of Baroreflex Sensitivity Analysis. In: KAMATH, M. V.; UPTON, A. R. M.; WATANABE, M. A. **Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis: Clinical Applications**. 1ª Edição. ed. [S.l.]: CRC Press, 2012. Cap. 2 e 3.
- LENT, R. **Cem bilhões de Neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**. São Paulo: Atheneu, 2005.
- LI, B. N.; DONG, M. C.; VAI, M. I. On an automatic delineator for arterial blood pressure waveforms. **Biomedical Signal Processing and Control**, n. 5, p. 76-81, 2010.
- LOPES, S. **Bio 2**. São Paulo: Saraiva, 2002. Acesso em: 7 dezembro 2014.
- MCLOONE, V.; RINGWOOD, J. V. **A system identification approach to baroreflex**. ISSC. Maynooth: [s.n.]. 2012.
- NATIONAL INSTRUMENTS INC. Windowing: Optimizing FFTs Using Window Functions. **Site da National instruments**, 2014. Acesso em: 7 dezembro 2014.
- NERBASS, F. B. et al. Lack of reliable clinical predictors to identify obstructive. **CLINICS**, n. 68(7), p. 992-996, Fevereiro 2013.
- NISE, N. S. **Control systems engineering**. 6ª Edição. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2010.
- OGATA, K. **Discrete-time control systems**. 2ª Edição. ed. [S.l.]: Prentice-Hall International, 1995.
- OGATA, K. **Discrete-time control systems**. 2ª Edição. ed. [S.l.]: Prentice-Hall International.
- PEDROSA, R. P. Prevalência e importância cardiovascular dos distúrbios respiratórios do sono na miocardiopatia hipertrófica, São Paulo, 2010.

SEYDNEJAD, S. R.; KITNEY, R. I. **Cardiovascular Variability Modelling: Some Fundamental Concepts**. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Londres: [s.n.]. 1998.

SHEA, M. J. Electrocardiography (ECG). **site da merckmanuals**, 2012. Disponível em: <http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular_disorders/cardiovascular_tests_and_procedures/electrocardiography_ecg.html>. Acesso em: 7 Dezembro 2014.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, n. 17, p. 354-381, 1996.

VANDERLEI, L. C. M. E. A. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc [online]**, v. 24, n. 2, p. 205-217., 2009. ISSN ISSN 0102-7638.