



Ministério da
Ciência e Tecnologia



INPE-15668-TDI/1443

CARACTERIZAÇÃO FINA DOS PADRÕES DE VARIABILIDADE DO ECG PARA VALIDAÇÃO DE MODELOS E APLICAÇÕES EM MICROGRAVIDADE

Juliana de Mattos Guerra

Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Computação Aplicada,
orientada pelos Drs. Reinaldo Roberto Rosa e Thais Russomano, aprovada em 10
de dezembro de 2008.

Registro do documento original:

<<http://urlib.net/sid.inpe.br/mtc-m18@80/2009/01.29.13.50>>

INPE
São José dos Campos
2009

PUBLICADO POR:

Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais - INPE

Gabinete do Diretor (GB)

Serviço de Informação e Documentação (SID)

Caixa Postal 515 - CEP 12.245-970

São José dos Campos - SP - Brasil

Tel.:(012) 3945-6911/6923

Fax: (012) 3945-6919

E-mail: pubtc@sid.inpe.br

CONSELHO DE EDITORAÇÃO:

Presidente:

Dr. Gerald Jean Francis Banon - Coordenação Observação da Terra (OBT)

Membros:

Dr^a Maria do Carmo de Andrade Nono - Conselho de Pós-Graduação

Dr. Haroldo Fraga de Campos Velho - Centro de Tecnologias Especiais (CTE)

Dr^a Inez Staciarini Batista - Coordenação Ciências Espaciais e Atmosféricas (CEA)

Marciana Leite Ribeiro - Serviço de Informação e Documentação (SID)

Dr. Ralf Gielow - Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos (CPT)

Dr. Wilson Yamaguti - Coordenação Engenharia e Tecnologia Espacial (ETE)

BIBLIOTECA DIGITAL:

Dr. Gerald Jean Francis Banon - Coordenação de Observação da Terra (OBT)

Marciana Leite Ribeiro - Serviço de Informação e Documentação (SID)

Jefferson Andrade Ancelmo - Serviço de Informação e Documentação (SID)

Simone A. Del-Ducca Barbedo - Serviço de Informação e Documentação (SID)

REVISÃO E NORMALIZAÇÃO DOCUMENTÁRIA:

Marciana Leite Ribeiro - Serviço de Informação e Documentação (SID)

Marilúcia Santos Melo Cid - Serviço de Informação e Documentação (SID)

Yolanda Ribeiro da Silva Souza - Serviço de Informação e Documentação (SID)

EDITORAÇÃO ELETRÔNICA:

Viveca Sant´Ana Lemos - Serviço de Informação e Documentação (SID)



Ministério da
Ciência e Tecnologia



INPE-15668-TDI/1443

CARACTERIZAÇÃO FINA DOS PADRÕES DE VARIABILIDADE DO ECG PARA VALIDAÇÃO DE MODELOS E APLICAÇÕES EM MICROGRAVIDADE

Juliana de Mattos Guerra

Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Computação Aplicada,
orientada pelos Drs. Reinaldo Roberto Rosa e Thais Russomano, aprovada em 10
de dezembro de 2008.

Registro do documento original:

<<http://urlib.net/sid.inpe.br/mtc-m18@80/2009/01.29.13.50>>

INPE
São José dos Campos
2009

G934c Guerra, Juliana de Mattos.

Caracterização fina dos padrões de variabilidade do ECG para validação de modelos e aplicações em microgravidade / Juliana de Mattos Guerra. – São José dos Campos: INPE, 2009.

141p. ; (INPE-15668-TDI/1443)

Dissertação (Computação Aplicada) – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, 2008.

1. Computação aplicada. 2. Análise de sinais. 3. Sinais cardíacos. 4. Medicina espacial. I. Título.

CDU 004.942)

Copyright © 2009 do MCT/INPE. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação, ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico, microfílmico, reprográfico ou outros, sem a permissão escrita da Editora, com exceção de qualquer material fornecido especificamente no propósito de ser entrado e executado num sistema computacional, para o uso exclusivo do leitor da obra.

Copyright © 2009 by MCT/INPE. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, microfilming, recording or otherwise, without written permission from the Publisher, with the exception of any material supplied specifically for the purpose of being entered and executed on a computer system, for exclusive use of the reader of the work.

Aprovado (a) pela Banca Examinadora
em cumprimento ao requisito exigido para
obtenção do Título de Mestre em
Computação Aplicada

Dr. Elbert Einstein Nehrer Macau



Presidente / INPE / São José dos Campos - SP

Dr. Reinaldo Roberto Rosa



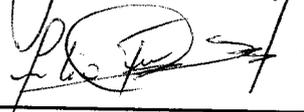
Orientador(a) / INPE / SJC Campos - SP

Dr. José Demisio Simões da Silva



Membro da Banca / INPE / SJC Campos - SP

Dr. Carlos Júlio Tierra Criollo



Convidado(a) / UFMG / Belo Horizonte - MG

Aluno (a): Juliana de Mattos Guerra Simões

São José dos Campos, 10 de dezembro de 2008

*“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar; é melhor
tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver ...”.*

Martin Luther King

A meus pais que sempre me incentivaram a estudar. Aos meus irmãos que sempre me apoiaram, mesmo nas muitas ausências. Aos meus sobrinhos, que amo tanto. E aos amigos que estiveram ao meu lado nos momentos mais difíceis da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a Deus por tudo o que sempre fez e faz por mim.

À FAPESP pelo apoio financeiro e ao INPE pela oportunidade de fazer parte do seleto corpo discente da Computação Aplicada.

Ao meu orientador Reinaldo Roberto Rosa, pelas idéias que pude explorar nesse trabalho e pela paciência comigo em momentos que precisei.

À minha orientadora Thais Russomano pela receptividade ao projeto e pelos dados de microgravidade.

Agradeço ao grupo de Engenharia Biomédica da UFMG pela partilha de conhecimentos, em especial ao professor Carlos Julio Tierra-Criollo e ao aluno André Paim Lemos.

A todos os envolvidos na busca por dados reais em condições de microgravidade, de astronautas e de vôos parabólicos, em especial, ao astronauta Marcos Pontes, Simon Evetts (ESA), Douglas Hamilton e Erika Wagner (NASA) e Décio Ceballos (AEB/INPE).

Agradeço o suporte computacional que recebi dos colegas Gustavo Zaniboni, Ramon Freitas, Adenilson de Carvalho e, especialmente ao meu amigo Murilo Dantas, que além do apoio técnico me incentivou em diversas ocasiões com nossas produtivas discussões.

Agradeço ainda, de forma especial, Yi Ling Liu e Peterson Taylor pelo apoio nas etapas finais do trabalho.

RESUMO

O principal objetivo desta pesquisa de mestrado consistiu no estudo e aplicação de metodologias matemáticas modernas para a análise de sinais cardíacos. O estudo compreendeu a análise de padrões de variabilidade dos (a) *eletrocardiogramas* (ECGs) e (b) seus respectivos intervalos-RR (ou *tacogramas*), ambos em condições normais e alteradas. Considerando ECGs obtidos pelo Centro de Microgravidade da PUCRS, os resultados provenientes das análises são discutidos no contexto de programas espaciais envolvendo estudos da fisiologia humana em condições de microgravidade. Com esse propósito, foram analisados, através de diferentes metodologias, padrões de variabilidade de ECGs sintéticos, gerados através do modelo proposto por McSharry, Clifford, Tarassenko e Smith, denominado aqui modelo "MCTS", bem como de ECGs reais. Os ECGs reais incluem: (i) batimentos cardíacos de pacientes obtidos em laboratórios clínicos (*Physionet Database*) e (ii) batimentos cardíacos simulados em condições de microgravidade (Laboratório de Microgravidade PUCRS). Os resultados sugerem a validação do modelo MCTS utilizado para gerar os ECGs sintéticos, uma vez que mostraram similaridades estruturais significativas entre os dados reais e os dados sintéticos (tanto para os padrões normais como para os alterados). Os resultados referentes à microgravidade simulada indicam que a condição de gravidade reduzida pode alterar a dinâmica do sistema cardíaco, resultando em ECGs com padrões de variabilidade classificados entre a normalidade e a patologia, com alterações na frequência e amplitude do ECG. Conclusivamente, discutimos no contexto da computação aplicada à análise de sinais cardíacos, o desempenho das metodologias utilizadas: (i) Espectro de potência, (ii) *Detrended Fluctuation Analysis (DFA)*, (iii) Técnicas por reconstrução da série (*Retrato de Fases por Diferenças Locais* e *Plotagem de Recorrência*) e (iv) Análise Espectral Gradiente.

FINE CHARACTERIZATION OF THE ECG VARIABILITY PATTERNS FOR MODELING VALIDATION AND MICROGRAVITY APPLICATIONS

ABSTRACT

The main objective of this master research is to study and apply modern mathematical methods for analysis of cardiac signals. The study address the analysis of (a) electrocardiograms (ECGs) variability patterns and (b) their respective RR intervals (or *tacograms*), both under normal and pathological conditions. Considering ECGs obtained from the Microgravity Laboratory of PUC-RS, the results from our analysis are discussed in the context of space programmes involving studies of human physiology under microgravity conditions. For this purpose we analyze, using different methods, variability patterns of simulated ECGs, using the MCTS model, as well real ECGs. The real ECGs include (i) heartbeat obtained from patients in clinical conditions (*Physionet Database*) and (ii) heartbeat obtained under microgravity simulated conditions (Microgravity Laboratory of PUC-RS). The results suggest the validation of the MCTS model used for generating the synthetic ECGs, once they shown considerable structural similarities between the real data and the synthetic data (for both healthy and pathological patterns). The results for simulated microgravity indicate that the reduced gravity condition can change the cardiac systems dynamics; resulting ECGs having patterns classified between normality and pathology, showing alterations in the ECG frequency and amplitude. Conclusively, we discuss, in the context of applied computing to cardiac signal analysis, the performance of each used method: (i) Power spectra, (ii) DFA, (iii) Time series reconstruction (*Phase Portrait from Local Differences* and *Recurrence Plot*) and (iv) Gradient spectral analysis.

SUMÁRIO

Pág.

LISTA DE FIGURAS.....	
LISTA DE TABELAS.....	
1 INTRODUÇÃO.....	23
1.1 Objetivos.....	23
1.2 Motivação.....	24
1.3 Microgravidade.....	27
1.4 Esboço geral	29
2 METODOLOGIA.....	31
2.1 Seleção e tratamento de dados do sistema cardíaco.....	31
2.1.1 Sistema cardíaco.....	31
2.1.2 Modelo MCTS.....	34
2.2 Aplicação das técnicas de análise.....	39
2.3 Interpretação dos resultados e conclusão.....	39
3 DADOS DO SISTEMA CARDÍACO.....	41
3.1 Dados reais (banco de dados)	41
3.2 Dados em microgravidade simulada.....	42
3.3 Dados sintéticos.....	45
3.4 Séries curtas.....	48
3.5 Tacogramas (intervalos-RR)	49
4 TÉCNICAS DE ANÁLISE.....	51
4.1 Espectro de Potência.....	51
4.2 DFA.....	53
4.3 Técnicas por reconstrução da série.....	56
4.3.1 Retrato de fases.....	56
4.3.2 Plotagem de recorrência.....	57
4.3.2.1 Análise de Quantificação de Recorrência.....	61

4.4	Análise de Espectro-Gradiente.....	63
4.4.1	- Escala máxima de coerencia	65
4.4.2	- Análise multirresolução por ondeletas.....	66
4.4.3	- Coeficiente de assimetria-gradiente	68
4.4.4	- Espectro-gradiente.....	69
5	RESULTADOS E INTERPRETAÇÕES.....	73
5.1	Espectro de Potência	73
5.2	DFA	76
5.3	Plotagem de recorrência e retrato de fases.....	84
5.3.1	RQA.....	95
5.4	Análise Espectral Gradiente.....	97
5.5	Avaliação das técnicas de análise.....	101
6	CONCLUSÕES.....	103
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
	GLOSSÁRIO.....	115
	APÊNDICE A – Análise Convencional da VFC.....	117
	APÊNDICE B – Atividade elétrica cardíaca.....	123
	APÊNDICE C - Vôos parabólicos e as consequências da microgravidade.....	128
	APÊNDICE D – Modelos para o batimento cardíaco.....	132

LISTA DE FIGURAS

1.1 – Evolução temporal de um ECG mostrando a relação entre número de pontos e a duração ECG.....	27
1.2 – Efeitos da microgravidade no corpo humano.....	28
1.3 – Distribuição de fluidos e pressão arterial durante pré-voô, microgravidade e pós vôo.....	29
2.1 – Típico sinal de ECG	32
2.2 – Intervalo-RR.....	33
2.3 – Potenciais de ação nas diferentes estruturas do coração.....	35
2.4 – Trajetória típica do modelo MCTS.....	37
3.1 – Exemplos de ECGs (normal e alterado)	42
3.2 – <i>Tilt table test</i>	43
3.3 – ECG x ângulo de inclinação no experimento Tilt Test.....	44
3.4 – Variação no intervalo-RR quando passa por -35°	45
3.5 – Exemplo de ECG sintético.....	46
3.6 – Exemplos de ECGs sintéticos gerados com variação de parâmetros.....	47
3.7 – Comparação entre ECG sintético (variado) e ECG real alterado.....	48
3.8 – Séries curtas de ECG com alinhamento de picos (2 picos)	49
3.9 – Séries curtas de ECG com alinhamento de picos (3 picos)	49
3.10 – Exemplo de Tacograma (Intervalo-RR)	50
4.1 – Esquema de obtenção da lei de potência para um ECG.....	53
4.2 – Exemplo da análise com Espectro de potência.....	53
4.3 – Esquema de obtenção da lei de potência do DFA para um ECG.....	55
4.4 – Procedimento para cálculo do DFA.....	56
4.5 – Exemplos de retratos de fase.....	57
4.6 – Esquema de obtenção do gráfico de recorrência para um ECG.....	59
4.7 – Exemplos de plotagem de recorrência.....	60
4.8 – Obtenção da escala de máxima coerência (GSA)	66
4.9 – Componentes da aproximação biortogonal.....	67
4.10 – Exemplo do cálculo de g_a^1 para um componente de aproximação de ECG normal (série curta)	69

4.11 – MRA e obtenção do Espectro-gradiente.....	70
4.12 – Esquema resumido de obtenção do Espectro-gradiente.....	71
5.1 – Leis de potência para os ECG estudados.....	73
5.2 – Variação dos valores de α para os ECGs estudados.....	75
5.3 – Variação dos valores de α para os intervalos-RR estudados.....	76
5.4 – Resultado do DFA para ECGs reais e sintéticos.....	77
5.5 – Histograma dos valores de α para ECGs reais e sintéticos.....	78
5.6 – Resultado do DFA para ECGs reais e em microgravidade simulada.....	79
5.7 – Histograma dos valores de α para ECGs reais e em microgravidade simulada.....	79
5.8 – Resultado do DFA para todos os grupos de ECGs (1024 pontos) estudados.....	80
5.9 – Histograma dos valores de α para todos os grupos de ECGs (1024 pontos) estudados.....	80
5.10 – Resultado do DFA aplicado em séries curtas de ECG (256 pontos)	81
5.11 – Histograma dos valores de α para séries curtas de ECG (256 pontos).....	82
5.12 – Variação dos valores de α , nos diferentes grupos, para os intervalos-RR.....	83
5.13 – Resultado do DFA para os intervalos-RR.....	83
5.14 – Histograma dos valores de α para os intervalos-RR.....	84
5.15 – Exemplos de plotagens de recorrência para os ECGs estudados.....	86
5.16 – Exemplos de retratos de fase para os ECGs estudados.....	87
5.17 – Exemplos de plotagens de recorrência para os intervalos-RR estudados.....	89
5.18 – Exemplos de retratos de fases para os intervalos-RR estudados.....	90
5.19 – Exemplos de plotagens de recorrência para séries curtas de ECGs estudados.....	91
5.20 – Exemplos de retratos de fase para séries curtas de ECGs estudados.....	92

5.21 – RQA dos ECGs estudados.....	95
5.22 – RQA dos intervalos-RR estudados.....	96
5.23 – Análise de espectros gradiente para os ECGs estudados (1024 pontos).....	97
5.24 – Variação de f_{eg} para os ECGs estudados (1024 pontos)	98
5.25 – Análise de espectros gradiente para as séries curtas de ECGs estudados (256 pontos).....	99
5.26 – Variação de f_{eg} para os ECGs estudados (256 pontos)	100
5.27 – Análise de espectros gradiente para os intervalos-RR estudados.....	100
5.28 – Variação de f_{eg} para os intervalos-RR estudados.....	101
5.29 – Exemplo do cálculo da intersecção máxima das barras de erro.....	101
A.1 – Análise espectral da VFC.....	117
A.2 – Exemplo da análise espectral para um intervalo-RR sintético.....	121
A.3– Exemplo da análise espectral para um intervalo-RR em microgravidade simulada.....	121
A.4 – Exemplo da análise espectral para um intervalo-RR normal.....	122
B.1 - Representação do potencial de ação.....	123
B.2 – Nodos SA, AV.....	124
B.3 – PA's cardíacos.....	125
B.4 – Transmissão do PA no coração.....	126
B.5 – Tecido excitatório condutor cardíaco.....	127
C.1 – Exemplo de ECG em transição de 1.8G a 0G.....	129
C.2 – Perfil de vôo parabólico.....	129
C.3 – ECG x gravidade.....	130
D.1 – PA gerado pelo modelo FHN.....	134
D.2 – PA gerado pelo modelo Van der Pol.....	135
D.3 – PA gerado pelo modelo HH.....	137
D.4 – PA gerado pelo modelo Beeler-Reuter.....	139
D.5 – PA gerado pelo modelo Luo-Rudy.....	140
D.6 – PA gerado pelo modelo Noble.....	141

LISTA DE TABELAS

2.1 – Parâmetros do modelo MCTS.....	37
3.1 – Protocolo do experimento <i>Tilt Test</i>	44
3.2 – Variação dos parâmetros do modelo MCTS.....	47
5.1 – Resultados do Espectro de potência para ECGs.....	75
5.2 – Resultados do DFA para ECGs.....	77
5.3 – Resultados do RQA para ECGs.....	96
5.4 – Escalas características usadas na técnica GSA.....	102
5.5 – Erros na classificação dos diferentes grupos de ECGs.....	102
5.6 – Erros na comparação entre os ECGs normais reais e sintéticos.....	105
A.1 – Variáveis da análise da VFC.....	119
A.2– Análise do domínio da frequência.....	119

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A computação aplicada à engenharia biomédica, no contexto da análise de sistemas fisiológicos e processamento de sinais biológicos, permite inúmeras possibilidades de procedimentos terapêuticos não invasivos, melhorando dessa forma, a capacidade de diagnóstico, especialmente na área cardiovascular. Este fato torna-se importante, à medida que as doenças cardíacas, em especial a fibrilação ventricular, tem sido uma das principais causas de morte nos países industrializados.

Além disso, no contexto espacial, um dos maiores desafios à permanência do homem durante longos períodos de tempo no espaço é o conhecimento ainda incipiente das consequências da ausência de gravidade sobre a fisiologia humana. Dessa forma, este projeto está inserido na pós-graduação do INPE, por envolver estudos de fisiologia em condições de microgravidade, sendo também de interesse da AEB¹.

1.1. Objetivos

Em linhas gerais, os principais objetivos deste trabalho são:

- Classificação de sinais cardíacos (Eletrocardiograma-ECG e tacogramas) com técnicas computacionais alternativas;
- Incluir a análise inédita de ECGs em condições de microgravidade;
- Validar um novo modelo para a simulação de ECGs sintéticos.

Para a classificação de sinais cardíacos foram considerados ECGs reais normais e alterados, sintéticos normais e alterados e ECGs em condições de

¹ Agência Espacial Brasileira criada em 1994.

microgravidade simulada. Essa classificação foi avaliada com diferentes técnicas de análise, apresentadas no capítulo 2 e descritas no capítulo 4. O estudo de ECGs em condições de microgravidade foi desenvolvido utilizando sinais de ECGs coletados durante um experimento de simulação de microgravidade, com o intuito de identificar possíveis alterações no sinal padrão devido a diminuição do efeito gravitacional. Além disso, esse trabalho tem ainda a preocupação de validar um novo modelo para a simulação de ECGs sintéticos, utilizando o modelo, aqui denominado MCTS, com o objetivo de simular ECGs em condições normais e investigar a possibilidade de simular condições alteradas, usualmente interpretadas como patologias (fibrilação atrial, por exemplo).

1.2. Motivação

O coração é uma bomba muscular altamente especializada, que possui contratilidade rítmica e auto-organizada. Seu bom funcionamento é essencial para a manutenção da homeostase² orgânica e dessa forma, para a saúde do indivíduo.

Existem diversos tipos de doenças cardíacas: cardiomiopatias, isquemias, etc., sendo que as principais estão relacionadas a arritmias cardíacas como fibrilação atrial, fibrilação ventricular e *flutter* ventricular.

A fibrilação ventricular, a mais letal das arritmias, é um tipo de alteração ventricular que, eletrocardiograficamente, se caracteriza por ondas de amplitudes irregulares e frequências variáveis (SBC/ECG, 2001).

Os eventos cardíacos que acontecem do início de um batimento até o começo do seguinte compõem o chamado ciclo cardíaco. Este ciclo é regulado pelo potencial de ação gerado espontaneamente e de forma rítmica pelo nodo

² Homeostase em sistemas abertos, seres vivos especialmente, é uma regulação interna em resposta ao ambiente externo de modo a manter uma condição estável, mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmico controlados por mecanismos de regulação inter-relacionados.

sinusal (SA)³. O ciclo cardíaco divide-se em dois momentos: um período de relaxamento, ou diástole, quando ocorre um influxo de sangue no coração; e outro de contração, ou sístole, durante o qual ocorre o efluxo de sangue do coração (Ver o detalhamento da atividade cardíaca no Apêndice A).

Os batimentos cardíacos normais variam segundo a respiração em resposta a fatores físicos, ambientais e psicológicos, entre outros, e são, em média, caracterizados pela variação circadiana⁴. Em indivíduos saudáveis, o papel do Sistema Nervoso Autônomo (SNA)⁵ no ajuste dos parâmetros hemodinâmicos de batimento a batimento é essencial para regular o funcionamento cardiovascular. Entretanto, o controle cardiovascular é uma reflexão direta da atividade autonômica. Isso pode ser usado como prova da modulação autonômica e como detector de um possível mau funcionamento autonômico e também no estudo de influências externas como a gravidade.

Sabe-se que a microgravidade causa mudanças na resposta adaptativa humana, principalmente com respeito ao sistema cardíaco. Entretanto, a análise das séries cardíacas em condições de microgravidade ainda carece de abordagens mais sofisticadas que envolvam tanto técnicas avançadas de análise de sinais como também elaboração de modelos teóricos que simulem a geração de sinais relacionados à dinâmica cardíaca em seus mais variados estados (Garcia, 2005).

O diagnóstico convencional do estado de saúde de um indivíduo ainda é feito de forma subjetiva pela avaliação do médico frente a alterações no padrão de normalidade previamente conhecido e através de medidas estatísticas dos sinais cardíacos. O estudo de diferentes técnicas de processamento de sinais para uma classificação adequada entre ECGs normais e alterados tem o intuito

³ O nodo sinusal, assim como o nodo atrioventricular, é uma estrutura do tecido excito-condutor, muito importante para o automatismo cardíaco.

⁴ Circadiana: cujo ciclo ou período é de cerca de 24 horas (diz-se de ritmo biológico, atividade, função, etc.)

⁵ SNA é a parte do Sistema Nervoso que está relacionada ao controle da vida vegetativa, ou seja, controla funções como a respiração, circulação do sangue, controle de temperatura e digestão.

de diminuir o tempo de atendimento ao paciente e fornecer um diagnóstico automatizado, com qualidade e rapidez, agilizando o atendimento.

Nesse contexto, para extrair informações clínicas úteis do ECG são necessárias técnicas de processamento de sinais confiáveis. Em geral, os algoritmos de processamento de sinais biomédicos são aplicados em grandes bancos de dados, como o da Physionet⁶. O desempenho dos algoritmos empregados pode variar utilizando-se diferentes parâmetros clínicos, como nível de ruído, frequência de amostragem e etc. Sinais artificiais realistas facilitam essa abordagem, justificando o estudo de um modelo para a geração de ECGs artificiais.

Tratando-se de dados biomédicos, ainda é interessante o uso de técnicas para diagnóstico que disponibilizem o resultado o quanto antes, uma vez que quanto mais rápido for o diagnóstico maior a chance de sobrevivência do paciente.

No caso do ECG, a rapidez no diagnóstico está relacionada com a eficiência de determinada técnica aplicada a poucos pontos, o que caracteriza a série curta. No caso de uma frequência fixa, uma série de curta duração é constituída por um número menor de medidas (Figura 1.1).

Além disso, quando o interesse é a análise de dados em condições de microgravidade, a análise de séries curtas também se torna importante, uma vez que grande parte dos experimentos de simulação de microgravidade (como os vôos parabólicos) só consegue fornecer poucos segundos (20-100s) em gravidade reduzida ou zero. Portanto, a principal motivação para este projeto, no contexto do INPE, surgiu com a possibilidade de analisar séries temporais inéditas de ECGs obtidos em condições de microgravidade.

⁶ Physionet – fonte de pesquisa para sinais fisiológicos complexos. Site que oferece acesso gratuito através da Web para bancos de dados de sinais fisiológicos e softwares de código aberto relacionados.

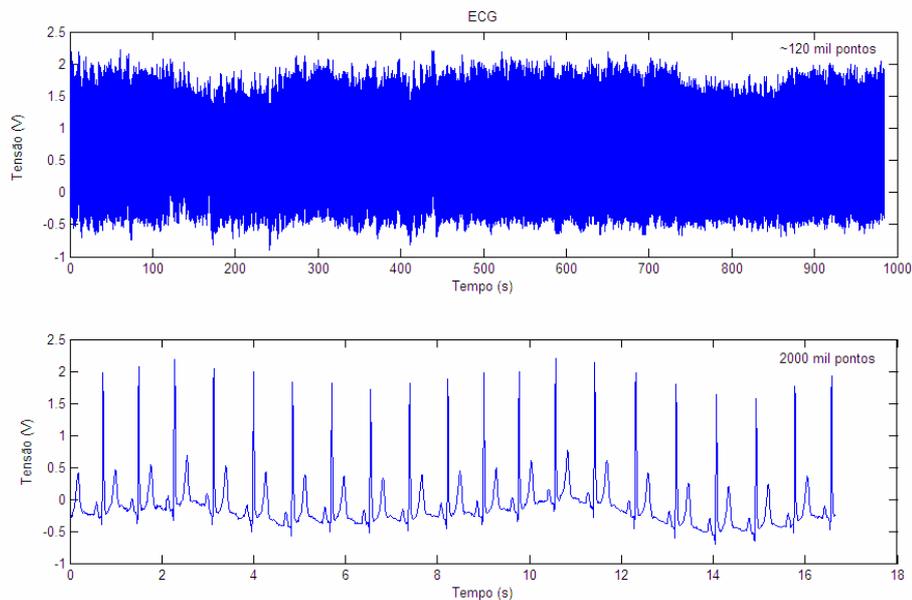


Figura 1.1 – Padrões de ECG real (frequência de amostragem 125 Hz) para uma amostra de longa duração (~17 min \approx 120.000 medidas) e curta duração (~17s \approx 2000 medidas)

1.3. Microgravidade

O corpo humano é uma complexa “máquina biológica” e, como todos os outros organismos, tem evoluído durante milhões de anos em presença de gravidade, de modo que a sua morfologia e fisiologia se desenvolveram no sentido de melhor adaptação possível a esta condição (Clément e Bukley, 2007).

Quando o corpo humano está sujeito às variações de gravidade (neste caso, a minimização de seu efeito) ocorrem alterações a curto, médio e longo prazo, em todo o organismo (Verheyden, 2007) (Figura 1.2).

A gravidade afeta de forma importante a distribuição de fluidos no corpo humano. A microgravidade⁷ induz um deslocamento ascendente do sangue proveniente dos membros inferiores e pelve para o tórax e cabeça, ocasionando um inchaço (edema) no rosto (*puffy face*) e fazendo com que as

⁷ Já em hipergravidade, um deslocamento de sangue para os membros inferiores induz a retirada do controle vagal, uma diminuição do intervalo-RR e da sensibilidade do baroreflexo.

pernas fiquem mais finas (*bird legs*). Isso realça o controle cardíaco vagal (parassimpático) levando a um aumento no intervalo-RR (Couckuyt, 2006; Verheyden, 2007).

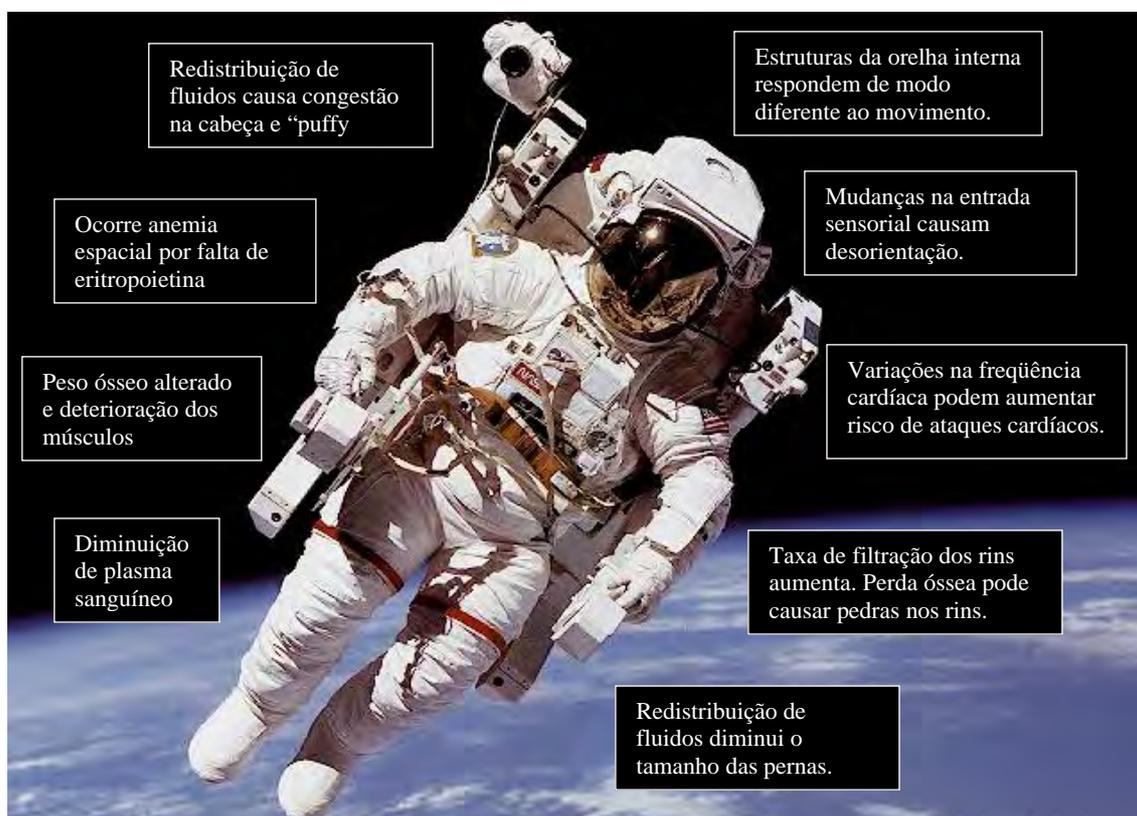


Figura 1.2– Efeitos da Microgravidade nos diferentes sistemas do corpo humano.

Fonte: Adaptado de Verheyden, (2007).

A Figura 1.3 mostra uma representação esquemática da distribuição esperada dos fluidos nos tecidos e da pressão sanguínea em microgravidade.

Devido ao número limitado de estudos que podem ser conduzidas em microgravidade no espaço, diversas simulações da microgravidade têm sido realizadas na Terra (Trappe, 2006). Existe também uma grande dificuldade na obtenção de dados de astronautas e de dados simulados através de vôos parabólicos pelas Agências Espaciais. Dessa forma, a simulação da microgravidade tem sido proposta com diferentes métodos e diferentes aproximações.

O teste de inclinação (*Tilt test*) tem sido usado frequentemente para estudar as mudanças no controle autonômico em resposta as inclinações da cabeça para baixo ou para cima. Outra abordagem para simular as condições espaciais é o Repouso no leito (*Bed rest*) com a cabeça inclinada em 6°. Outra analogia com a microgravidade é feita através da imersão em água com a cabeça para fora, conhecida como “imersão seca”, na qual a pele é isolada da água através de roupa específica (Russomano, 2008).

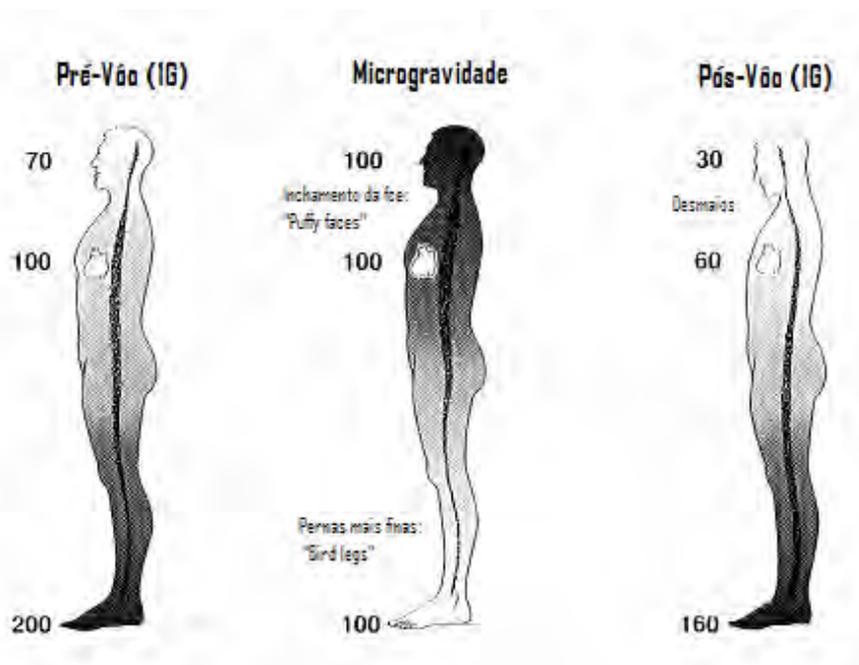


Figura 1.3 - Distribuições esperadas de fluidos nos tecidos e pressão arterial média na cabeça, coração e pés durante o pré-vôo, microgravidade e pós-vôo. Fonte: Verheyden (2007).

Para o desenvolvimento deste projeto de mestrado, foram consideradas séries temporais inéditas provenientes do Centro de Microgravidade da PUCRS, apresentadas no Capítulo 3.

1.4. Esboço geral

A metodologia utilizada na execução desse projeto de mestrado é descrita no capítulo 2. No capítulo 3 são apresentados os dados utilizados nesse estudo. Na seção 3.1 são apresentados os ECGs reais em condições cardíacas

normais e em condições alteradas (fibrilação ventricular e ataque cardíaco); os ECGs reais em condições de microgravidade simulada são mostrados na seção 3.2; na seção 3.3 os ECGs simulados (sintéticos normais e sintéticos alterados) são descritos; a seção 3.4 apresenta os ECGs compostos por poucos pontos (séries curtas com alinhamento de picos) e finalmente, os tacogramas (intervalos-RR) são mostrados na seção 3.5.

O capítulo 4 aborda as técnicas utilizadas para a análise dos sinais descritos no capítulo anterior. A seção 4.1 e 4.2 descrevem as técnicas de Espectro de potências e DFA, respectivamente, utilizadas para caracterizar as correlações nos sinais cardíacos. A seção 4.3 é dedicada às metodologias baseadas na reconstrução das séries temporais: Retrato de fases e Plotagem de recorrência. A Análise de Espectro-Gradiente é abordada na seção 4.4.

Todos os resultados são apresentados e interpretados no capítulo 5. E finalmente, o capítulo 6 encerra essa dissertação com as discussões, conclusões e trabalhos futuros.

CAPÍTULO 2

METODOLOGIA

Este capítulo descreve as etapas de execução mais importantes desse trabalho, dentre as quais destacamos 3 partes principais:

- Estudo, seleção e tratamento dos dados do sistema cardíaco, incluindo a escolha de um modelo adequado para a simulação de ECGs;
- Estudo e aplicação das técnicas de análise nas séries temporais selecionadas;
- Interpretação conjunta dos resultados nos diferentes contextos para síntese da pesquisa.

2.1 Estudo, seleção e tratamento de dados do sistema cardíaco

Os sinais cardíacos considerados para a análise foram: ECGs reais normais e alterados, sintéticos normais e alterados e ECGs em condições de microgravidade simulada. Foram consideradas tanto séries longas (da ordem de 10^4 pontos) como séries curtas (com 256 pontos) de ECGs, além dos respectivos tacogramas.

2.1.1 Sistema cardíaco

O ECG é uma das formas de registro da atividade elétrica do coração e reflete os eventos elétricos do conjunto de suas células. É uma técnica desenvolvida por Augustus Waller, em 1887 e aprimorada, com a descoberta do galvanômetro, por Johann Schweigger e Willem Einthoven em 1895.

O ciclo completo da batida do coração consiste em três fases. Na primeira fase, conhecida como Diástole, o sangue enche os átrios e cerca de 80% dos

ventrículos. Na segunda fase, chamada de Sístole ou Contração Atrial, os átrios contraem-se pela ativação do nodo SA e pressionam o restante do sangue para os ventrículos. Após uma fração de segundo ocorre a terceira fase do ciclo, denominada Sístole Ventricular, que é caracterizada pela contração dos ventrículos devido ao impulso elétrico do nodo atrioventricular (AV). Posteriormente, devido à diferença entre a pressão externa e a interna, as válvulas semilunares na saída dos ventrículos se abrem, permitindo assim, o fluxo sanguíneo do coração para a artéria pulmonar e para a aorta.

O ciclo engloba cinco “ondas”⁸ características que correspondem aos impulsos elétricos que ocorrem no coração (Fig. 2.1). A onda P representa o impulso elétrico que causa a contração dos átrios. O complexo QRS (formado por três ondas: Q, R e S) representa o impulso da contração dos ventrículos ou despolarização e a onda T corresponde à recuperação elétrica dos ventrículos quando estes voltam para repouso, a repolarização. Os átrios também têm esta recuperação, mas a onda é encoberta pelo complexo QRS dos ventrículos.

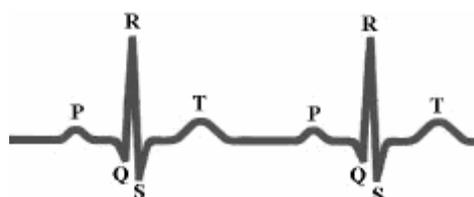


Figura 2.1 - Sinal de ECG típico

Fonte: Guyton (1998).

Este processo cardíaco produz campos eletromagnéticos, que se propagam pelo corpo como frentes de ondas até atingir a pele. Assim, com a colocação de eletrodos no tórax, podemos gravar as variações elétricas emitidas pelo sistema cardíaco. O registro dessas ondas pode ser feito numa tira de papel ou num monitor e é chamado de eletrocardiograma. No coração normal, um ciclo completo tem duração total pouco menor que 1 segundo (PILLA Jr, 1999).

⁸ O termo “onda” relacionado ao padrão estrutural do ECG corresponde a assinatura parcial das ondas de natureza físico-química que apresentam assinaturas nas oscilações do tecido cardíaco.

Num traçado cardiológico o movimento destas ondas representa informação essencial do estado de saúde do coração. Depois de uma disfunção do coração, como um ataque cardíaco, o ciclo cardíaco pode alterar-se e assim mostrar as lesões no coração provocadas pelo acontecimento anormal, de modo que o eletrocardiograma representa um precioso meio de diagnóstico do sistema cardíaco (Guyton, 1997).

No estudo do coração, fatores químicos, elétricos e mecânicos que influenciam o ECG estão intimamente relacionados. Assim, a análise do ECG trata-se de uma caracterização do estado clínico cardíaco em todos os seus aspectos: dimensões físicas, deficiências eletrolíticas (estado nutricional) e existência ou não de disfunções anatômicas ou fisiológicas. Dessa forma, o traçado eletrocardiográfico é uma informação clínica essencial no monitoramento dos estados normais da função cardíaca (Gomes, 2002).

A análise de sinais de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é importante quando se estuda o sistema nervoso autônomo, pois contribui na avaliação do equilíbrio entre as influências simpáticas e parassimpáticas no ritmo cardíaco. A VFC é caracterizada pela variação dos intervalos-RR, ou seja, o intervalo entre duas ondas R consecutivas (Figura 2.2). A análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca é geralmente usada para estimar o efeito da modulação simpática e parassimpática nos intervalos-RR (Carvalho, 2002).

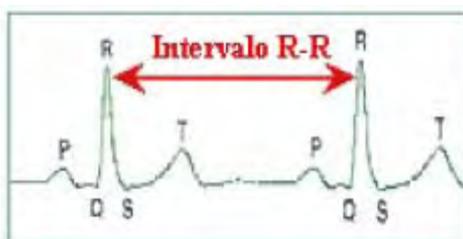


Figura 2.2 – Intervalo-RR

Fonte: Carvalho, 2002.

A atividade dos nervos simpáticos excita o coração, constringindo os vasos sanguíneos, diminuindo a mobilidade gastrointestinal e constringindo os

esfíncteres; os nervos parassimpáticos (vagais) induzem respostas opostas; em especial, a atividade eferente⁹ do nervo vago diminui a frequência cardíaca (Seps, 2001).

Fatores psicológicos, como estresse, medo e outros estados emocionais, têm influência sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Também influenciam a VFC fatores ambientais como luz, temperatura e pressões atmosféricas. O papel do sistema nervoso autônomo é o controle da frequência cardíaca em diferentes condições, inclusive sob influência da gravidade (Rassi, 2005; Pumpri, 2002).

Usualmente, o estudo dos sinais provenientes do sistema cardíaco é feito pela análise convencional (estatística) dos intervalos-RR (Task Force, 1996). Este trabalho, no entanto, tem o foco no estudo nas séries temporais de ECGs completas, além do estudo dos tacogramas.

Os ECGs reais utilizados são provenientes do Banco de dados de MIT, como melhor detalhado no capítulo 3.1. Foram selecionados 3 bancos de dados, sendo um referente a condição de normalidade, utilizado como padrão de normalidade, e os outros 2 referentes a dados alterados (patologias). Estes bancos de dados foram escolhidos por tratar de alterações significativas nos ECGs, que frequentemente conduzem à morte.

Para a geração dos tacogramas, a partir da extração dos intervalos-RR, foi utilizado um algoritmo de detecção de picos desenvolvido pela Universidade de Brasília, como mostrado no capítulo 3.5.

2.1.2 Modelo Dinâmico MCTS

O modelo MCTS (McSharry, Clifford, Tarassenko e Smith) (McSharry, 2003), é uma nova abordagem para modelagem da atividade cardíaca. Este modelo, baseado em três equações diferenciais ordinárias acopladas, é capaz de gerar

⁹ Eferente - Que conduz para fora de um órgão (nesse caso, do SNC) ou do centro para a periferia.

sinais de ECG sintéticos com boa aproximação. Ao contrário dos modelos mais conhecidos, apresentados no Apêndice C, o modelo MCTS simula a propagação do impulso elétrico em todo o coração, integrando todas as ondas responsáveis pela atividade elétrica cardíaca (P, Q, R, S e T) (Figura 2.3). Nos modelos usuais é simulada apenas a atividade elétrica dos ventrículos resultando no padrão do potencial de ação ventricular.

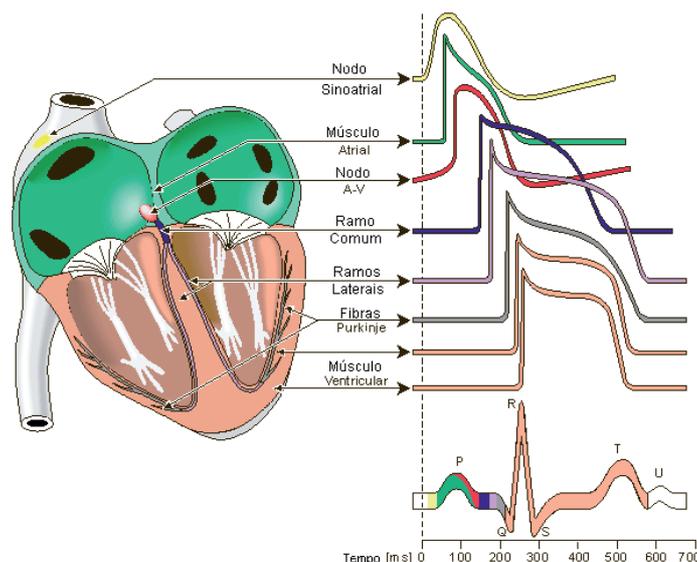


Figura 2.3 - Diagrama dos diferentes potenciais de ação das várias células cardíacas.

Fonte: Garcia (2005)

O modelo MCTS gera uma trajetória no espaço de fases em 3D com as coordenadas (x, y, V) , como mostra a Figura 2.4. A quase-periodicidade do ECG é refletida no movimento da trajetória em torno de ciclo limite atrativo de raio unitário no plano (x, y) . Cada volta neste círculo corresponde a um batimento ou a um intervalo-RR. O movimento no plano (x, y) corresponde a atividade isoelétrica. A variável V do sistema tridimensional, que descreve o potencial elétrico, descrito por 2.1, permite um ECG sintético com morfologia PQRST realista.

A variação entre batimentos no ECG é reproduzida usando o movimento da trajetória na direção V . As ondas características do ECG: P, Q, R, S, T, são descritas por eventos correspondentes a atratores/repulsores positivos e negativos na direção V . Se a trajetória se aproxima de um desses eventos ela

se desloca para cima ou para baixo em relação ao ciclo limite, a medida que ela se afasta, retorna para o ciclo limite.

As equações do movimento dinâmico são descritas pela Equação 2.1:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \alpha x - \omega y \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha y + \omega x \\ \frac{dV}{dt} &= - \sum_{i \in P, Q, R, S, T} a_i \Delta \theta_i \exp\left(\frac{-\Delta \theta_i^2}{2b_i^2}\right) - (V - V_0)\end{aligned}\tag{2.1}$$

onde $\alpha = 1 - \sqrt{x^2 + y^2}$, $\Delta \theta_i = (\theta - \theta_i) \bmod 2\pi$, $\theta = a \tan 2(y, x)$, ω é a velocidade angular da trajetória em torno do ciclo limite, $V_0(t) = A \sin(2\pi f_2 t)$, na qual f_2 é a frequência respiratória, a_i é a posição das ondas em V e b_i é a amplitude gaussiana das ondas.

Este modelo utiliza inspeção visual de um ECG real para assimilar parâmetros e variáveis como os ângulos (θ_i), tempo, a_i e b_i . Estes tempos e ângulos (θ_P , θ_Q , θ_R , θ_S , θ_T) são relativos à posição dos picos R. Além disso, as frequências utilizadas no modelo também são estimativas das frequências presentes no batimento real.

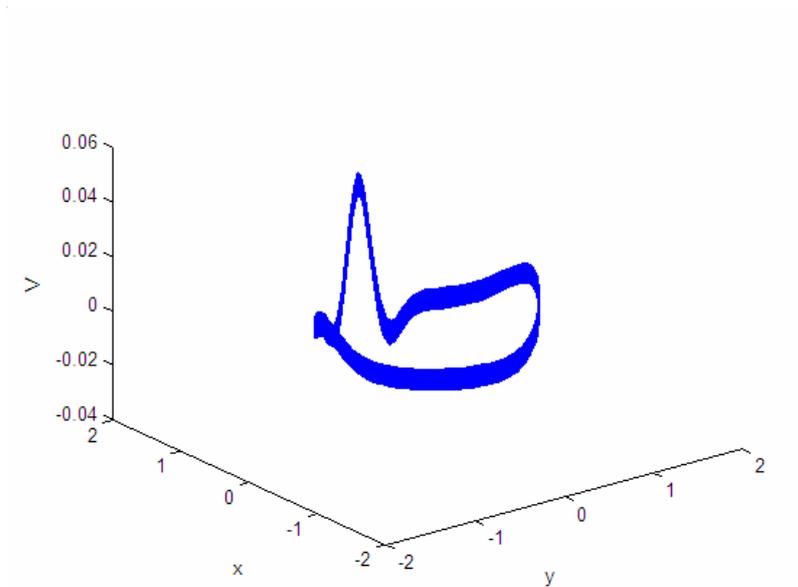


Figura 2.4 - Trajetória típica gerada pelo modelo MCTS no espaço 3D dado por (x, y, V) .

Os valores de parâmetros utilizados para a implementação do modelo, conforme proposto por McSharry (McSharry, 2003) estão dispostos na Tabela 2.1:

Tabela 2.1: Parâmetros do modelo MCTS

Índice (i)	P	Q	R	S	T
Tempo (s)	-0.2	-0.05	0	0.05	0.3
θ_i (rad)	$-\pi/3$	$-\pi/12$	0	$\pi/12$	$\pi/2$
a_i	1.2	-5.0	30.0	-7.5	0.75
b_i	0.25	0.1	0.1	0.1	0.4

Nesse modelo, as características de um período do ciclo limite é igual ao intervalo-RR do ECG. Variações no comprimento dos intervalos-RR podem ser incorporadas variando-se a velocidade angular. O efeito tanto das ondas ASR¹⁰

¹⁰ Arritmia Sinusal Respiratória é o nome dado às oscilações nos gráficos dos intervalos-RR, devido à atividade parassimpática síncrona com o ciclo respiratório.

como das ondas de Mayer¹¹ no espectro de potência dos intervalos-RR são incorporados gerando intervalos-RR com espectro de potência bimodal através da soma de duas distribuições gaussianas (McSharry, 2003).

Os dados sintéticos utilizados nesse trabalho foram gerados através do modelo MCTS, a partir da adaptação de um algoritmo disponibilizado no site da *Physionet*, descrito no capítulo 3.3.

Os ECGs sintéticos normais foram gerados utilizando os parâmetros propostos por McSharry (McSharry, 2003).

Na tentativa de simular ECGs alterados foram modificados parâmetros relacionados aos aspectos “geométricos” do modelo, como posição das ondas em V (a_i) e amplitude gaussiana das ondas (b_i), além dos parâmetros: *flo* (taxa das ondas de Mayer), *fhi* (taxa das ondas ASR), *flost* (desvio padrão da taxa das ondas de Mayer), *fhistd* (desvio padrão da taxa das ondas ASR) e *lfhfratio* (taxa AF/BF). Tais alterações são mostradas no capítulo 3.3.

Os ECGs em condições de microgravidade foram adquiridos junto ao Centro de Microgravidade da PUCRS, onde são realizados experimentos de simulação de microgravidade em Terra (*Tilt Test*). Foram consideradas 2 séries com 4096 pontos de cada um dos 5 pacientes participantes do experimento, sendo ambas selecionadas no ângulo de -35° (Ver capítulo 3.2).

Foram escolhidas 15 séries de cada tipo estudado, sendo que este número foi determinado pelo menor número de séries disponíveis nos bancos de dados. De cada série foram selecionados os primeiros 4096 pontos. Todas as séries foram normalizadas entre 0 e 1, utilizando o máximo valor absoluto.

¹¹ Ondas de Mayer estão presentes no sinal de pressão sanguínea; podem ocorrer devido a regulação de parte do sistema nervoso central, relacionado ao controle da pressão arterial, mais especificamente, denominada de baroreflexo.

2.2 Estudo e aplicação das técnicas de análise

Após a seleção e o tratamento dos diferentes tipos de séries temporais relacionadas ao sistema cardíaco escolhidas, foi realizada a segunda etapa do trabalho, que consistiu no estudo e aplicação das técnicas de análise.

Para a classificação das correlações dos ECGs foram escolhidas as técnicas Espectro de potência e DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*)¹². Foi realizado o estudo com leis de potências, por ser um tipo de análise clássica para séries temporais. A técnica DFA foi utilizada com o intuito de obter leis de potência mais refinadas dos ECGs.

Foi realizada outra abordagem de análise utilizando a caracterização não-linear das séries via Retrato de fases e Plotagem de recorrência. Foi utilizada também a Análise Quantificação de Recorrência, a fim de se extrair medidas dos gráficos de recorrência.

Além disso, foi utilizada uma nova metodologia, denominada Análise Espectral Gradiente (Murilo, 2008). Nessa abordagem, foi considerada a classificação das assimetrias presentes nos dados nas diferentes escalas que compõem o sinal original via Espectro-gradiente, com o intuito de realizar uma boa caracterização também para as séries curtas.

2.3 Interpretação dos resultados e conclusão

Os resultados de classificação dos diferentes grupos de ECGs e de validação do modelo para geração de ECGs sintéticos foram interpretados e avaliados, posteriormente.

Para a avaliação do desempenho das diferentes técnicas em relação a classificação dos dados foi considerada a intersecção máxima das barras de erro em relação a escala máxima do gráfico. Para avaliação do desempenho

¹² *Detrended Fluctuation Analysis* ou Análise da flutuação destendenciada, método introduzido por Peng *et al* 1994, tem sido utilizada na detecção de correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias (Krishnam, 2005).

das técnicas em relação à validação do modelo, foi considerado o máximo desvio do valor esperado, entre as medidas para ECGs normais reais e sintéticos.

CAPÍTULO 3

DADOS DO SISTEMA CARDÍACO

Neste capítulo os dados considerados para análise são apresentados, bem como os procedimentos empregados para a obtenção desses dados e exemplos de cada caso considerado.

Nesse projeto consideramos quatro tipos de padrões de ECGs e seus respectivos tacogramas¹³: real normal, real alterado (fibrilação ventricular e ataque cardíaco), microgravidade simulada e sintético (normal e alterado). Foram selecionadas e analisadas 15 séries representando cada um dos padrões de ECG descritos acima.

3.1. Dados reais (Banco de dados)

Os sinais reais de ECG, em condições normais de gravidade, foram obtidos através do banco de dados do MIT (Physionet, 2007), que disponibiliza tanto dados de pacientes normais (saudáveis) como de pacientes com patologias (fibrilação ventricular, taquicardia, etc.).

Os dados normais foram adquiridos no *MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database (NSR)*. Os indivíduos dessa base de dados são considerados normais, pois não possuem nenhuma arritmia significativa.

Os dados de ECG alterados foram coletados de dois bancos de dados diferentes: *MIT-BIH Malignant Ventricular Ectopy Database (MVE)*, de indivíduos que apresentaram episódios de taquicardia ventricular sustentada, *flutter* ventricular e fibrilação ventricular e *Sudden Cardiac Death Holter Database (SD)*, uma base de dados proveniente da *MVE Database*, porém

¹³ Tacograma é uma forma de visualização dos intervalos-RR, utilizado na análise da VFC. É uma poderosa ferramenta para a identificação e verificação dos diversos padrões de arritmias cardíacas.

somente com os episódios de morte súbita. Por motivos de diferenciação, neste trabalho, os dados do primeiro banco foram considerados como de fibrilação ventricular e do segundo banco de dados como ataque cardíaco. A Figura 3.1 mostra exemplos para dois tipos de sinais: normal e com fibrilação ventricular.

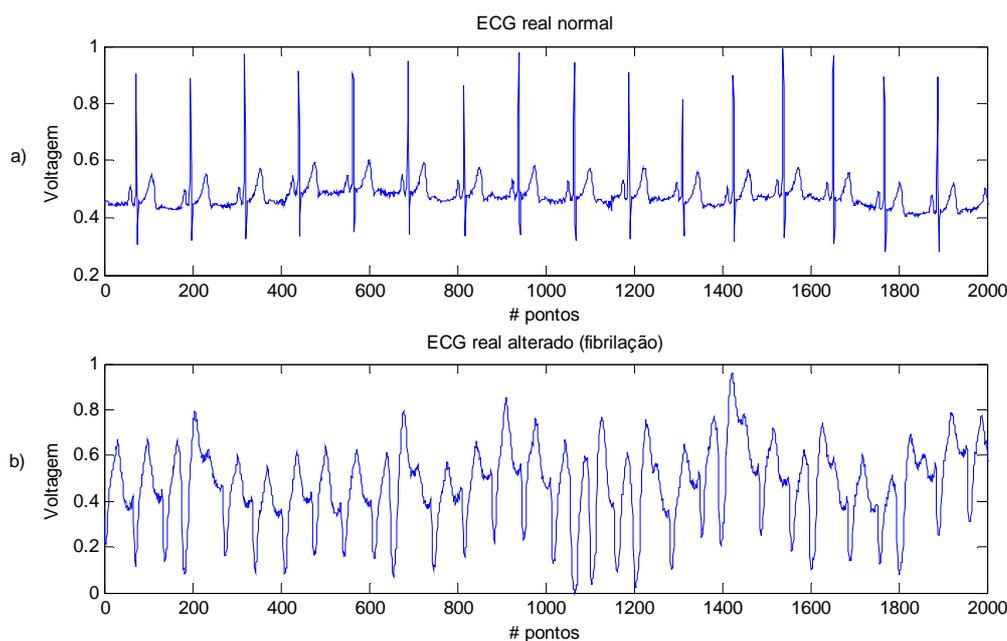


Figura 3.1 – Exemplo de ECG reais (a) padrão normal e (b) padrão alterado (fibrilação ventricular).

3.2. Dados em microgravidade simulada

Os dados, em condições de microgravidade, foram obtidos através de experimentos de variação da gravidade em Terra, realizados pelo Centro de Microgravidade da PUCRS (Russomano, 2008), seguindo o protocolo *do Tilt test*, mostrado na Tabela 3.1. Esses experimentos foram submetidos e aprovados pelos Comitê de ética e Comitê científico da PUCRS.

O paciente é submetido ao teste de inclinação utilizando uma cama de inversão postural. Os dados são coletados em dois canais (data Q), sendo um o ECG e

o outro o ângulo da *Tilt table*, de maneira que é possível identificar as posições corporais.

A cama de inversão postural ou "Tilt Table" (Figura 3.2) é um equipamento utilizado no procedimento "Head-down tilt (HDT)", que gera inclinações negativas, na qual a cabeça fica abaixo do nível dos pés. A natureza desse equipamento permite simular o ambiente de microgravidade pela redistribuição de fluidos corporais, aumentando a pressão sanguínea nas regiões superiores do corpo. A inclinação faz os líquidos deslocarem da parte inferior do corpo para a parte superior, assim como acontece em microgravidade. Se isso for feito durante um longo período, os ossos e os músculos, que estarão em repouso, poderão se deteriorar ou atrofiar, como acontecem com os astronautas na microgravidade.

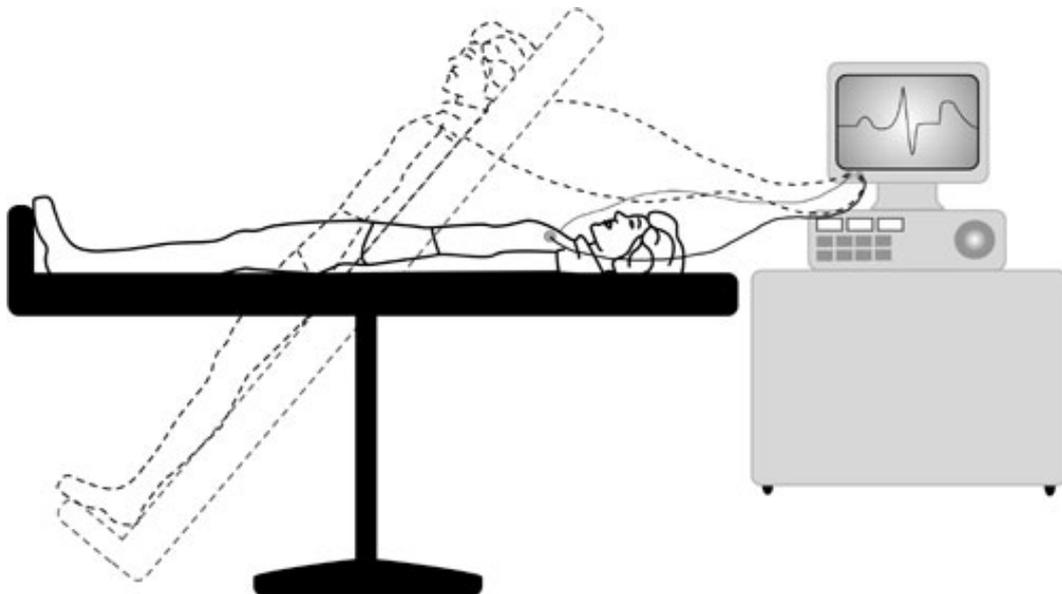


Figura 3.2: *The tilt table test*

Tabela 3.1 Protocolo do *Tilt Test*

Posição	Tempo
Posição supina (0°)	2 min
+67°	2 min
-35°	2 min μg
Posição supina (0°)	2 min
15min intervalo	15min intervalo
Posição supina (0°)	2 min
-35 °	2 min μg
+67°	2 min
Posição supina (0°)	2 min

Neste caso, a microgravidade simulada é atingida nas variações no ângulo de -35° como se pode ver na figura 3.3.

A Figura 3.4 mostra um exemplo de um ECG registrado com variações de inclinação postural (*Tilt test*) onde a influência da simulação da microgravidade aparece na alteração da frequência cardíaca.

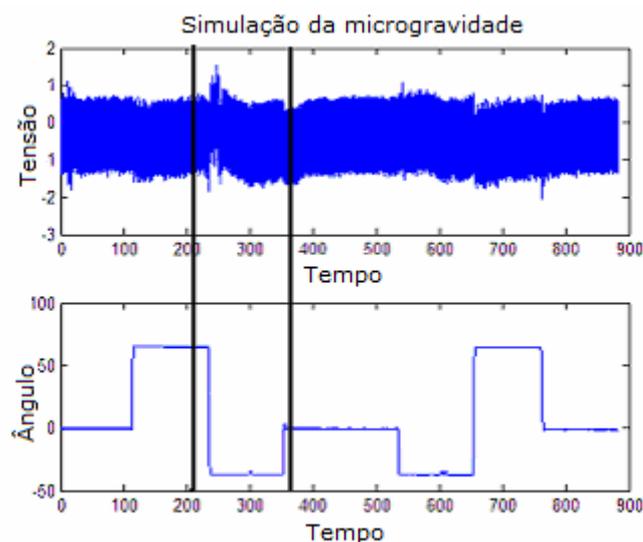


Figura 3.3 – Evolução temporal do ECG e do ângulo de inclinação, mostrando uma clara alteração no ECG quando o ângulo -35° é atingido.



Figura 3.4 – Exemplo de ECG submetido a alterações na inclinação postural durante o experimento de simulação da microgravidade: (a) 0° , (b) 67° , (c) -35° , (d) 0° , (e) -35° , (f) 67° e (g) 0° . São visíveis alterações na distância entre os picos R (frequência cardíaca).

3.3. Dados Sintéticos

As séries de ECGs sintéticas foram geradas utilizando-se o modelo dinâmico MCTS, a partir de um software livre disponibilizado na Physionet (<http://physionet.org/physiotools/ECGsyn/>), com o nome de ECGsyn¹⁴.

A Figura 3.5 mostra um exemplo de um ECG sintético gerado pelo modelo MCTS, note a presença das ondas características do ECG.

¹⁴ Neste programa as equações do modelo MCTS (Equação 1.1) são resolvidas utilizando os parâmetros descritos na tabela 1.1, conforme foi proposto por McSharry (McSharry, 2003). Algumas outras variáveis podem ser ajustadas dependendo das características do sinal que se deseja simular, como frequência de amostragem, número de batimentos cardíacos, frequência cardíaca média, desvio padrão da frequência cardíaca, taxa de alta/baixa frequência e ruído adicional uniformemente distribuído.

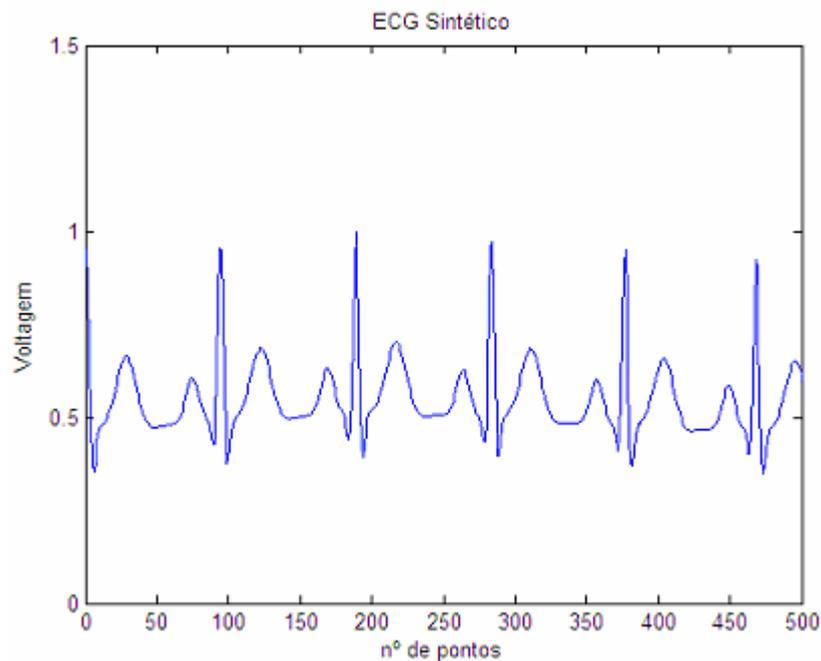


Figura 3.5 – Exemplo de ECG sintético gerado a partir do Modelo dinâmico MCTS

Como esse modelo simula o ECG a partir de características morfológicas desse sinal, a simulação de patologias, como a fibrilação ventricular é obtida através da alteração dos parâmetros “geométricos” do modelo, como posição das ondas em V (a_i) e amplitude gaussiana das ondas (b_i), obtendo, dessa forma, uma boa aproximação dos ECGs alterados (Figuras 3.6 e 3.7). Outras características também foram alteradas, como taxa AF/BF, taxas das ondas de Mayer e ASR e seus desvios padrão respectivos.

Com essas alterações (Tabela 3.2), foram gerados sinais com três tipos de padrões principais presentes nos ECGs alterados, como mostrado na Figura 3.6.

Na Figura 3.7 podemos verificar a presença das características desses sinais sintéticos gerados pelo modelo MCTS, também nos sinais reais alterados.

Tabela 3.2 Variação dos parâmetros do modelo MCTS

Séries	a_i	b_i	flo	Fhi	flost	fhistd	lfhfratio
Série1	1.2 -6 0 -10 1	0.25 0.08 1 0.08 0.5	0.1	0.25	0.01	0.01	0.5
Série2	3 -4 -30 -7.5 0.8	0.3 0.2 0.3 0.1 0.5	0.1	0.25	0.01	0.01	0.5
Série3	0.2 -7 30 -8 3	0.1 0.1 0.2 0.1 0.7	0.1	0.25	0.01	0.01	0.5
Série4	1.2 -5 30 -7.5 0.75	0.25 0.1 0.1 0.1 0.4	0.1	0.25	0.01	0.01	0.5
Série5	0.2 -7 30 -8 3	0.1 0.1 0.2 0.1 0.7	0.5	0.25	0.01	0.01	0.5
Série6	1.2 -6 0 -10 1	0.25 0.08 1 0.08 0.5	0.1	0.25	0.01	0.01	0.5
Série7	3 -4 -30 -7.5 0.8	0.3 0.2 0.3 0.1 0.5	0.1	0.5	0.01	0.01	0.5
Série8	1.2 -5 30 -7.5 0.75	0.25 0.1 0.1 0.1 0.4	0.1	0.5	0.01	0.01	0.8
Série9	1.2 -6 0 -10 1	0.25 0.08 1 0.08 0.5	1	0.25	0.01	0.01	0.5
Série10	3 -4 -30 -7.5 0.8	0.3 0.2 0.3 0.1 0.5	0.1	1	0.01	0.01	0.5
Série11	0.2 -7 30 -8 3	0.1 0.1 0.2 0.1 0.7	1.5	0.5	0.01	0.01	0.5
Série12	1.2 -5 30 -7.5 0.75	0.25 0.1 0.1 0.1 0.4	0.5	1.5	0.01	0.01	0.8
Série13	3 -4 -30 -7.5 0.8	0.3 0.2 0.3 0.1 0.5	0.1	0.25	0.5	0.01	0.5
Série14	0.2 -7 30 -8 3	0.1 0.1 0.2 0.1 0.7	0.1	0.25	0.01	0.5	0.5
Série15	1.2 -5 30 -7.5 0.75	0.25 0.1 0.1 0.1 0.4	0.1	0.25	0.01	0.01	0.8

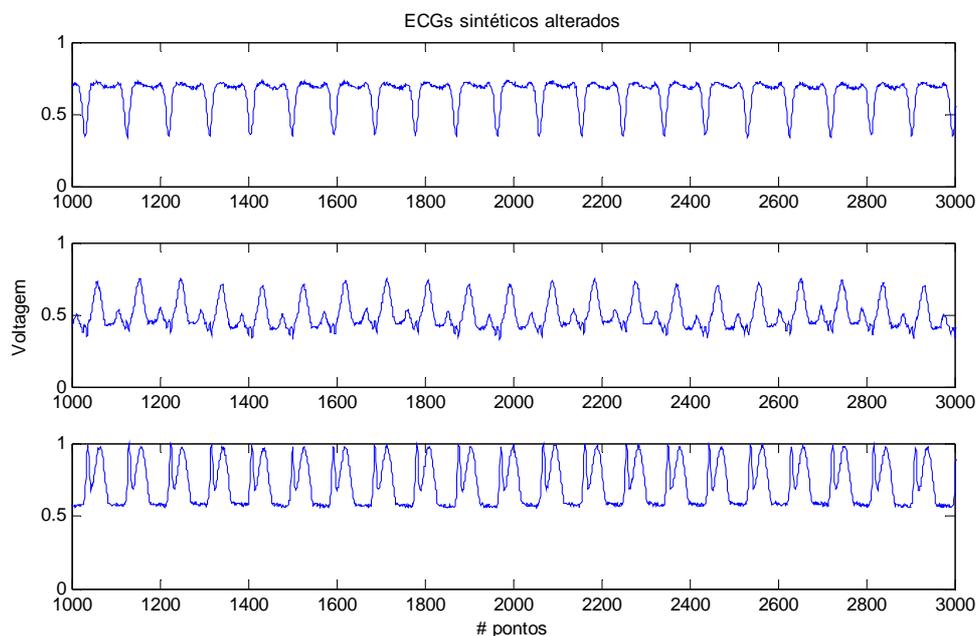


Figura 3.6 – Exemplo de três ECGs sintéticos gerados a partir de variações no Modelo dinâmico MCTS simulando patologias.

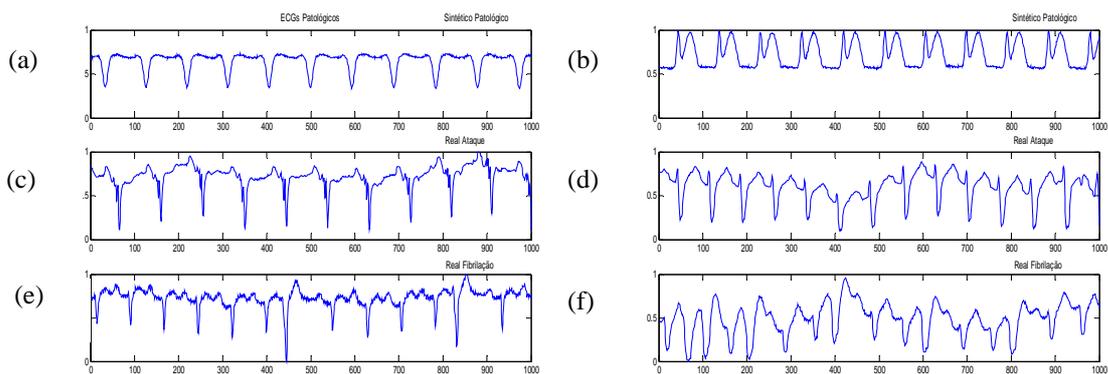


Figura 3.7 – Exemplos da comparação entre 2 ECGs sintéticos simulados com variação de parâmetros (a) e (b) e ECGs reais alterados: (c), (d), (e) e (f).

No capítulo de resultados, os sinais sintéticos normais foram denominados sintético1 (sint1) e o grupo de sinais sintéticos alterados foi denominado sintético2 (sint2) para melhor visualização das legendas das figuras.

3.4. Séries curtas

As séries curtas utilizadas nesse trabalho foram selecionadas de forma a representar o padrão característico principal do ECG. A abordagem utilizada foi o alinhamento de picos, de forma que seja possível caracterizar o padrão de variabilidade presente nos diferentes tipos de ECGs estudados.

Considerando o critério de seleção de 2 ou 3 picos, com o primeiro alinhado (Figuras 3.8 e 3.9), a variação do número de picos nos padrões curtos deve-se a dependência da frequência do ECG específico, ou seja, para um ECG em que a frequência cardíaca é maior em 256 pontos, haverá mais picos que um outro ECG com menor frequência cardíaca, nos mesmos 256 pontos.

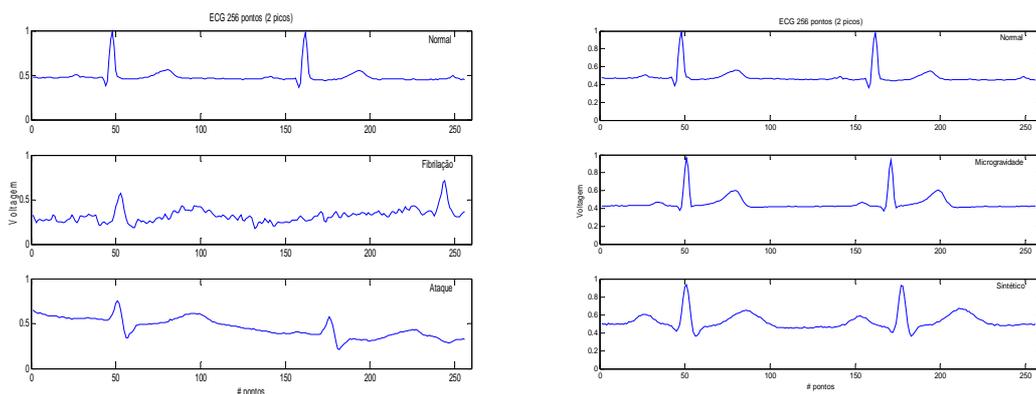


Figura 3.8 – Séries curtas de ECG com alinhamento de picos (2 picos)

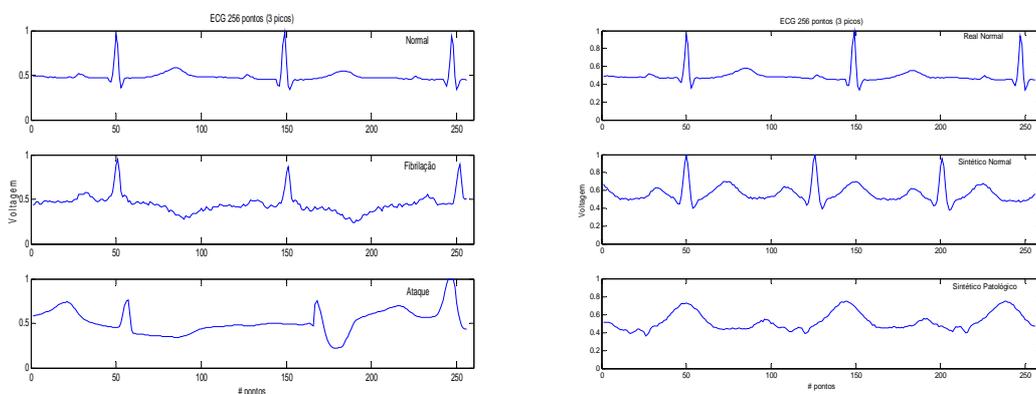


Figura 3.9 – Séries curtas de ECG com alinhamento de picos (3 picos)

3.5. Intervalos-RR (tacogramas)

Os tacogramas (Figura 3.10) foram obtidos por meio da extração dos intervalos-RR a partir do eletrocardiograma, utilizando-se um algoritmo de detecção de picos (em *Matlab*) desenvolvido pelo grupo de processamento digital de sinais da Universidade de Brasília (ECGLab) (<http://www.ene.unb.br/~joaoluiz>).

Note que, a obtenção de tacogramas depende diretamente do tamanho das séries. Isto é, a robustez estatística de um tacograma só está garantida quando obtido a partir de um ECG longo composto por muitos intervalos RR (da ordem de milhares).

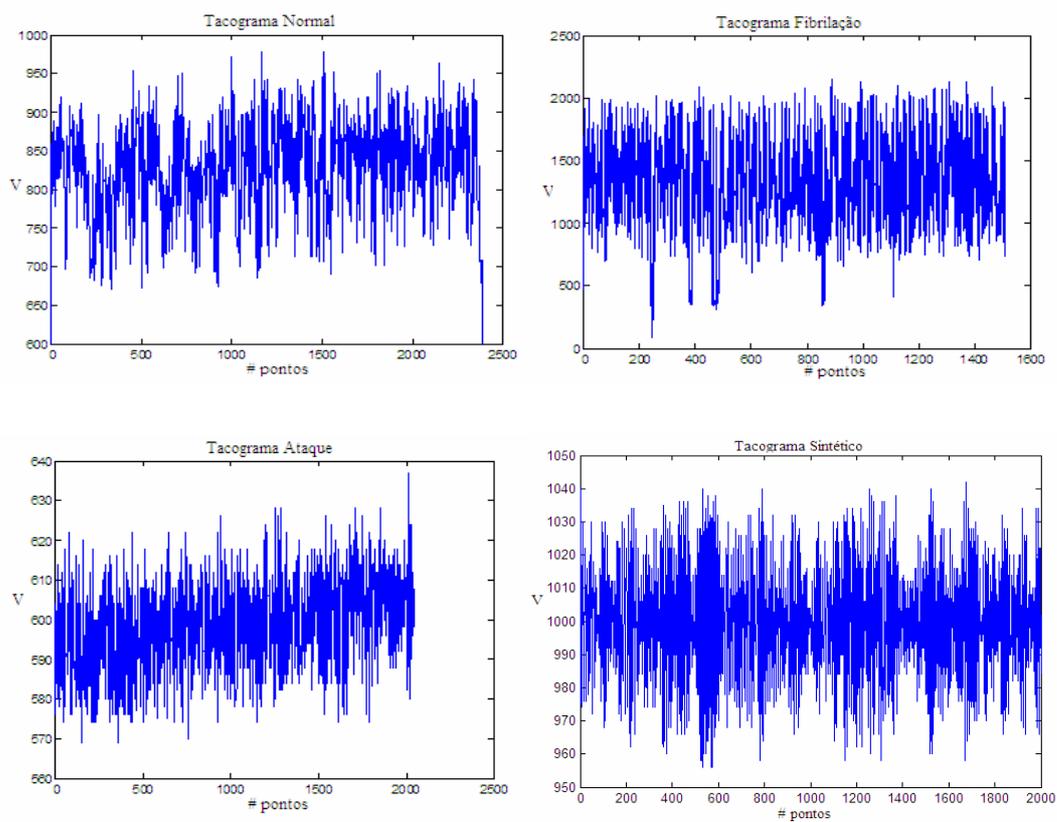


Figura 3.10 – Exemplo de tacogramas (intervalos-RR) dos ECGs: real normal, real fibrilação, real ataque e sintético

Uma vez que os dados foram selecionados e tratados, no próximo capítulo, as técnicas computacionais utilizadas para a análise dos padrões de variabilidade dos sinais cardíacos são apresentadas.

CAPÍTULO 4

TÉCNICAS PARA ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS

Este capítulo descreve as técnicas escolhidas para a análise dos sinais cardíacos, descrevendo suas principais características e mostrando exemplos de aplicação no contexto do sistema cardíaco.

Para o tratamento analítico das séries temporais constituídas por sinais cardíacos (ECG e Tacograma), foram utilizadas as seguintes abordagens principais:

- Classificação das correlações dos ECGs através de Leis de potência e DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*)¹⁵.
- Caracterização não-linear via Retrato de fases e Plotagem de recorrência.
- Classificação das assimetrias presentes nos dados nas diferentes escalas que compõem o sinal original via Espectro-gradiente.

Para o caso específico dos tacogramas, metodologias estatísticas usuais foram também aplicadas. Como o foco desse trabalho é o estudo dos ECGs completos, os resultados desta análise são apresentados no Apêndice A.

4.1. Espectro de Potência

Uma das propriedades marcantes de séries temporais relacionadas a processos não-lineares é a presença de leis de escala, usualmente caracterizadas a partir do espectro de potência do sinal. Estas são observadas

¹⁵ *Detrended Fluctuation Analysis* ou Análise da flutuação destendenciada, método introduzido por Peng *et al* 1994, tem sido utilizada na detecção de correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias (Krishnam, 2005).

em diversos contextos, pertencentes desde a biologia até o comportamento de bolsas de valores.

Séries temporais compostas por muitos pontos (limite mínimo contendo N pontos, tal que $N \approx 10^4$), podem ser classificadas por seu padrão de variabilidade através da lei de potência que surge com o melhor ajuste da curva ao espectro de potências da série. O espectro de potências é composto pela potência (energia por unidade de tempo) contida em diferentes escalas de frequências ("bins"). A maneira mais comum de obter o espectro de potências é através de uma transformada discreta de Fourier aplicada à série temporal, conforme mostrado no esquema da figura 4.1 (Gleria, 2004).

O cálculo da transformada discreta de Fourier pode ser feito com rapidez através do uso do algoritmo conhecido como FFT (*Fast Fourier Transform*) (Brillinger, 2001).

O Espectro de potência $S(f)$ para uma série temporal discreta $V(t)$ é definido por:

$$S(f) = |V(f)|^2 \quad (4.1)$$

em que,
$$V(f) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{n=1}^N V(t) \exp\left[i \frac{2\pi n f}{N}\right], \quad f = 1, K, N.$$

O espectro de potência indica a existência de escalas de auto-correlação que são necessárias para se construir o padrão de variabilidade observado na série. Esse padrão reflete a assinatura de uma dinâmica intrínseca ao sistema ao qual a série medida está relacionada.

Séries temporais com evoluções diferentes apresentam diferentes espectros de potência. Sinais periódicos de período T apresentam um pico bem definido na frequência correspondente a esse período. Por outro lado, séries temporais caóticas apresentam espectros de potência com uma "banda larga", o que indica a existência de um contínuo de frequências. Séries aperiódicas sem

comportamento caótico também exibem tal comportamento, de forma que outras ferramentas são necessárias para se estudar séries temporais (Campanharo, 2008).

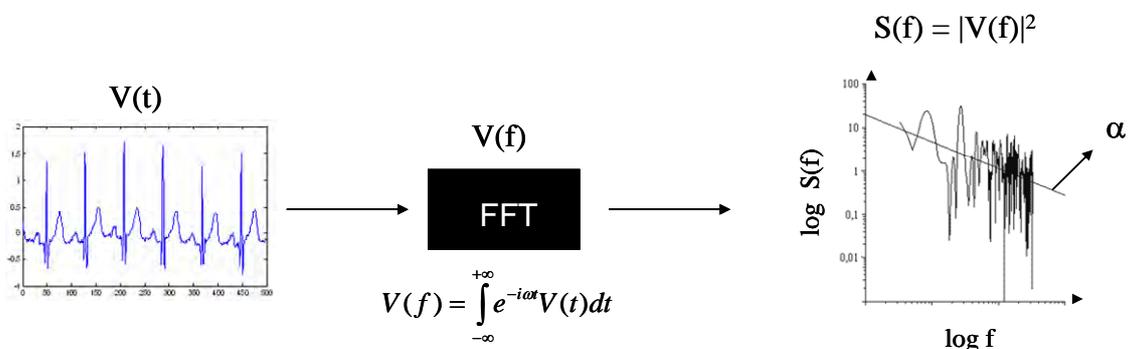


Figura 4.1 – Esquema para obtenção da lei de potência α para uma série temporal $V(t)$

Na Figura 4.2 mostramos exemplos da lei de potência típica para o ruído branco ($\alpha=0$) e de um ECG real analisado neste trabalho ($\alpha \neq 0$). A lei de potência para o ruído branco evidencia a ausência de escalas de correlação para este padrão de variabilidade.

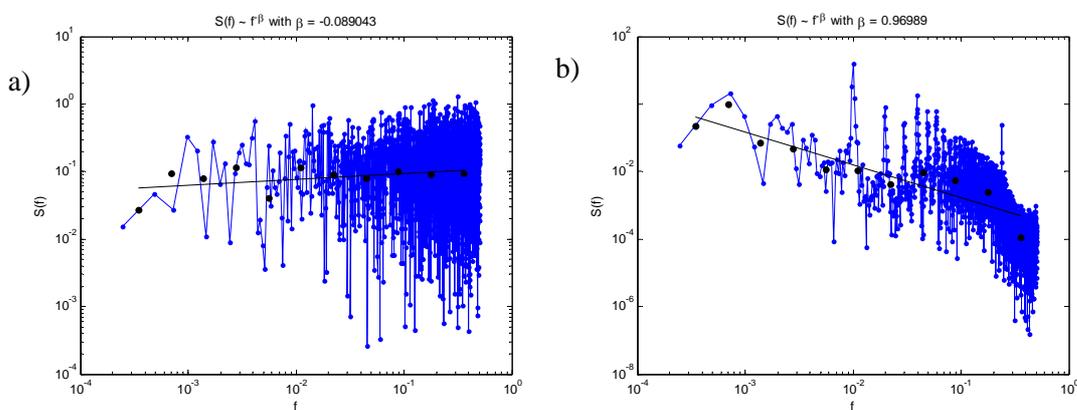


Figura 4.2 – Leis de potência para as séries: (a) ruído branco e (b) ECG real (com fibrilação ventricular).

4.2. DFA

A análise da flutuação destendenciada, método introduzido por Peng *et al* 1995, denominado aqui, do inglês, *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA), tem

se tornado amplamente utilizada na detecção de correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias (Krishnam, 2005).

Esse método quantifica a presença ou ausência de propriedades de correlação e tem sido validado para séries temporais nos mais diversos campos, como sequência de DNA, dinâmica da frequência cardíaca, estruturas de nuvens, geologia, economia e etc. (Movahed, 2006).

O DFA é o método mais usado para estudar as propriedades de escala em sinais biológicos. Sua implementação é direta, robusta e não tem problemas com tendências lineares sobrepostas.

Nessa técnica o sinal originário $V(t)$ é primeiramente integrado (fórmula 4.2):

$$y(k) = \sum_{i=1}^k \{V(i) - E[V]\} \quad (4.2)$$

onde, $E[V]$ é o valor esperado, nesse caso a média do sinal.

Posteriormente, a série temporal integrada é dividida em segmentos de mesmo tamanho n (Figura 4.4). Em cada segmento a tendência local $y_{i,n}(k)$ é calculada por ajuste polinomial (mínimos quadrados) e então, $y(k)$ é “destendenciado” subtraindo $y_{i,n}(k)$. Finalmente, a raiz quadrada da média da flutuação é calculada pela fórmula 4.3:

$$F(n) = \sqrt{E[(y(k) - y_{i,n}(k))^2]} \quad (4.3)$$

Este cálculo é repetido em todas as escalas de tempo (tamanhos dos segmentos), gerando uma relação entre a média das flutuações $F(n)$ e o tamanho dos segmentos n . Se esta relação for linear em um gráfico log-log, isso indica a presença de uma lei de potência em escala, de acordo com a fórmula 4.4:

$$F(n) \approx n^\alpha \Rightarrow \log F(n) \approx \alpha \log n \quad (4.4)$$

Na qual α é o expoente de escala, que pode ser calculado por regressão linear em um gráfico log-log (Peng, 1995; Mainard, 2005).

O procedimento do cálculo do α -DFA é demonstrado na figura 4.3.

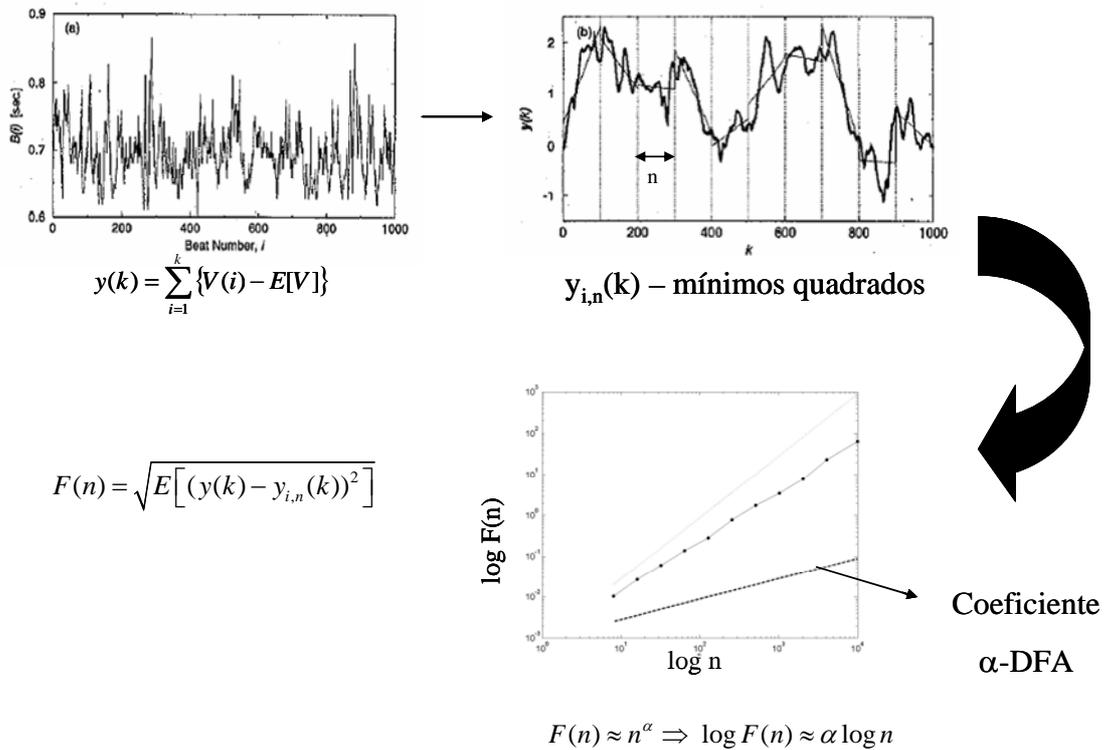


Figura 4.3 – Esquema para obtenção da lei de potência α -DFA para uma série temporal $V(t)$

O valor de α caracteriza diferentes comportamentos em relação a persistência.¹⁶ De acordo com a literatura, diz-se que se $\alpha=0.5$ a série não possui correlações (ruído branco); se $\alpha<0.5$ as correlações no sinal são anti-persistentes; se $\alpha>0.5$ as correlações são persistentes; mas se $\alpha=1.0$ caracteriza ruído $1/f$; se $\alpha=1.5$ caracteriza movimento browniano e se $\alpha>1.5$ as correlações são do tipo determinísticas (Mainard, 2005; Perfetto, 2006).

¹⁶ Persistência: para cada escala de iteração, o valor da amplitude tende a aumentar se estiver alto ou a diminuir se estiver baixo, o que resulta num padrão de variabilidade com uma faixa dinâmica instável (Rosa, 2008).

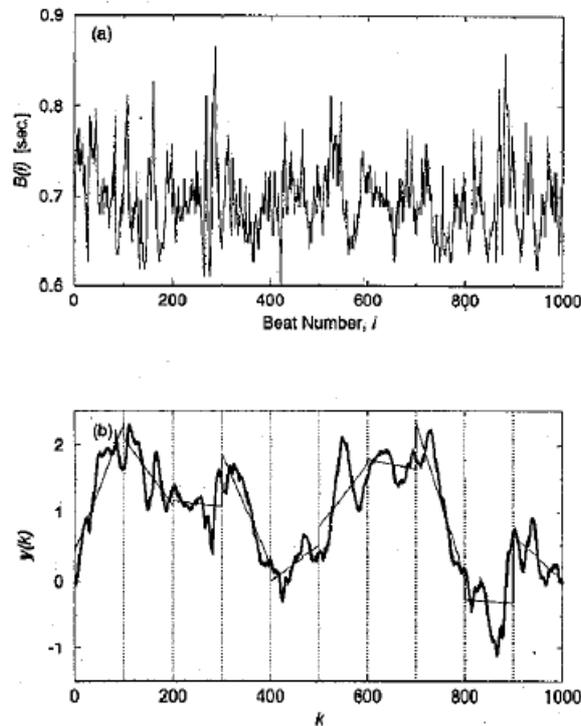


Figura 4.4 – Ilustração do procedimento de particionamento do sinal integrado para o cálculo do DFA

Fonte: Mainard, 2005.

4.3. Técnicas por reconstrução da série

Toda a série temporal pode ser reconstruída a partir de uma lei de operação sobre a série original. A série reconstruída pode ser interpretada como uma “diferenciação” da série original. Em geral, a série original quando confrontada com a série reconstruída gera um espaço de fases onde a assinatura de um possível atrator pode estar presente. Nessa dissertação utilizaremos duas operações simples de reconstrução: retrato de fases e plotagem de recorrência.

4.3.1. Retrato de fases

O “phase portrait” ou retrato de fase é uma ferramenta valiosa no estudo dos sistemas dinâmicos. É uma representação geométrica das trajetórias da evolução da série no plano composto pelas diferenças adjacentes de cada

valor de amplitude pelo seu valor normalizado. A configuração das curvas no espaço de fase revela informações sobre a existência de atratores, repulsores e ciclos limites.

Exemplos de retratos de fase são mostrados na Figura 4.5. Note que a dispersão dos pontos para o ruído branco é máxima, evidenciando um padrão típico para dados não-determinísticos.

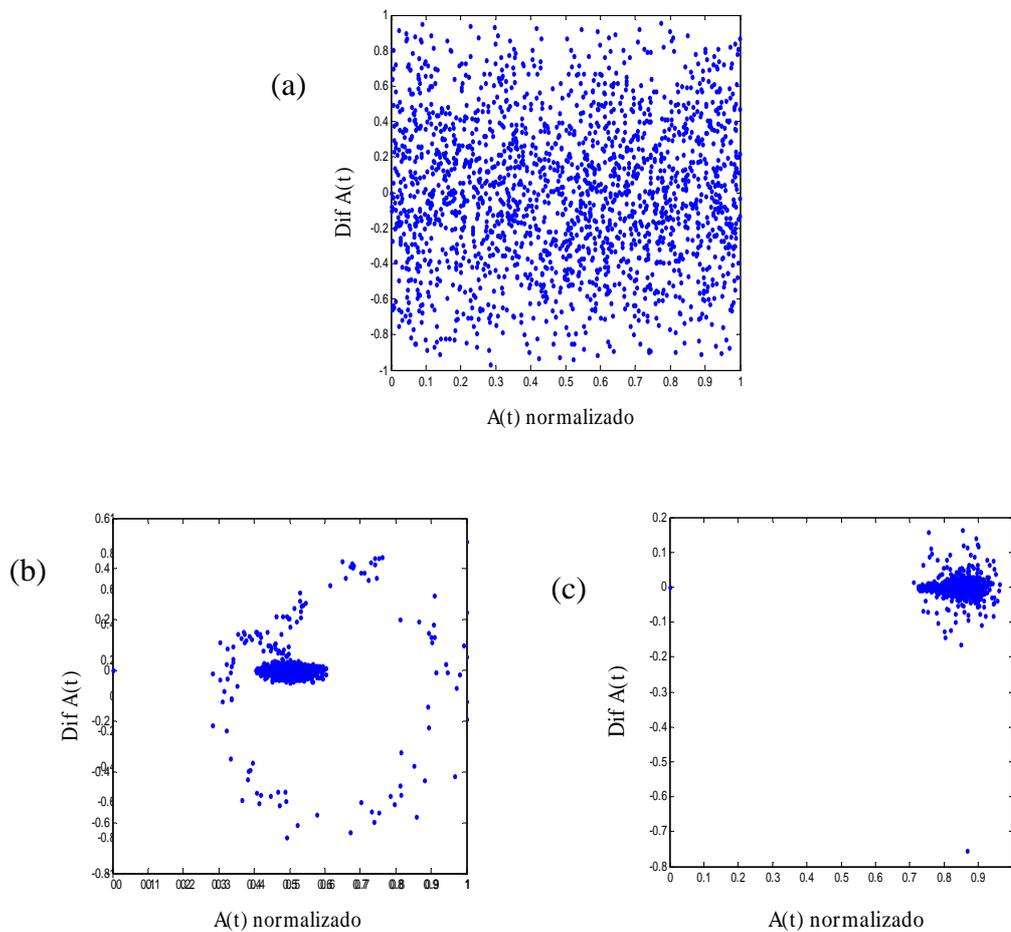


Figura 4.5: Exemplo de retrato de fases para dados com 2000 pontos de (a) ruído branco, (b) ECG normal e seu respectivo intervalo-RR (c).

4.3.2. Plotagem de recorrência

Recorrência é uma propriedade fundamental de sistemas dinâmicos, que pode ser explorada a fim de caracterizar o comportamento do sistema no espaço de

fases. O estudo de variedades matemáticas recorrentes produzidas através de uma variedade original teve início com os trabalhos de Henri Poincaré, em 1890. Uma ferramenta poderosa para visualização e análise da recorrência foi introduzida nos anos 80 por Eckmann et al, com o nome de “Recurrence plot” (RP) ou plotagem de recorrência.

Recorrência é um fenômeno característico em muitos sistemas dinâmicos. A análise baseada em características de recorrência pode revelar informações importantes sobre a dinâmica do sistema, como a divergência (expoentes de Lyapunov) ou dimensão. A plotagem de recorrência é uma representação gráfica da matriz de recorrência $N \times N$. Esses valores definem quantas vezes um estado recorreu ao estado anterior.

Pela definição, a plotagem de recorrência mede a recorrência da trajetória $V_i \in \mathfrak{R}^d$ no espaço de fases. Formalmente, podemos expressar a matriz de recorrência pela equação 4.5:

$$R_{i,j}(\varepsilon) = \Theta(\varepsilon - \|V_i - V_j\|), \quad i, j = 1, \dots, N \quad (4.5)$$

Em que N é o número de pontos de V_i , ε é a distância de corte ou raio de vizinhança, $\Theta(\cdot)$ é a função de Heaviside, e $\|\cdot\|$ é uma norma euclidiana. Esta matriz consiste de valores 0 (sem recorrência) e 1 (repetição). Assim, recorrência é definida por estado fechados na trajetória do espaço de fase até um erro de ε . O gráfico desta matriz, usando a cor preta para 1 e branca para 0, por exemplo, é chamado de plotagem de recorrência.

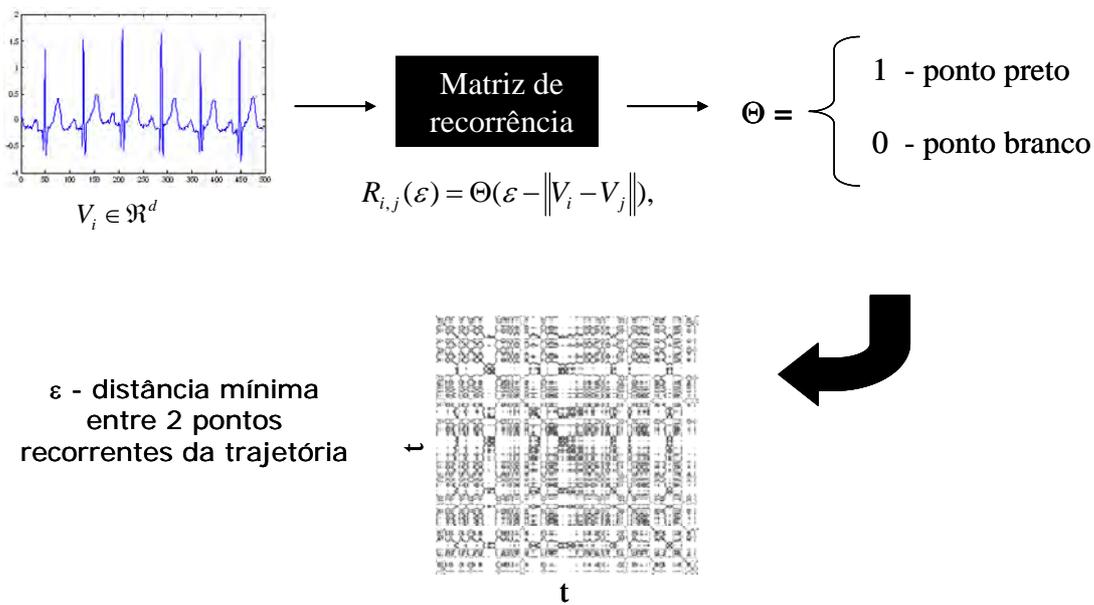


Figura 4.6 – Esquema para obtenção do gráfico de recorrência para uma série temporal $V(t)$

A plotagem de recorrência possibilita importantes conclusões sobre a evolução temporal da trajetória do sistema, uma vez que os padrões típicos da plotagem de recorrência estão relacionados a comportamentos específicos do sistema. As plotagens de recorrência exibem grandes e pequenas escalas características, que podem ser utilizados para obter uma primeira impressão do sistema. Os padrões de grande escala, em tipologias, são classificados em: homogêneos, periódicos, *drift*¹⁷ e descontínuos.

RP homogêneos são comuns em sistemas estacionários, como por exemplo, a série temporal randômica estacionária. RPs associados a sistemas estocásticos frequentemente apresentam certa homogeneidade em relação à distribuição de seus pontos. Sistemas periódicos e quasi-periódicos possuem RPs com diagonais orientadas e estruturas periódicas e quasi-periódicas recorrentes, em que a distância entre esses padrões periódicos representa o período. Sistemas dinâmicos caóticos possuem estruturas diagonais paralelas a diagonal principal (Marwan, 2002; Campanharo, 2008). Os RPs do tipo *drift*

¹⁷ *Drift* – mantido em inglês por falta de termo apropriado em português.

são causados por variações lentas de parâmetros do sistema, como em sistemas não-estacionários. Mudanças abruptas na dinâmica (RPs descontínuos) assim como eventos extremos causam áreas ou bandas brancas nos RPs.

Uma inspeção detalhada dos RPs revela também estruturas de pequena escala, conhecidas como textura. As estruturas de pequena escala são classificadas em pontos simples, linhas diagonais e verticais e linhas em arco. Os elementos estruturais mais importantes são as linhas verticais e diagonais, que criam a base para a quantificação das plotagens de recorrência (Marwan, 2002 e 2007).

Nesse trabalho analisamos a plotagem de recorrência para sinais de ECG e de intervalos-RR reais de pacientes em condições normais de saúde (Figura 4.7), com fibrilação ventricular e com ataque cardíaco; de dados simulados (ECG sintético) e em condições de microgravidade simulada.

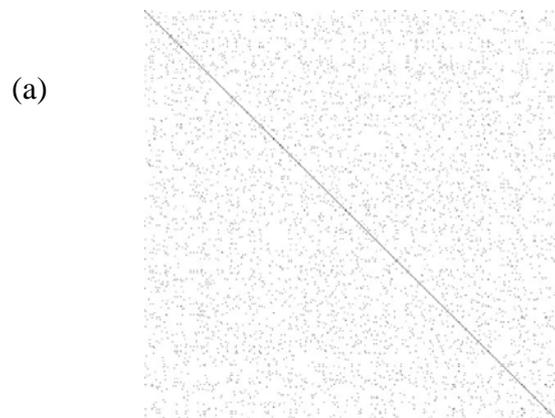


Figura 4.7: Exemplo de plotagem de recorrência para dados de (a) ruído branco, (b) ECG e (c) intervalo-RR.(Continua)

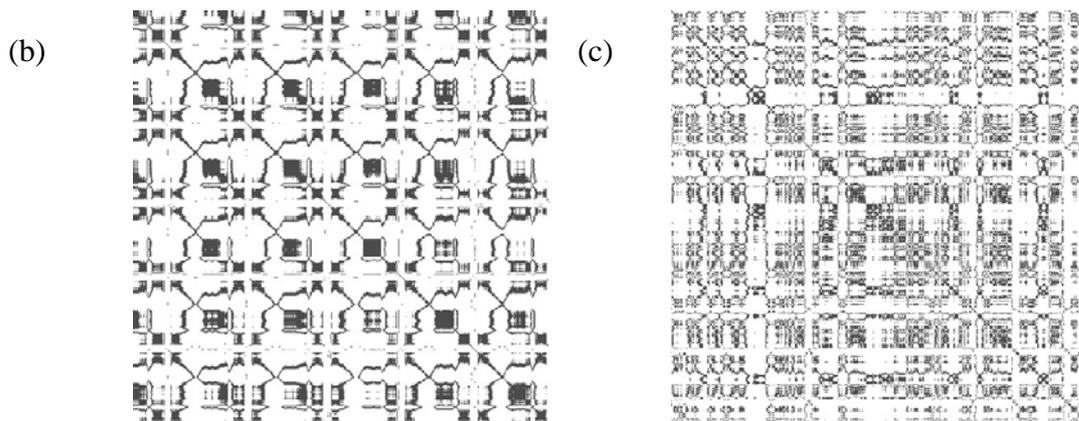


Figura 4.7 - Conclusão

Essas Figuras (plotagem de recorrência) apresentam linhas diagonais, que podem estar relacionadas com a periodicidade do sistema. As linhas diagonais identificam as diferentes partes da série temporal que possuem evolução idêntica. Além de linhas verticais e horizontais, que podem estar relacionadas com estados laminares presentes no sistema cardíaco, ou seja, neste caso, a dinâmica do sistema não muda durante algum tempo. Foi descrito na literatura que esses comportamentos laminares (irregulares do ponto de vista médico) antecipam arritmias cardíacas (Vasconcelos, 2005).

O grande número de segmentos diagonais em seus diversos tamanhos indica a existência de um grande número de pedaços da série que são similares em diversas escala de tempo. Deste modo, a diagonal representa, portanto a maior escala de tempo. Esta tipologia, com linhas diagonais de todos os tamanhos, reflete a similaridade de todo e qualquer segmento da série temporal e de certa forma reflete certo grau de “determinismo” no sistema.

4.3.2.1. Análise de Quantificação de Recorrência

No intuito de ir além da análise qualitativa visual fornecida pelos gráficos da plotagem de recorrência, têm sido propostas várias medidas de complexidade que quantificam estruturas de pequenas escala nas plotagens de recorrência, conhecidas como Análise de Quantificação de Recorrência (*Recurrence Quantification Analysis – RQA*).

Essa técnica hoje é extensivamente empregada na análise de sinais complexos, que podem ser analisados através da introdução dos chamados quantificadores, que permitem caracterizar o comportamento do sinal analisado. As medidas são definidas usando a densidade do ponto de recorrência e estruturas de linhas diagonais e verticais no gráfico de recorrência. Entre essas medidas estão: o determinismo (DET), a entropia de Shannon (ENTR), a laminaridade (LAM), o comprimento médio das estruturas diagonais (L) e o comprimento médio das estruturas horizontais e verticais (TT) (Liu, 2008; Marwan; 2007), analisadas nesse trabalho.

A razão entre pontos de recorrência que formam estruturas diagonais e todos os pontos de recorrências (DET) é introduzida como uma medida para determinismo do sistema:

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(l)}{\sum_{l=1}^N lP(l)} \quad (4.6)$$

em que l é o comprimento da linha diagonal, l_{\min} está relacionado com o número mínimo de linhas diagonais que se deseja contabilizar dentro do RP e $P(l)$ é a probabilidade dessa linha diagonal ocorrer dentro do RP.

O comprimento médio das estruturas diagonais (L) relaciona-se com o tempo médio em que dois segmentos da trajetória ficam próximos um do outro:

$$L = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(l)}{\sum_{l=1}^N P(l)} \quad (4.7)$$

A medida de entropia (ENTR) referente à entropia de Shannon da probabilidade $p(l) = P(l) / N_l$ para achar uma linha diagonal de comprimento l no RP:

$$ENTR = - \sum_{l=l_{\min}}^N p(l) \ln p(l) \quad (4.8)$$

Essa medida reflete a complexidade do RP com relação às linhas diagonais.

A laminaridade (LAM) é a razão entre os pontos de recorrência que formam as estruturas verticais e o conjunto inteiro de pontos de recorrência computada por:

$$LAM = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^N vP(v)}{\sum_{v=1}^N vP(v)} \quad (4.9)$$

onde v é o comprimento da linha vertical, v_{\min} é o número mínimo de linhas verticais que se deseja contabilizar dentro do RP e $P(v)$ é a probabilidade dessa linha vertical ocorre dentro do RP.

A medida de tempo de aprisionamento está relacionado com o comprimento médio das estruturas horizontais e verticais é calculada através da fórmula:

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^N vP(v)}{\sum_{v=1}^N P(v)} \quad (4.10)$$

Essas medidas estão sendo usadas com o intuito de caracterizar quantitativamente os diferentes grupos de dados estudados nesse trabalho, além da tentativa de uma possível classificação.

4.4. Análise Espectral Gradiente

Esta seção tem por objetivo descrever uma técnica, recentemente desenvolvida (Dantas, 2008), para análise de séries temporais. A *Análise Espectral Gradiente (Gradient Spectral Analysis - GSA)*, conjuga duas técnicas matemáticas, conhecidas como Análise de Padrões-Gradiente (*Gradient Pattern Analysis - GPA*) (Rosa, 1999; Rosa, 2003; Assireu, 2002) e Análise Multirresolução por Ondeletas (*Wavelets Multiresolution Analysis - WMA*) (Hagelberg, 1994). Enquanto a primeira tem seus princípios fundamentados na álgebra matricial e na geometria convexa, a segunda fundamenta-se na análise harmônica e funcional. A GSA consiste em uma seqüência ordenada de operações (implementadas computacionalmente) sobre uma dada série temporal $\{A_i\}_N$, que representa um conjunto de N medidas discretas da amplitude de uma variável genérica $A(t)$.

A primeira operação consiste na determinação da *escala de máxima coerência* da série, λ_{mc} , obtida através do ponto de inflexão (derivada nula) em um gráfico da variância da ondeleta versus a escala de dilatação a : $\text{var}(W_\Psi) \times a$. Trata-se da variância de uma transformada ondeleta, $W_\Psi [A(t)]$ como função das possíveis escalas de dilatação, a , associadas à ondeleta-mãe $\Psi(t-b/a)$. Em geral, essas escalas expressam a existência de estruturas coerentes associadas aos processos dinâmicos inerentes ao sistema. Por isso a escala λ_{mc} está associada ao processo dinâmico responsável pelas amplitudes medidas próximas à escala integral do sistema real. No caso do sistema cardíaco essa escala está associada ao ciclo de polarização (despolarização/repolarização) responsável pelas contrações ventriculares.

A segunda operação consiste na representação multirresolução do sinal através da sua decomposição e reconstrução por meio de uma ondeleta que mantenha as características estruturais do sinal em todas as suas componentes ω_j .

Na terceira operação da GSA, através do GPA, calcula-se o Coeficiente de Assimetria G_A , na escala λ_{mc} aproximada, para cada componente reconstruído.

Na última operação o espectro-gradiente é obtido por meio do gráfico $\langle G_A \rangle \times \omega_j$. Uma medida de flutuação do espectro funciona como caracterizador robusto para o padrão de variabilidade de $A(t)$, discriminando diferentes tipos de processos determinísticos e estocásticos responsáveis pelo padrão gerado.

Aplicações em séries temporais canônicas mostram que a GSA serve como ferramenta complementar na análise de padrões de variabilidade temporal irregulares, intermitentes e não-estacionários, comumente gerados por processos não-lineares (Dantas, 2008). De forma mais contundente enfatizamos a importância da GSA como uma das poucas metodologias robustas e efetivas para a análise de séries temporais curtas, isto é, aquelas compostas por uma quantidade de medidas capaz de comprometer o desempenho das análises estatísticas convencionais. As quais, em geral,

definem medidas que convergem apenas para grandes amostras, dado que o valor esperado sempre envolve medidas de desvios em relação à média estatística da amostra.

4.4.1 - Escala de máxima coerência

A escala de máxima coerência, λ_{mc} , determina qual a máxima escala de dilatação a para uma dada ondeleta-mãe de referência. Com o objetivo de uniformizar a análise para todos os sinais de ECGs, utilizamos a ondeleta-mãe *Chapéu Mexicano*, de acordo com o método introduzido por Gao (Gao,1993):

$$\psi_{a,b}(t') = (1 - t'^2) \exp(-t'^2 / 2). \quad (4.11)$$

O diagrama tempo-escala é obtido a partir da transformada contínua de ondeleta (CWT – *Continuous Ondeleta Transform*) do sinal $A(t)$:

$$W_{\psi} [A(t)](a, b) = a^{-1/2} \int_{-\infty}^{+\infty} A(t) \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (4.12)$$

Sobre cada escala que define o diagrama tempo-escala, determina-se a variância da energia ao longo do tempo. A escala de máxima coerência é obtida a partir da propriedade da máxima variância em um gráfico $\text{Var}[\psi(a)] \times a$ quando:

$$\frac{\partial \text{Var}[\psi(a)]}{\partial a} = 0 \quad (4.13)$$

Na Figura 4.8 ilustra a determinação da escala λ_{mc} , para um ECG normal composto por 256 pontos. Nesse caso, a variância máxima ocorre na escala 121. Essa escala, como pode ser visto na Figura 4.8a, representa a máxima coerência encontrada no ECG a partir da dilatação da ondeleta-mãe de tal forma que para escalas maiores não são encontradas mais coerências entre as energias. A Figura 4.8b mostra as principais estruturas para outras escalas de coerência, enquanto na Figura 4.8c para a escala de máxima coerência,

caracterizada pelo segundo ponto de máximo encontrado no diagrama $\text{Var}[\psi(a)] \times a$ (Figura 4.8d).

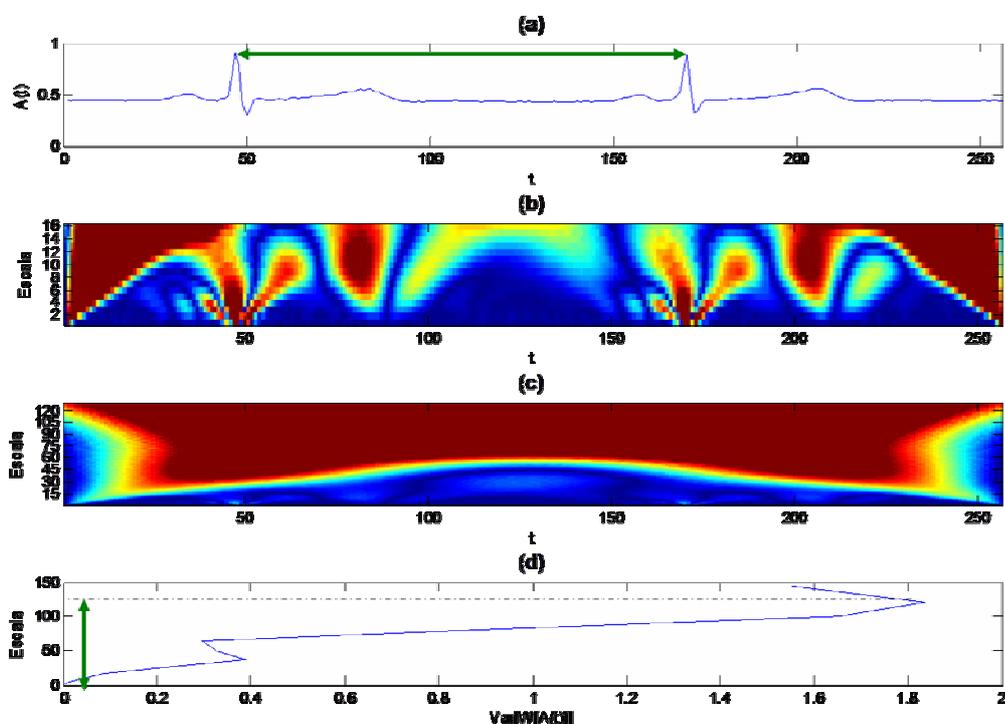


Figura 4.8 – Obtenção da escala de janelamento para: (a) um ECG normal com 256 pontos, (b) um exemplo de estruturas em diferentes escalas, (c) saturação do periodograma na maior escala (d) o surgimento da escala de máxima variância no gráfico $\text{Var}[\psi(a)] \times a$.

4.4.2 - Representação Multirresolução do ECG

Nesta segunda etapa da análise GSA, com o objetivo de calcular as assimetrias do sinal na escala de máxima coerência (λ_{mc}) para todas as componentes que compõe o sinal (análogo ao princípio de Fourier na análise harmônica), deve-se decompor e reconstruir o ECG através da técnica da multirresolução por ondeletas (Hagelberg, 1994). O número possível de decomposições é diretamente associado com a ondeleta-mãe, que deve ser escolhida para revelar da melhor forma a estrutura do sinal em consideração.

Para escalas de variabilidade muito curtas sob modulação não-linear, a ondeleta-mãe mais estável é a biortogonal. Portanto, Utilizando um algoritmo para a transformada discreta biortogonal (Dantas, 2008), neste caso, utilizando a ondeleta “bior 6.8”, primeiramente são obtidos os componentes de aproximação. Nesta abordagem os coeficientes da ondeleta biortogonal têm valores discretos, em que as classes de decomposição e reconstrução seguem uma escala diádica. A Figura 4.9 mostra a saída do algoritmo aplicado a um ECG curto composto por 256 pontos. Dessa forma, todas as componentes de escala para o ECG original (em 4.9a) são obtidas, a partir da aproximação completa biortogonal para o padrão típico de variabilidade do ECG. Para esse exemplo, são suficientes 4 componentes (Figuras 4.9b a 4.9d). Portanto, o espectro-gradiente poderá ser obtido calculando o Coeficiente de Assimetria Gradiente $G_A (\lambda_{mc})$ para cada componente do ECG.

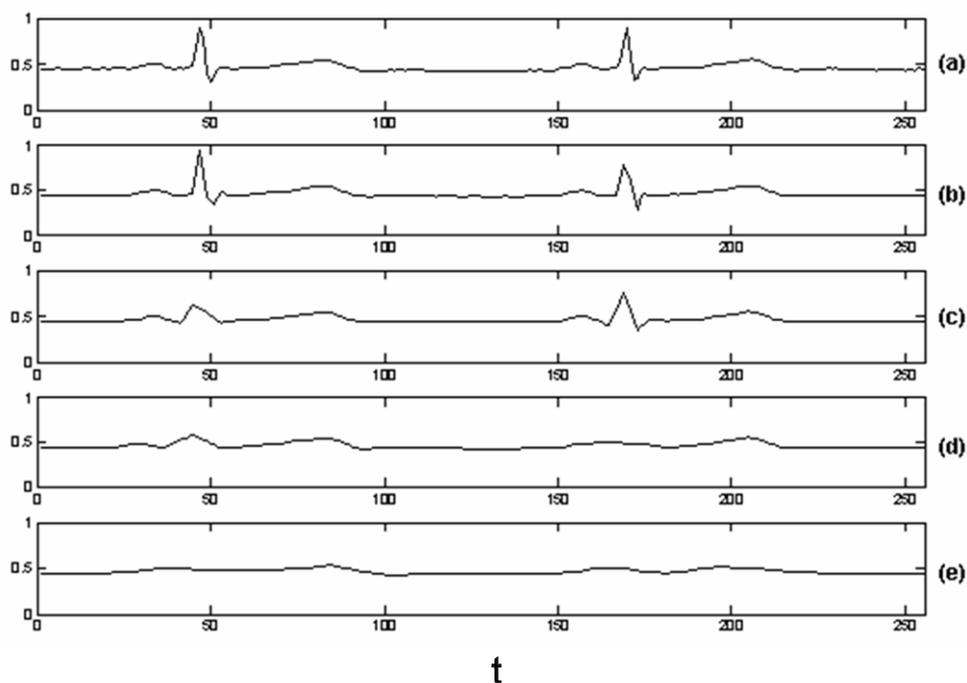


Figura 4.9 - Componentes de aproximação biortogonal para o padrão típico de um ECG normal

4.4.3 - Coeficiente de Assimetria-Gradiente

De acordo com a metodologia GPA (Rosa, 1999) o coeficiente de assimetria de um campo gradiente composto por g gradientes é dado por:

$$G = \frac{\varepsilon - g}{g}, \quad g > 0 \text{ e } \varepsilon > g \quad (4.14)$$

onde ε é definida como a *energia de correlação geométrica* do campo gradiente (Rosa, 2003). Esta medida é obtida a partir da triangulação de *Delaunay* entre todos os vértices dos vetores que representam o campo gradiente da matriz gerada a partir do sinal (Assireu, 2002). Seu valor é diretamente proporcional às quebras de simetria local e global identificadas por alterações nos módulos e fases dos g gradientes (Rosa, 1999). O coeficiente de assimetria atinge valores máximos para matrizes compostas por diferentes valores de amplitude distribuídos aleatoriamente. Seu valor tem comportamento assintótico tendendo para a dimensão do plano ($D=2$) que suporta o campo de triangulação. A sub-rotina utilizada para o cálculo de G faz parte do pacote *GSA (Gradient Spectral Analysis)*, em *Matlab*, desenvolvido por Dantas, 2008. Em nossas aplicações utilizamos a metodologia do GPA1D, que transforma uma série temporal em formato matricial para o cálculo de G conforme o exemplo mostrado na Figura 4.10. Detalhes matemáticos sobre esse procedimento são apresentados em Assireu, 2002 e Rosa, 2008.

No contexto da Análise Espectral Gradiente, o coeficiente de assimetria G é calculado para as séries reconstruídas em cada nível de aproximação de forma que, para cada sinal temos o coeficiente de assimetria como uma função das escalas (ou frequências) características. As componentes de reconstrução do sinal são obtidas a partir da análise multirresolução por ondeletas biortogonais conforme metodologia descrita na Seção 4.4.2.

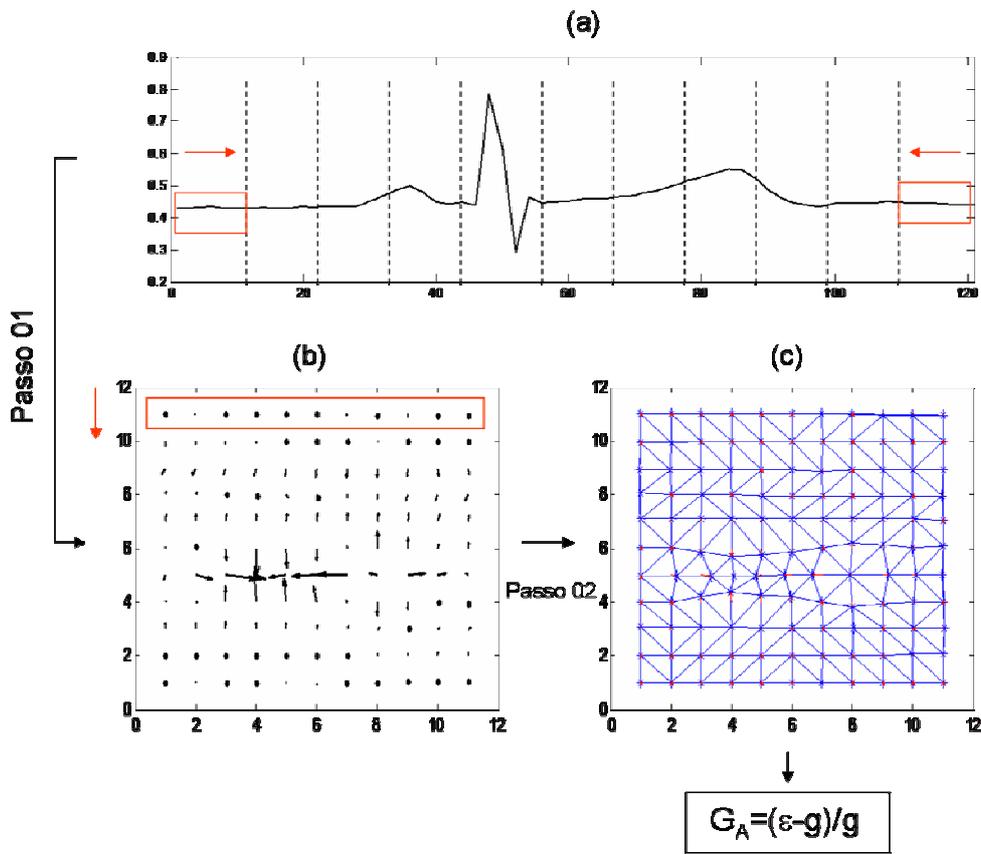


Figura 4.10 – Exemplo cálculo do G para um componente de aproximação de um ECG com 121 pontos.

4.4.4 - Espectro-Gradiente

Na Figura 4.11 mostra, a partir de um exemplo, um esquema para obtenção do espectro gradiente a partir do cálculo dos coeficientes de assimetria para cada componente de multirresolução do sinal (Figura 4.11a), resultando o espectro-gradiente $\Gamma : \langle G(\omega_1) \rangle^\lambda, \dots, \langle G(\omega_N) \rangle^\lambda$ (Figura 4.11b). Os valores de $G(\omega)$ são calculados utilizando a escala de máxima coerência (λ_{mc}). O espectro-gradiente é obtido interpolando, por ajuste não-linear, os valores obtidos nos gráfico $G(\omega)$ x ω (Rosa, 2008, Dantas, 2008). Após a interpolação usando 'p-chip'¹⁸, o espectro pode ser reamostrado por um conjunto mais denso com N pontos (Dantas, 2008), a partir do quais obtemos a *flutuação espectral-gradiente média* f_{eg} , que caracteriza o padrão de variabilidade do ECG original:

¹⁸ Função de interpolação cúbica de Hermite.

$$f_{eg} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (G_i - \langle G \rangle)^2} \quad (4.15)$$

Um resumo do procedimento empregado na técnica GSA, descrevendo todos os passos para a obtenção do Espectro-gradiente é mostrado na Figura 4.12.

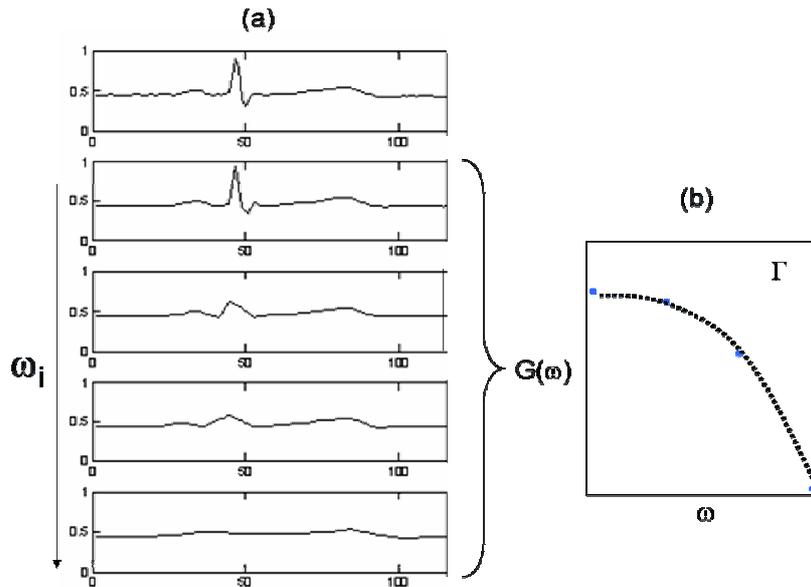


Figura 4.11 – (a) Análise multirresolução de um sinal e (b) seu respectivo espectro-gradiente Γ , de onde é possível calcular a *flutuação espectral-gradiente média* f_{eg} .

Detalhes sobre o algoritmo para as operações do GPA e GSA, em especial para o cálculo do coeficiente de assimetria $G=(\varepsilon-g)/g$, e suas propriedades, são descritos por Rosa (Rosa, 1999; Rosa, 2007; Rosa, 2008).

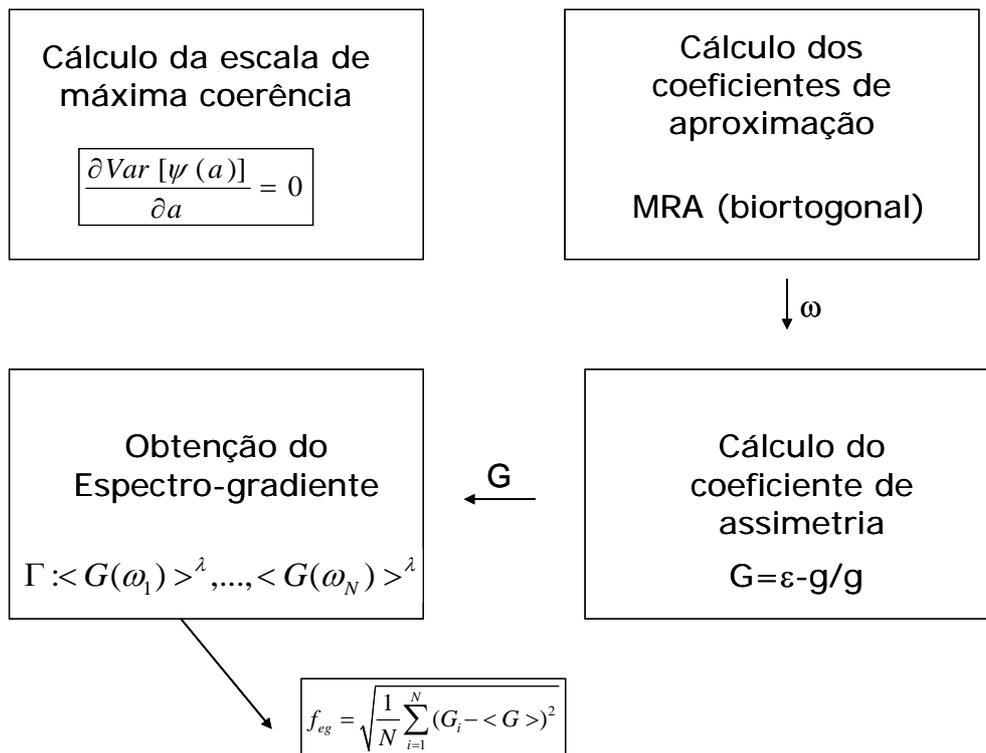


Figura 4.12 – Esquema resumido para obtenção espectro-gradiente para uma série temporal $V(t)$

Em nossas aplicações, calculamos a *flutuação espectral-gradiente média* para todos os sinais selecionados, descritos no Capítulo 3, e utilizamos esses valores tanto para classificar os padrões de variabilidade em cada caso de ECG como para validar os ECGs gerados a partir do modelo MCTS. No próximo capítulo apresentamos todos os resultados obtidos através das aplicações da GSA e das outras metodologias descritas neste capítulo.

CAPÍTULO 5

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E INTERPRETAÇÕES

Este capítulo é dedicado à apresentação dos resultados e interpretações. Aqui são mostrados todos os resultados obtidos a partir da aplicação das diferentes metodologias nos dados selecionados, bem como, as questões mais relevantes nessa análise.

5.1. Espectro de potência

Nas figuras abaixo são mostrados exemplos da análise realizada através do espectro de potência. As inclinações dos espectros para os dados cardíacos mostram que existe uma lei de potência nesse caso, o que já não ocorre para o espectro do ruído branco mostrado por motivos de comparação.

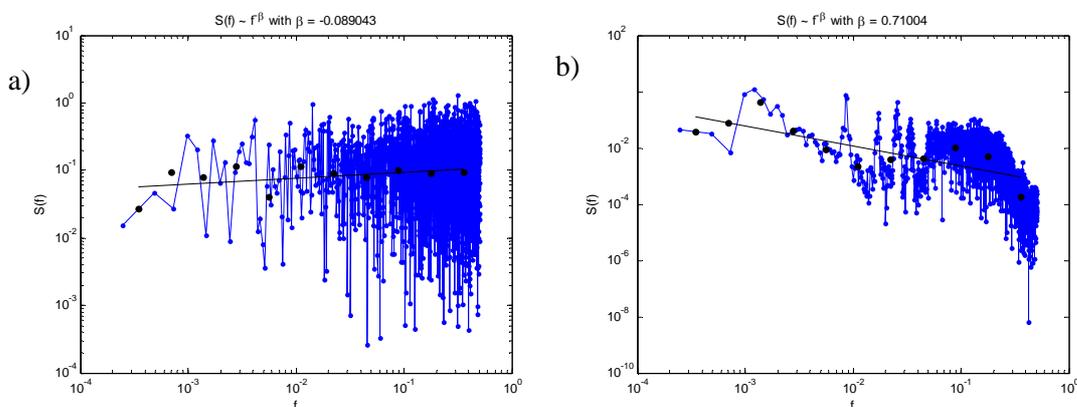


Figura 5.1 – Leis de potência para as séries: (a) ruído branco, (b) ECG real normal, (c) ECG real fibrilação, (d) ECG real ataque, (e) ECG sintético normal, (f) ECG sintético fibrilação e (g) ECG em condições de microgravidade simulada.(continua)

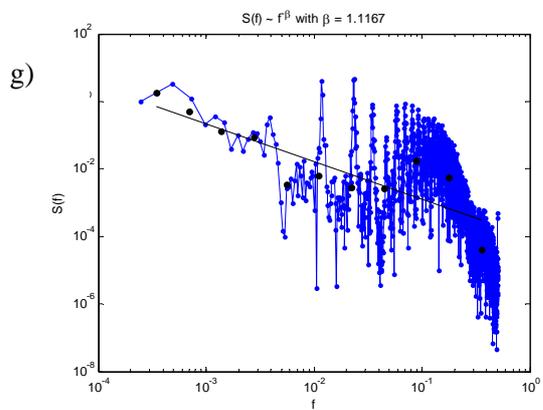
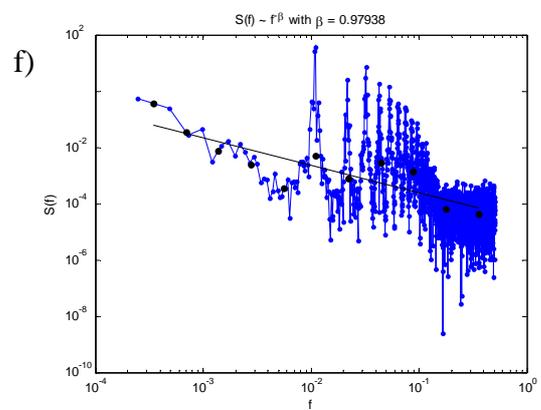
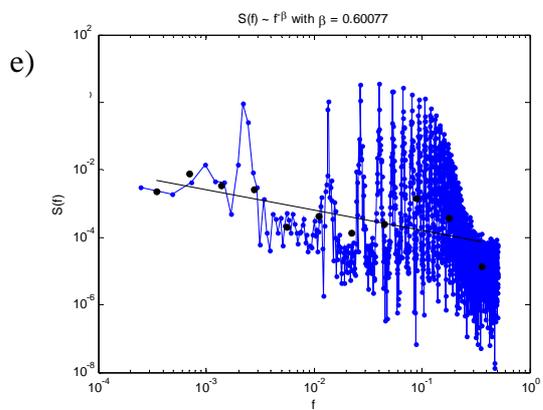
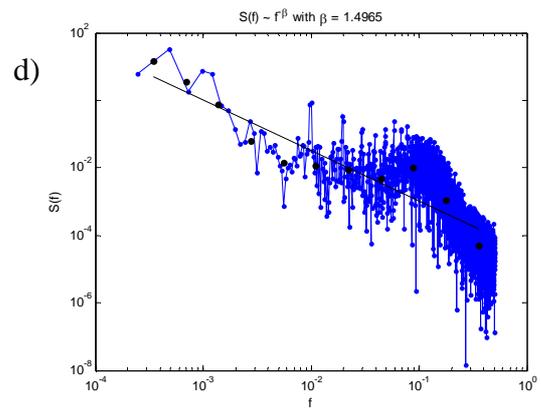
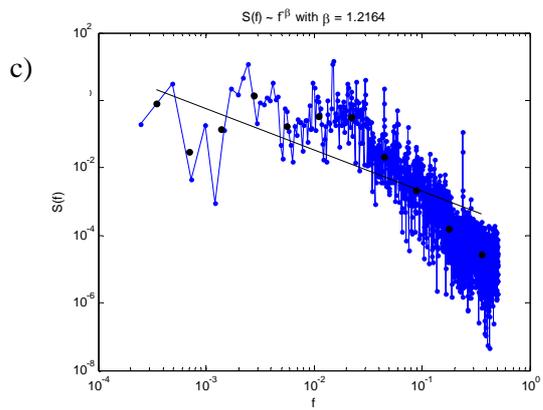


Figura 5.1 - Conclusão

Os valores médios do valor de α calculado em cada grupo é mostrado na Tabela 5.1:

Tabela 5.1: Resultados do Espectro de Potência para os ECGs

Séries	Real Normal	Real Fibrilação	Real Ataque	Sintética Normal	Sintética Patológica	Microgravidade
$\langle \alpha \rangle$	0.2524± 0.2591	0.9104± 0.3487	0.8332± 0.2777	0.7101± 0.1926	0.3051± 0.1790	0.8392± 0.3759

Embora essa técnica consiga indicar a variação da complexidade nos diferentes grupos de ECG estudados, esses resultados não permitem uma caracterização robusta desses sinais conforme podemos ver na Figura 5.2.

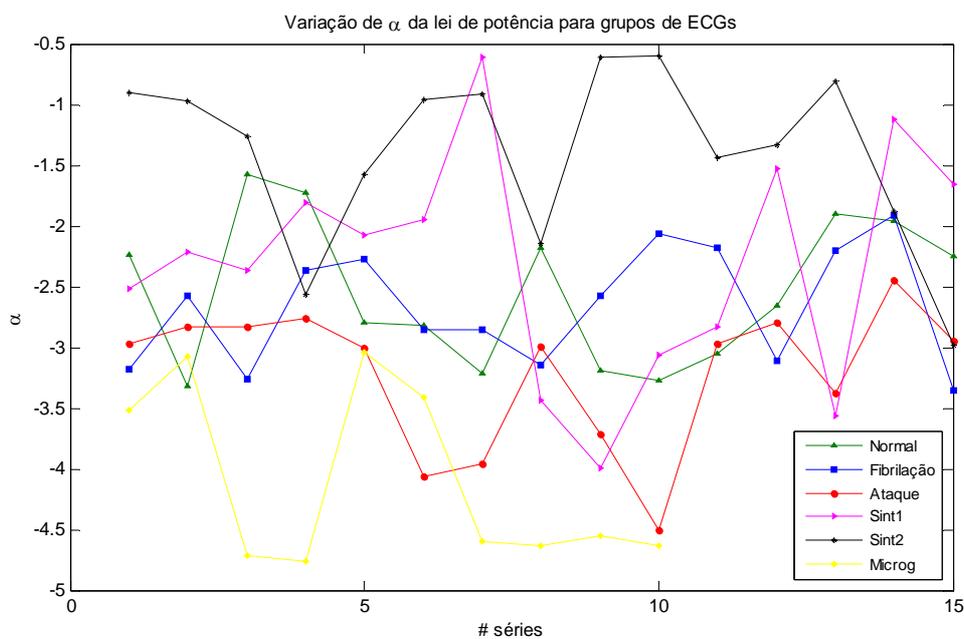


Figura 5.2 – Variações dos valores de α da lei de potência para as séries de todos os grupos de ECGs estudados.

Note que o espectro de potência não se aplica às séries curtas, uma vez que esta exige pelo menos 10^4 pontos para convergência do índice espectral (Dantas, 2008).

Na Figura 5.3 temos o resultado da técnica Lei de Potência para os sinais de intervalos-RR (tacogramas). Como não foi possível separar os diferentes tipos de dados através dos valores de α , podemos dizer que esta técnica não é eficiente na classificação dos diferentes grupos de dados, embora mostre, assim como no caso dos ECGs, que há variação de complexidade nesses grupos.

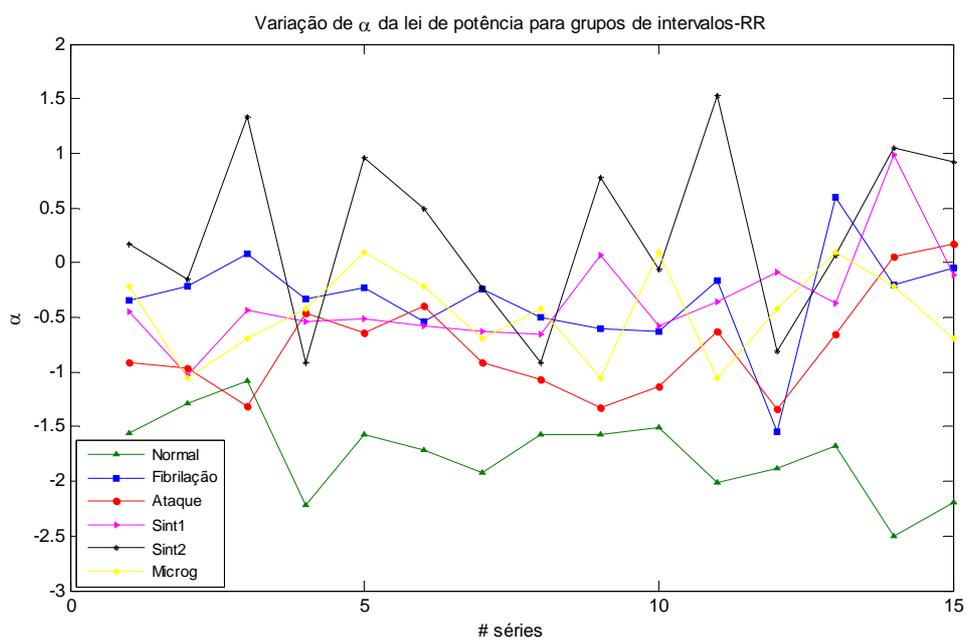


Figura 5.3 – Variações dos valores de α da lei de potência para as séries de todos os grupos de Intervalos-RR.

5.2. DFA

A Tabela 5.2 mostra o resultado dos valores de α calculado através do DFA para os diferentes grupos de ECGs estudados.

Tabela 5.2: Resultados do DFA

Séries	Real Normal	Real Fibrilação	Real Ataque	Sintética Normal	Sintética Patológica	Microgravidade
$\langle \alpha \rangle$	0.6170 ± 0.1316	0.8832 ± 0.1944	0.8490 ± 0.1357	0.6543 ± 0.0319	0.8492 ± 0.1305	0.6915 ± 0.0953

A técnica DFA conseguiu caracterizar os diferentes grupos de ECGs. A Figura 5.4 mostra $F(n)$ por n em um gráfico log-log, onde podemos ver, pelas diferentes inclinações (valor de α), a separação dos grupos de ECGs normais dos ECGs alterados, mesmo no caso dos dados sintéticos. Esta é uma indicação de que o modelo MCTS é um bom simulador de ECGs tanto para a situação de normalidade quanto para a situação de patologia.

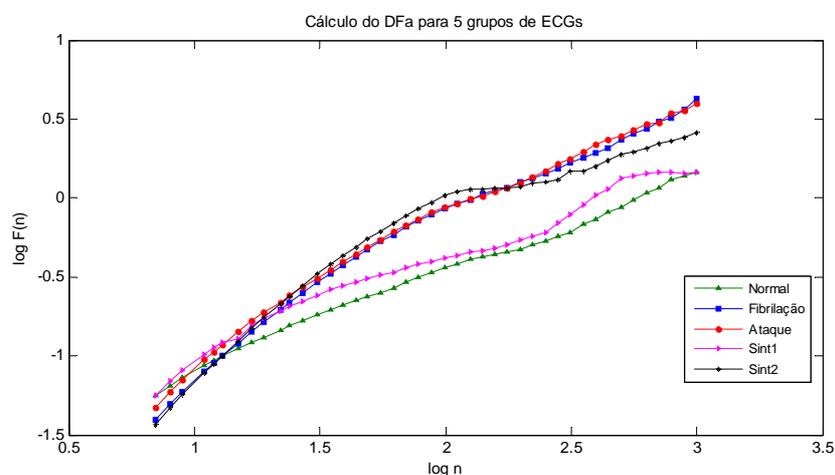


Figura 5.4 – Resultado da técnica DFA aplicada aos ECGs reais e sintéticos.

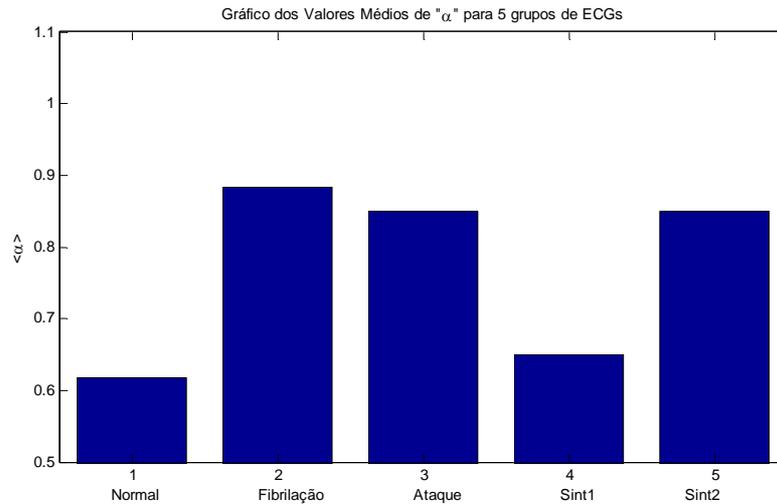


Figura 5.5 – Histograma dos valores de α para os diferentes grupos de ECGs estudados

O histograma apresentado na Figura 5.5 mostra o valor médio de α para cada grupo de ECG analisado. Podemos verificar que os grupos de ECGs normais (reais e sintéticos) obtiveram valor médio de α próximos, em torno de 0.6, o que indica que essas séries possuem persistência fraca (quase sem correlação), enquanto o valor médio de α para os grupos de ECG alterados (reais e sintéticos) ficou entre 0.8 e 0.9, indicando que essas séries possuem persistência forte, próximo ao ruído 1/f (ruído rosa).

O resultado do DFA para os dados em condição de microgravidade é mostrado na Figura 5.6. Os ECGs em microgravidade simulada apresentam comportamento intermediário entre a normalidade e a patologia, isso pode indicar as alterações que ocorrem no ECG em microgravidade tornando-o mais irregular e parecido com os ECGs alterados (Figura 5.7). A média de α para os ECGs em microgravidade ficou em torno de 0.7, indicando que essas séries possuem correlações persistentes.

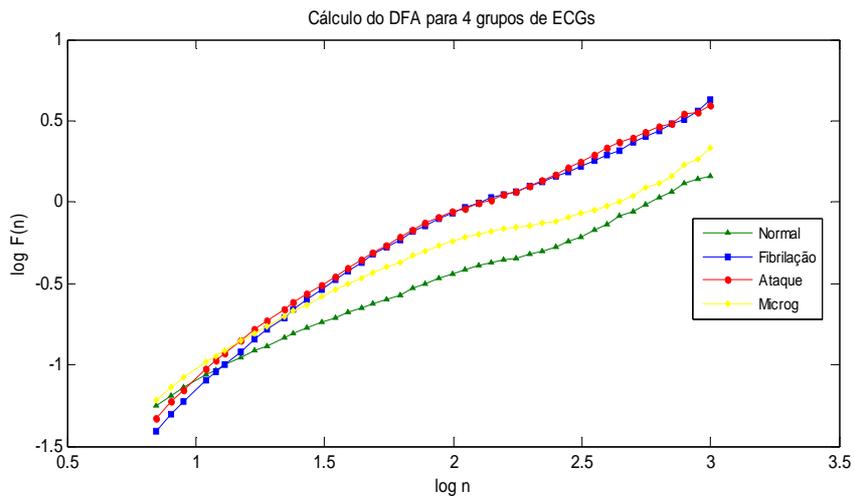


Figura 5.6 – Resultado da técnica DFA aplicada aos ECGs reais (normais e alterados) e em condição de microgravidade simulada.

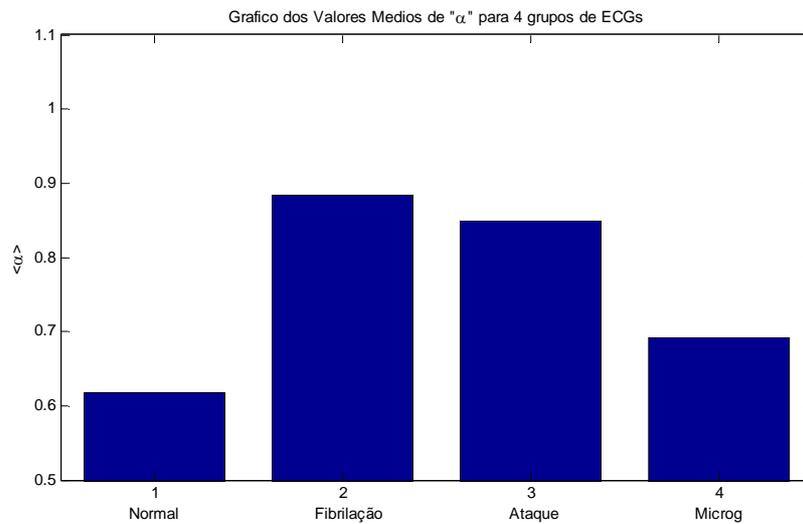


Figura 5.7 – Histograma dos valores de α para os diferentes grupos de ECGs estudados

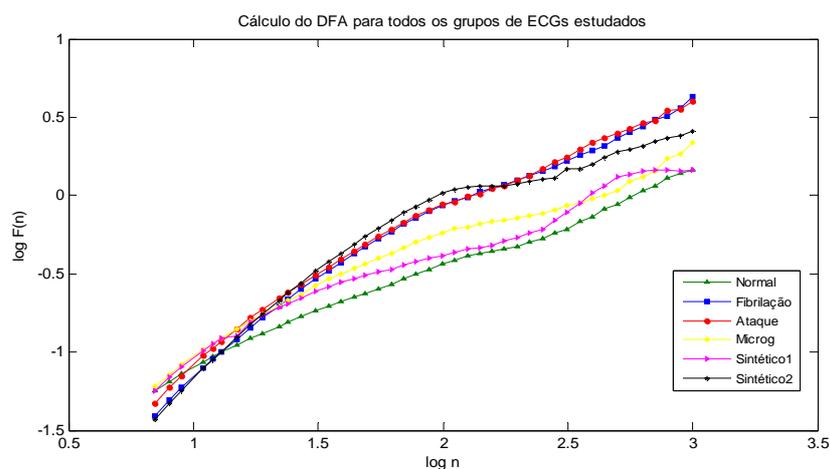


Figura 5.8 – Resultado da técnica DFA aplicada aos ECGs reais e sintéticos (normais e alterados) e ECGs em condição de microgravidade simulada.

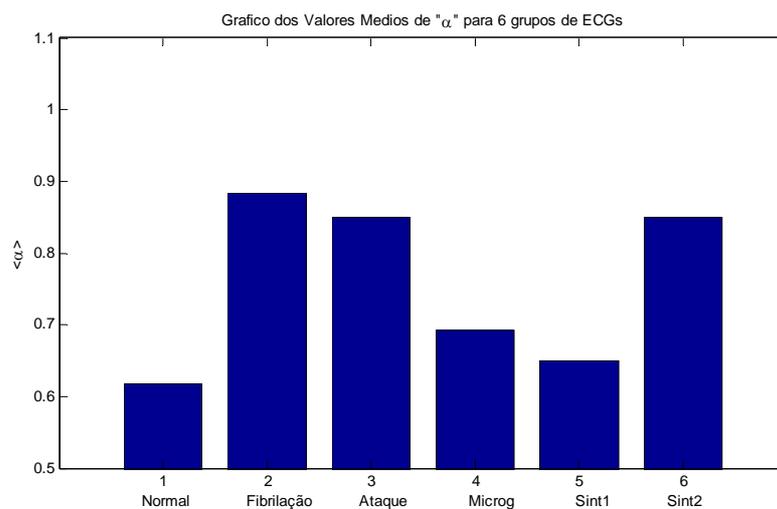


Figura 5.9 – Histograma dos valores de α para os diferentes grupos de ECGs estudados

As Figuras 5.8 e 5.9 mostram os resultados da técnica DFA para todos os tipos de ECGs estudados aqui, nas quais podemos verificar a separação entre os grupos de ECGs normais (reais e sintéticos) dos alterados (reais e sintéticos).

Além disso, podemos verificar que os ECGs em condições de microgravidade apresentam comportamento intermediário entre normalidade e patologia, provavelmente relacionado ao aumento da irregularidade (persistência) nesse caso.

Para séries curtas os resultados podem não ser robustos uma vez que, por estar baseada nas auto-correlações da série (e dessa forma, na média), essa técnica requer séries longas (10^4 pontos).

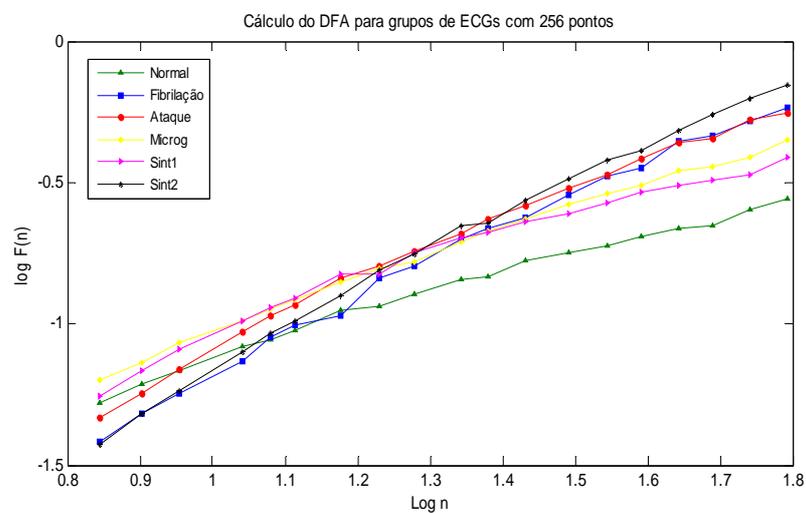


Figura 5.10 – Resultado da técnica DFA aplicada para as séries curtas (256 pontos) de ECG reais (normal, fibrilação, ataque e microgravidade) e sintéticos (normal e alterado).

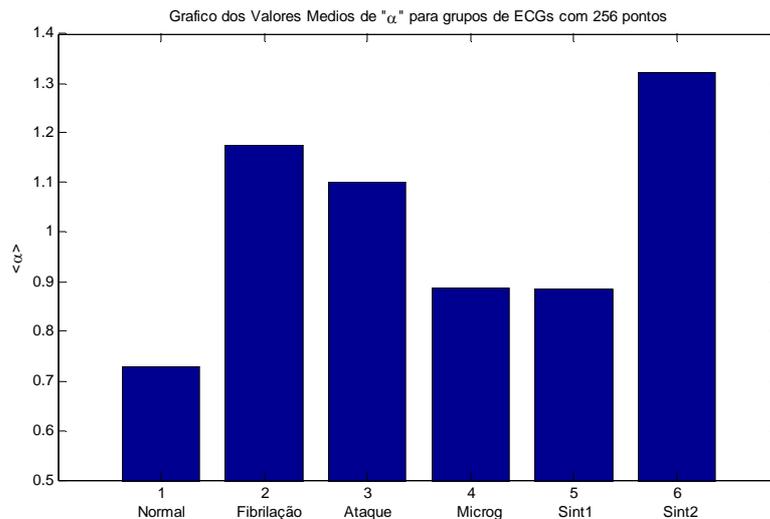


Figura 5.11 – Histograma dos valores de α para as séries curtas (256 pontos) de ECG reais (normal, fibrilação, ataque e microgravidade) e sintéticos (normal e alterado).

O uso desta técnica no caso dos intervalos-RR (Figuras 5.13 e 5.14) confirma o comportamento intermediário dos dados em condições de microgravidade, porém não podem ser usados para confirmar os resultados referentes ao modelo (Figura 5.12), uma vez que os valores de α (médio) para os dados sintéticos foram bem diferentes dos dados reais respectivos (normal e alterado).

Pelos valores médios de α mostrados no histograma da Figura 5.14 podemos verificar que os intervalos RR sintéticos possuem correlações anti-persistentes, ao contrário dos demais dados, nos quais as correlações são do tipo persistente.

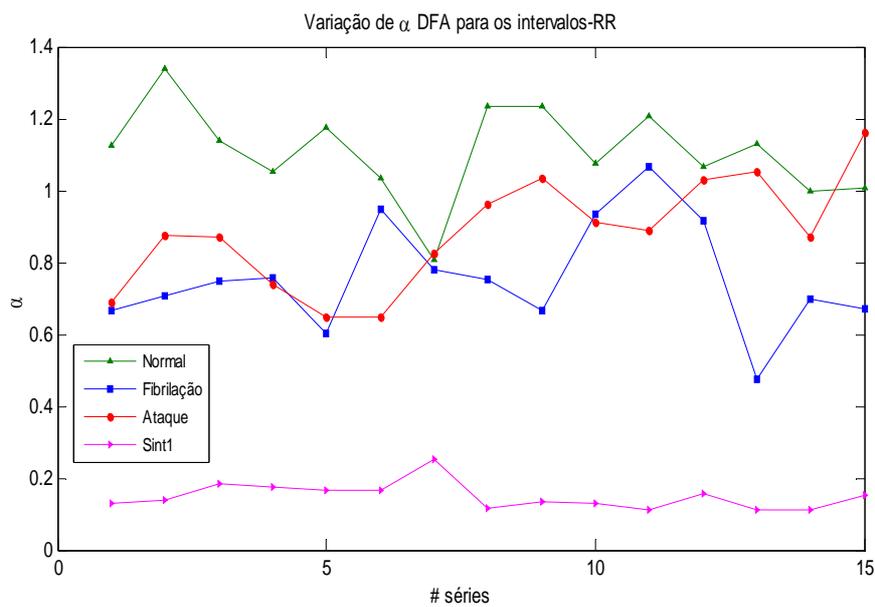


Figura 5.12 – Variação dos valores de α -DFA para os intervalos-RR

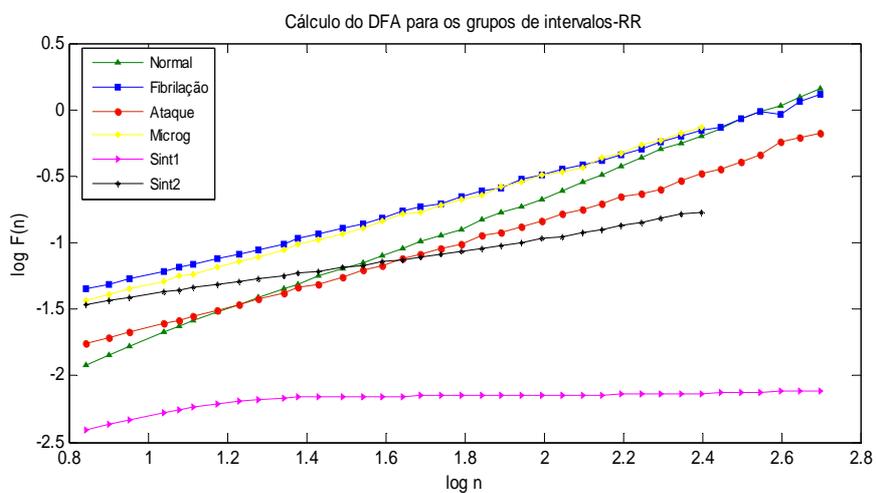


Figura 5.13 – Resultado da técnica DFA aplicada aos Intervalos-RR reais (normal, fibrilação, ataque e microgravidade) e sintéticos (normal e alterado).

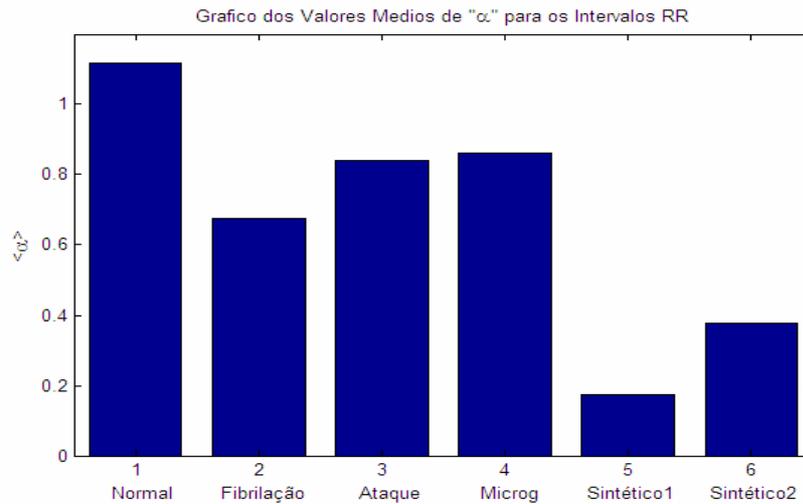


Figura 5.14 – Histograma dos valores de α para Intervalos-RR reais (normal, fibrilação, ataque e microgravidade) e sintéticos (normal e alterado).

5.3. Técnicas por reconstrução da série

A partir dos gráficos da plotagem de recorrência (Figura 5.15) verificou-se que a distribuição dos pontos no caso normal é quase homogênea, ou seja, os pontos se distribuem uniformemente a partir da linha diagonal principal, porém ocorre a presença de estruturas periódicas ou quase-periódicas. Nesse caso ocorre formação simétrica de estruturas em blocos. Nos casos alterados ocorre a formação de áreas ou bandas brancas, relacionadas a eventos raros ou a mudanças abruptas do sistema, talvez mais relacionado à irregularidade do sistema. Nesse caso também ocorre formação de estruturas em blocos, mas de forma assimétrica. A formação de blocos está relacionada à dinâmica variável do sistema. A evolução de estado é similar em tempos diferentes e com velocidades diferentes. Essas mesmas características são encontradas nos dados sintéticos. Os dados que simulam os ECGs normais tem características periódicas (estruturas periódicas), enquanto os dados que simulam os ECGs alterados têm características do RP descontínuo (áreas brancas). Os dados referentes à simulação da microgravidade indicam que o sistema, nesse caso, é periódico, mas com tendência a descontinuidade.

Na análise dos retratos de fases (Figura 5.16) pode-se verificar a formação de um padrão de dispersão dos pontos para os ECGs normais, na qual temos pontos espalhados forma de círculo ao redor de muitos pontos concentrados. Nos casos alterados esse padrão não é verificado. Os pontos apresentam maior dispersão.

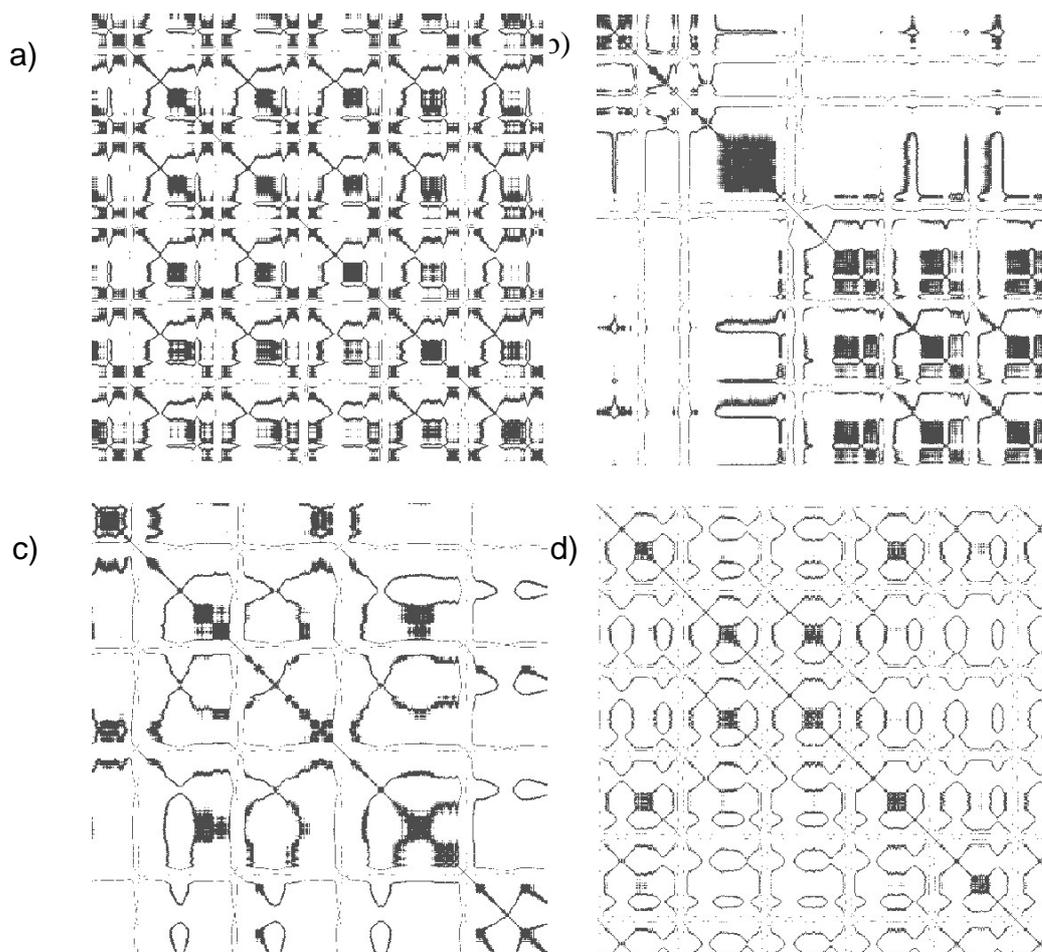


Figura 5.15: Exemplos de plotagem de recorrência para (a) um ECG normal, (b) um ECG com fibrilação ventricular, (c) um ECG com ataque cardíaco, (d) um ECG sintético normal, (e) um ECG sintético alterado e (f) um ECG em condições de microgravidade simulada. (continua)

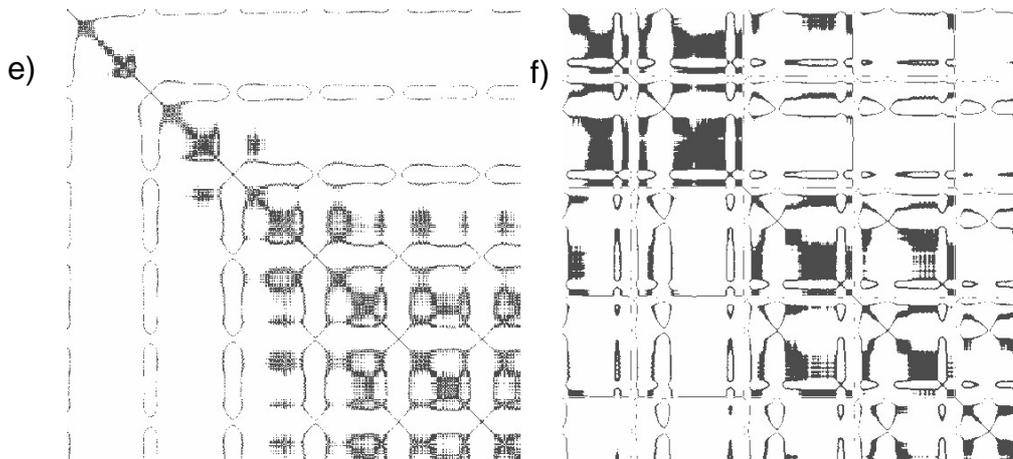


Figura 5.15 - Conclusão

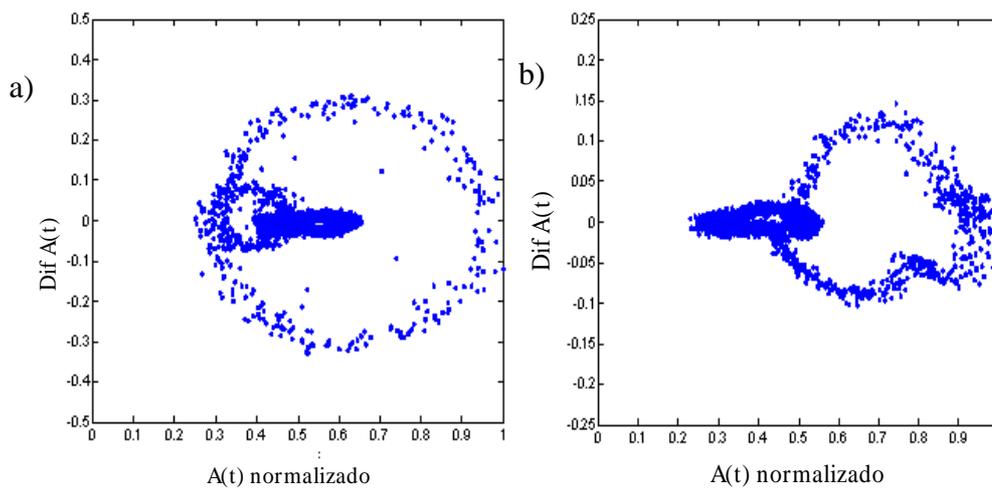


Figura 5.16: Exemplos de plotagem de recorrência para: (a) um ECG normal, (b) um ECG com fibrilação ventricular, (c) um ECG com ataque cardíaco, (d) um ECG sintético normal, (e) um ECG sintético alterado e (f) um ECG em condições de microgravidade simulada.(Continua)

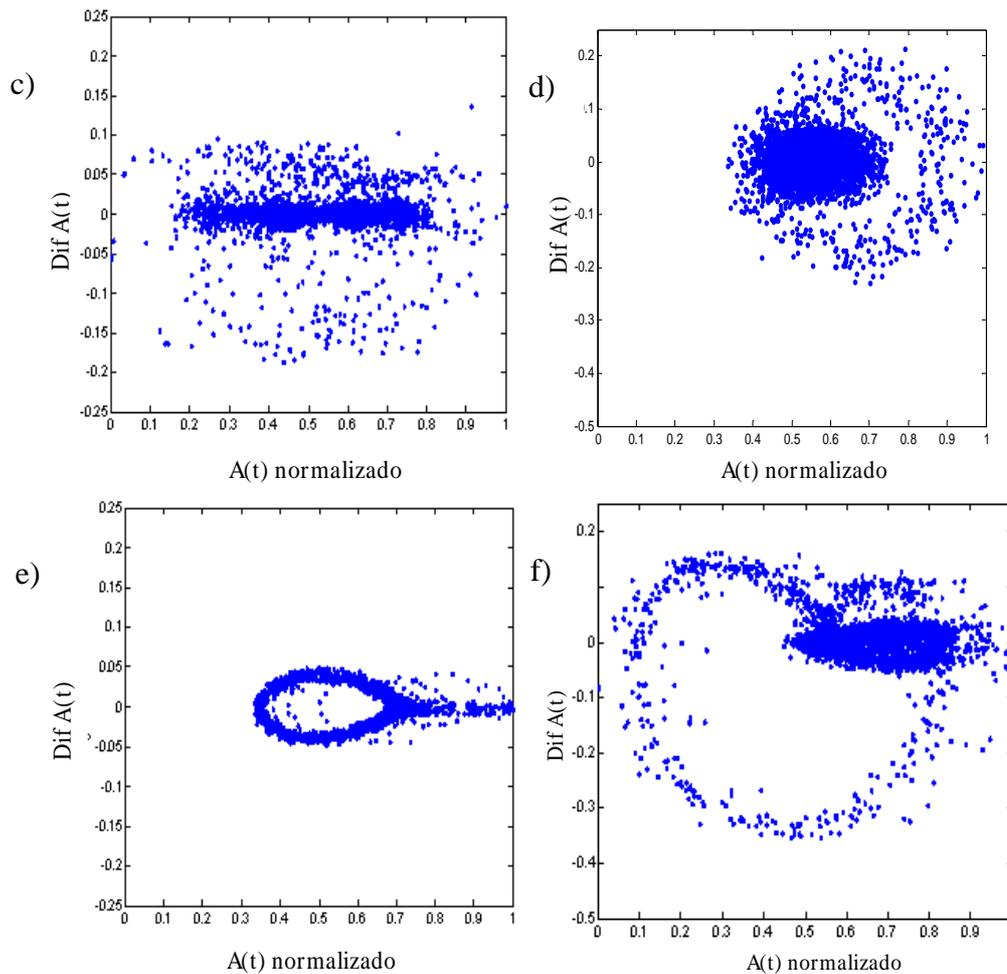


Figura 5.16 - Conclusão

No caso da análise para os intervalos-RR, as plotagens de recorrência (Figura 5.17) e os retratos de fases (Figura 5.18) são diferentes dos de ECGs. Esses dados apresentam comportamento estocástico.

A ausência de intervalos de tempo característicos na série temporal (com tamanho muito pequeno em comparação com o tamanho total da série) onde seja possível observar alguma laminaridade ou similaridade produz plotagens de recorrência com tipologia homogênea, ou seja, um padrão branco e preto uniforme, característico de séries fortemente caóticas (Vasconcelos, 2002).

A plotagem de recorrência para intervalos-RR de pacientes com arritmia cardíaca é caracterizada por grandes retângulos pretos, enquanto os

intervalos-RR de pacientes normais mostram apenas pequenos retângulos (Marwan, 2002).

No retrato de fases para os intervalos-RR normais os pontos mostraram um padrão de maior concentração (menos dispersão) do que os dados alterados (incluindo os dados sintéticos).

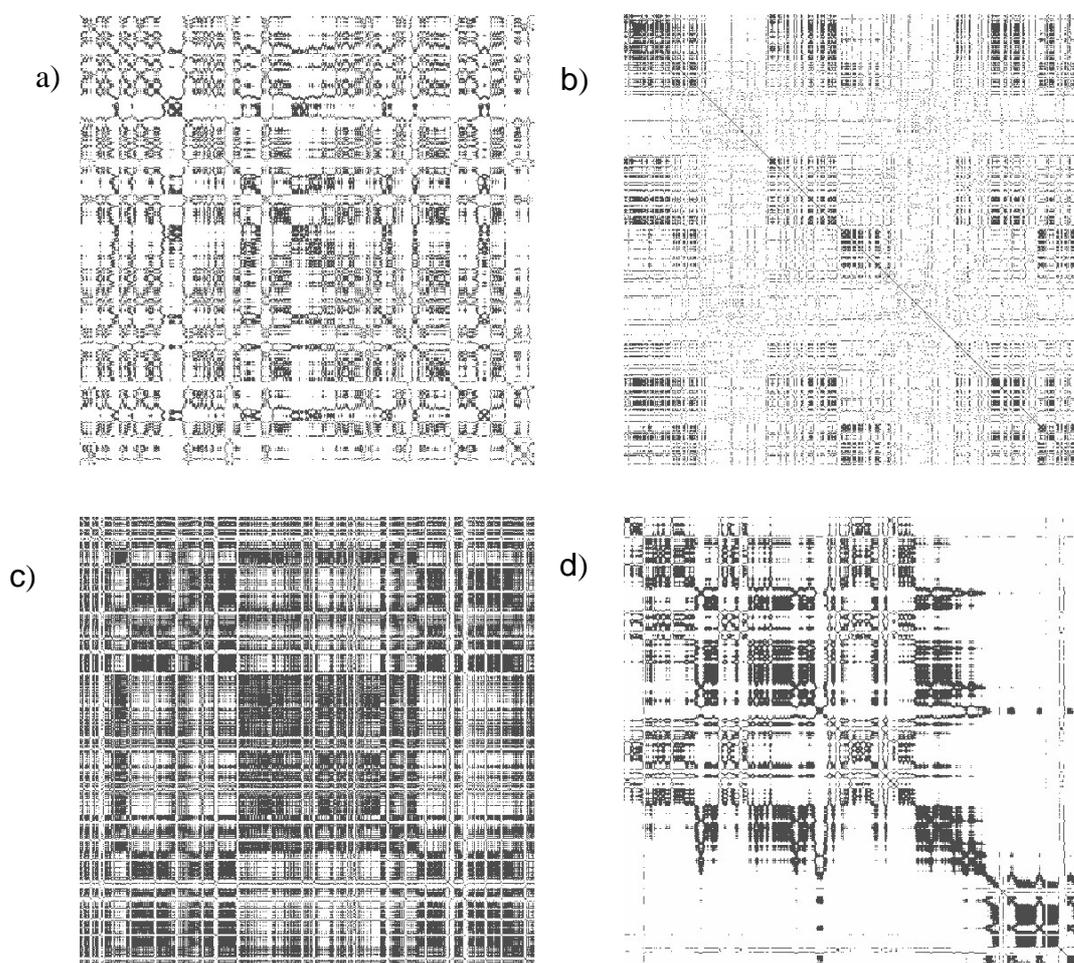


Figura 5.17: Exemplos de plotagem de recorrência para intervalos-RR: (a) normal, (b) com fibrilação ventricular, (c) com ataque cardíaco, (d) sintético normal, (e) sintético alterado e (f) em condições de microgravidade simulada. (continua).

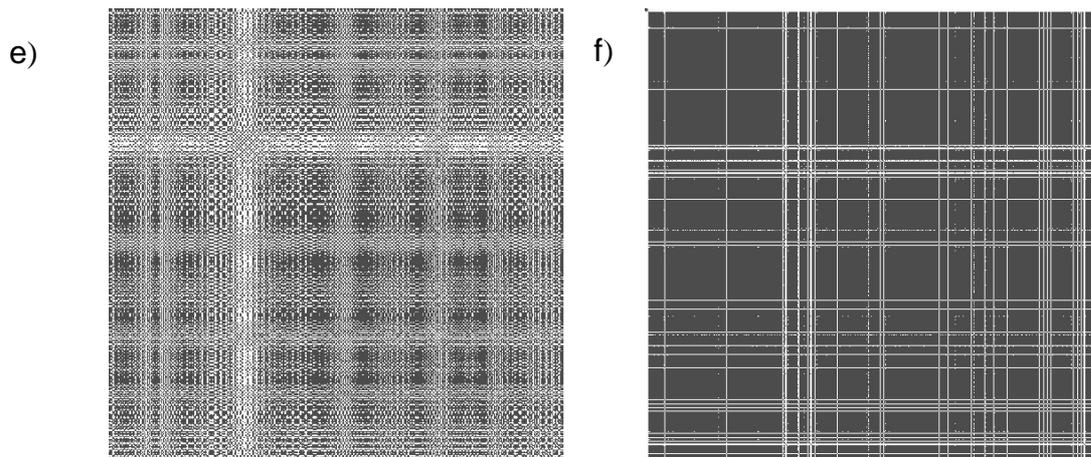


Figura 5.17 – Conclusão.

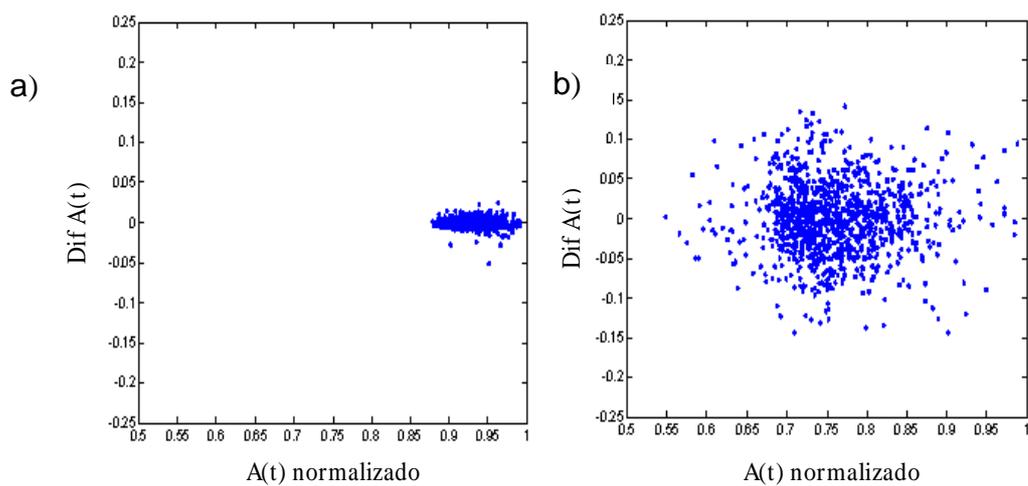


Figura 5.18: Exemplos retrato de fases para intervalos-RR: (a) normal, (b) com fibrilação ventricular, (c) com ataque cardíaco, (d) sintético normal, e) sintético alterado e (f) em condições de microgravidade simulada.(Continua).

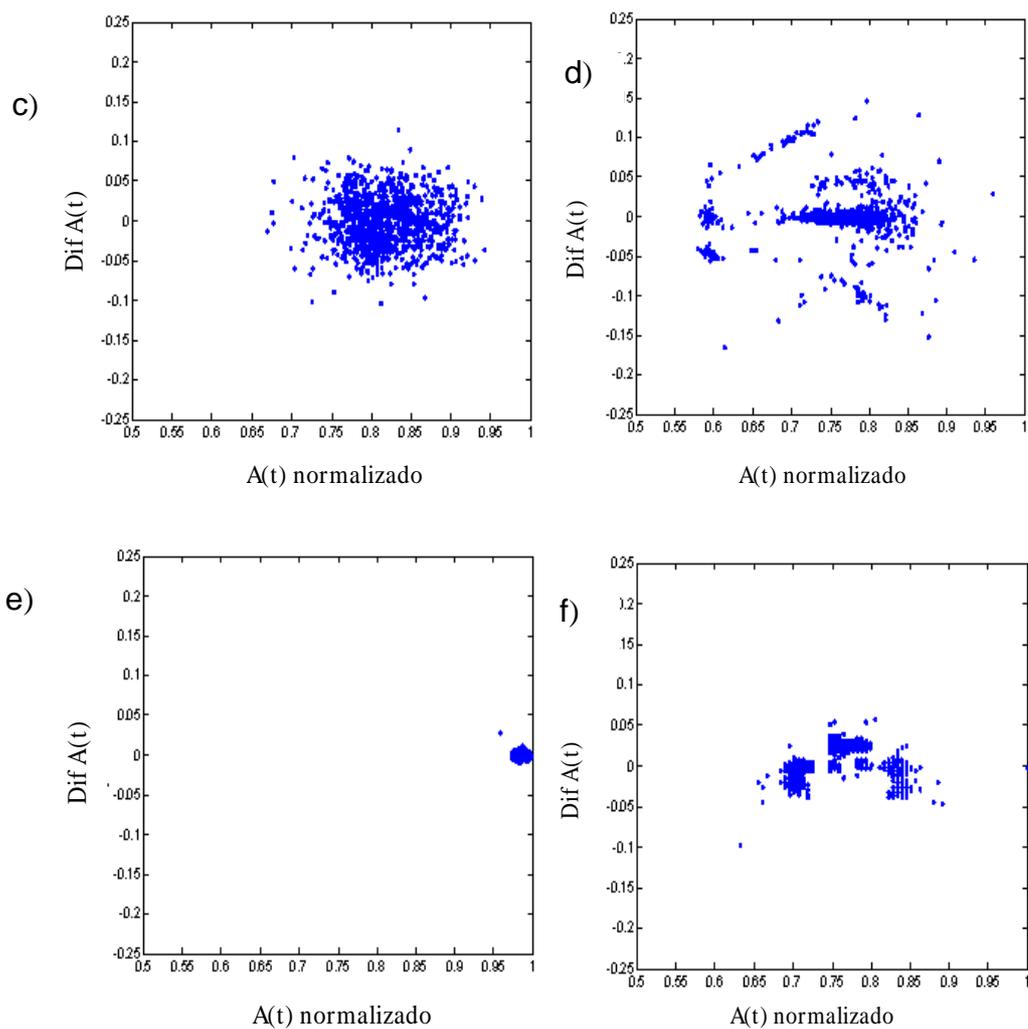


Figura 5.18 - Conclusão

Através da análise das séries longas de ECG e dos intervalos-RR pode-se avaliar o comportamento global do sistema. Com as séries curtas de ECG (Figuras 5.19 e 5.20) temos a possibilidade de se estudar o comportamento local do sistema.

O comportamento local, neste caso é caracterizado pela presença de dois padrões diferentes relacionados a mudanças que ocorrem nas séries curtas. Em geral, a série curta de ECG é formada por dois picos. À medida que ocorre a formação desses picos típicos do ECG (ondas PQRST) o comportamento do sistema muda.

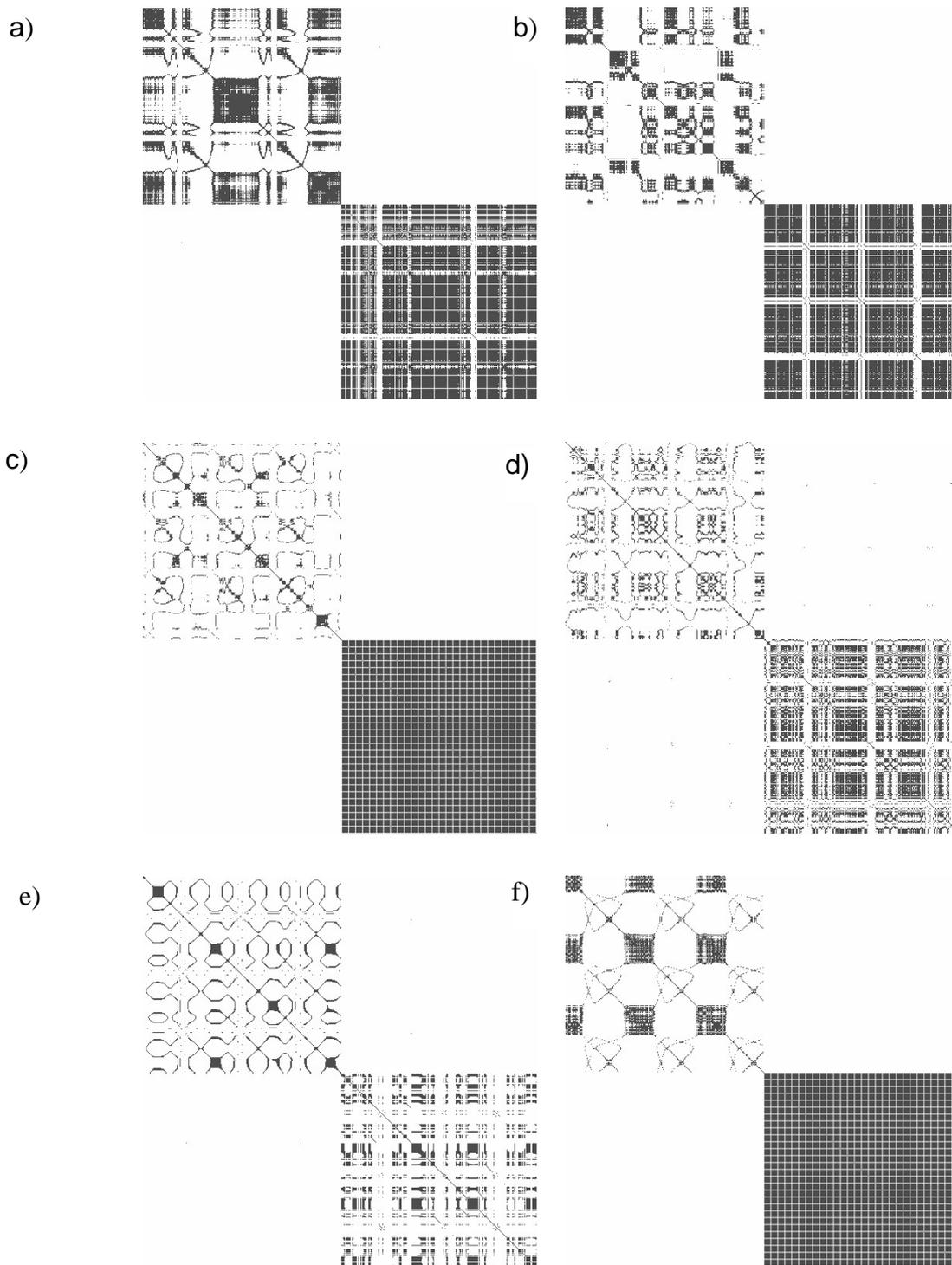


Figura 5.19 : Exemplos de plotagem de recorrência para séries curtas de: (a) um ECG normal, (b) um ECG com fibrilação ventricular, (c) um ECG com ataque cardíaco, (d) um ECG sintético normal, (e) um ECG sintético alterado e (f) um ECG em condições de microgravidade simulada.

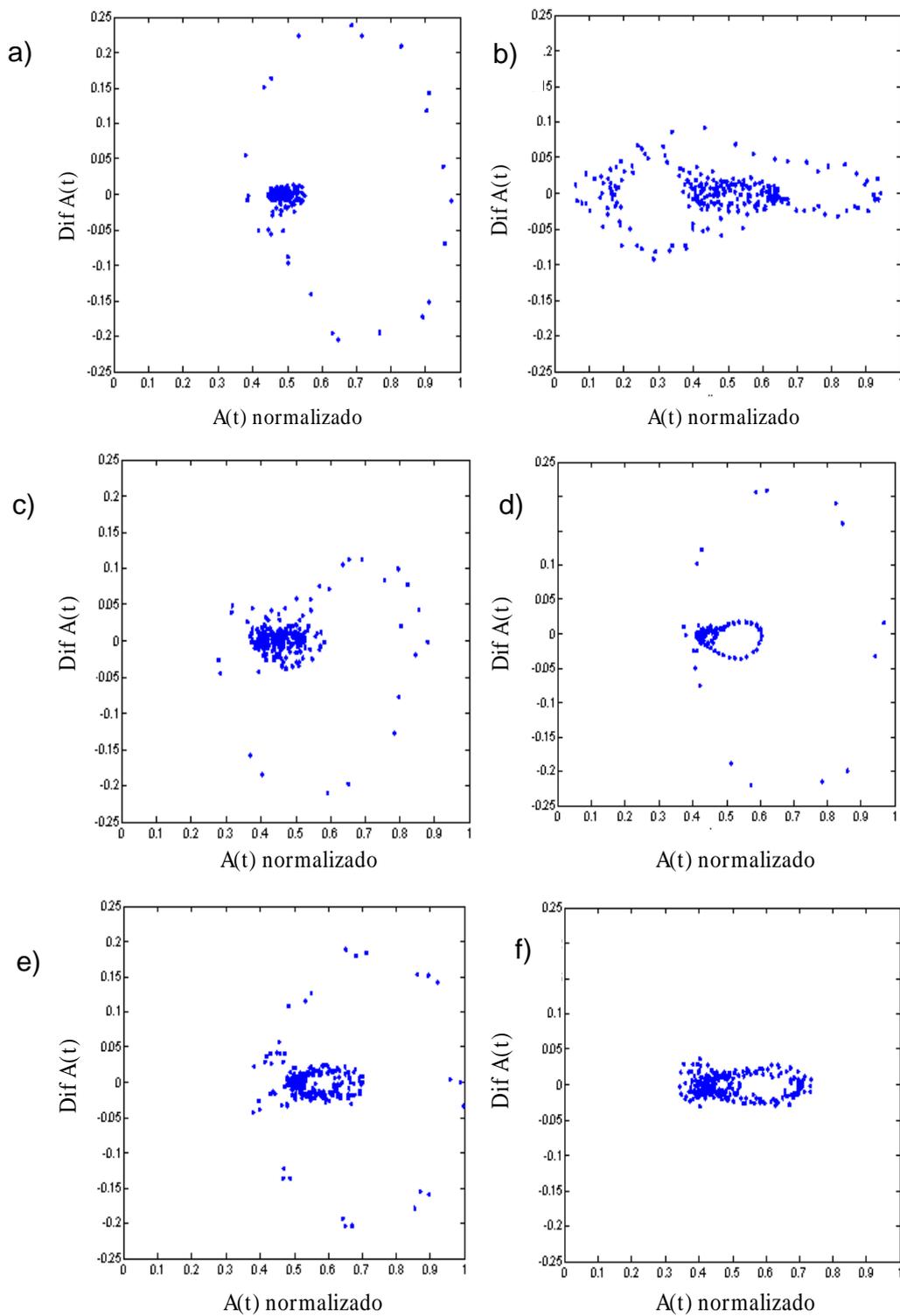


Figura 5.20 : Exemplos de retratos de fase para séries curtas de: (a) um ECG normal, (b) um ECG com fibrilação ventricular, (c) um ECG com ataque cardíaco, (d) um ECG sintético normal, (e) um ECG sintético alterado e (f) um ECG em condições de microgravidade simulada.

As muitas estruturas em blocos presente em quase todos os casos estão relacionadas ao estado de laminaridade, enquanto a presença das diagonais está relacionada ao estado periódico. Para a análise do retrato de fases a quantidade de pontos é insuficiente.

5.3.1 – RQA

As Figuras abaixo (5.21 e 5.22) mostram os valores médios de indicadores para os 6 grupos de dados cardíacos estudados. Em cada gráfico são mostrados os valores médios obtidos para as séries de cada um dos grupos, com seu respectivo desvio-padrão.

A tendência global dos diagnósticos de RQA relacionados com estruturas encontrados para a análise dos ECGs é similar. Os menores valores foram obtidos nos grupos de ECGs com fibrilação e em microgravidade simulada. Os ECGs normais, tanto reais quanto sintéticos apresentaram as maiores médias. Os grupos de ECGs com ataque cardíaco e os sintéticos alterados tiveram variações nos valores desses indicadores (DET, L, ENTR, LAM e TT). Estes resultados parecem corroborar a hipótese de que organismos sadios apresentam um comportamento muito pouco previsível e, conseqüentemente, com a presença de estruturas de curta duração (Liu, 2008).

Para os intervalos-RR não foi possível identificar um padrão nos valores dos indicadores, cada grupo teve valores muito diferentes em cada indicador. Mas, de forma geral, os valores dos indicadores para os grupos de intervalos-RR normais, em condições de microgravidade e sintéticos alterados foram os que obtiveram os maiores valores.

A análise de quantificação de recorrência foi realizada em *Matlab*, utilizando um pacote disponibilizado por Marwan¹⁹ (Marwan, 2007). Os parâmetros utilizados na RQA foram: dimensão de imersão igual a 3, tempo de defasagem (*delay*) igual a 1 e raio de vizinhança igual a 0.1.

¹⁹ <http://www.recurrence-plot.tk/programmes.php>

O desvio máximo entre os valores de RQA para os ECGs reais normais em comparação com os valores de RQA para os ECGs sintéticos normais foi em torno de 28%, tornando evidente a utilidade desta ferramenta para a validação de modelos para a simulação de ECGs.

A tabela 5.3 mostra a média dos indicadores para cada grupo de ECGs estudado.

Tabela 5.3 Resultados da RQA

Dados	DET	L	ENTR	LAM	TT
Normal	0.7902± 0.0925	3.4254± 0.4868	1.5973± 0.2774	0.7140± 0.1774	3.4227± 0.5634
Fibrilação	0.6545± 0.1235	2.8621± 0.2961	1.2356± 0.2662	0.4711± 0.2012	2.5158± 0.2441
Ataque	0.7869± 0.0872	3.4169± 0.4213	1.6026± 0.2430	0.7173± 0.1297	3.4186± 0.6048
Microg	0.6321± 0.1474	2.7894± 0.3811	1.1697± 0.3258	0.4530± 0.2131	2.5628± 0.2940
Sintético1	0.7502± 0.0484	3.4011± 0.2899	1.6032± 0.1578	0.4238± 0.0612	3.2025± 0.3181
Sintético2	0.7287± 0.1139	3.2635± 0.6747	1.4793± 0.3680	0.4945± 0.1979	3.0165± 0.6218

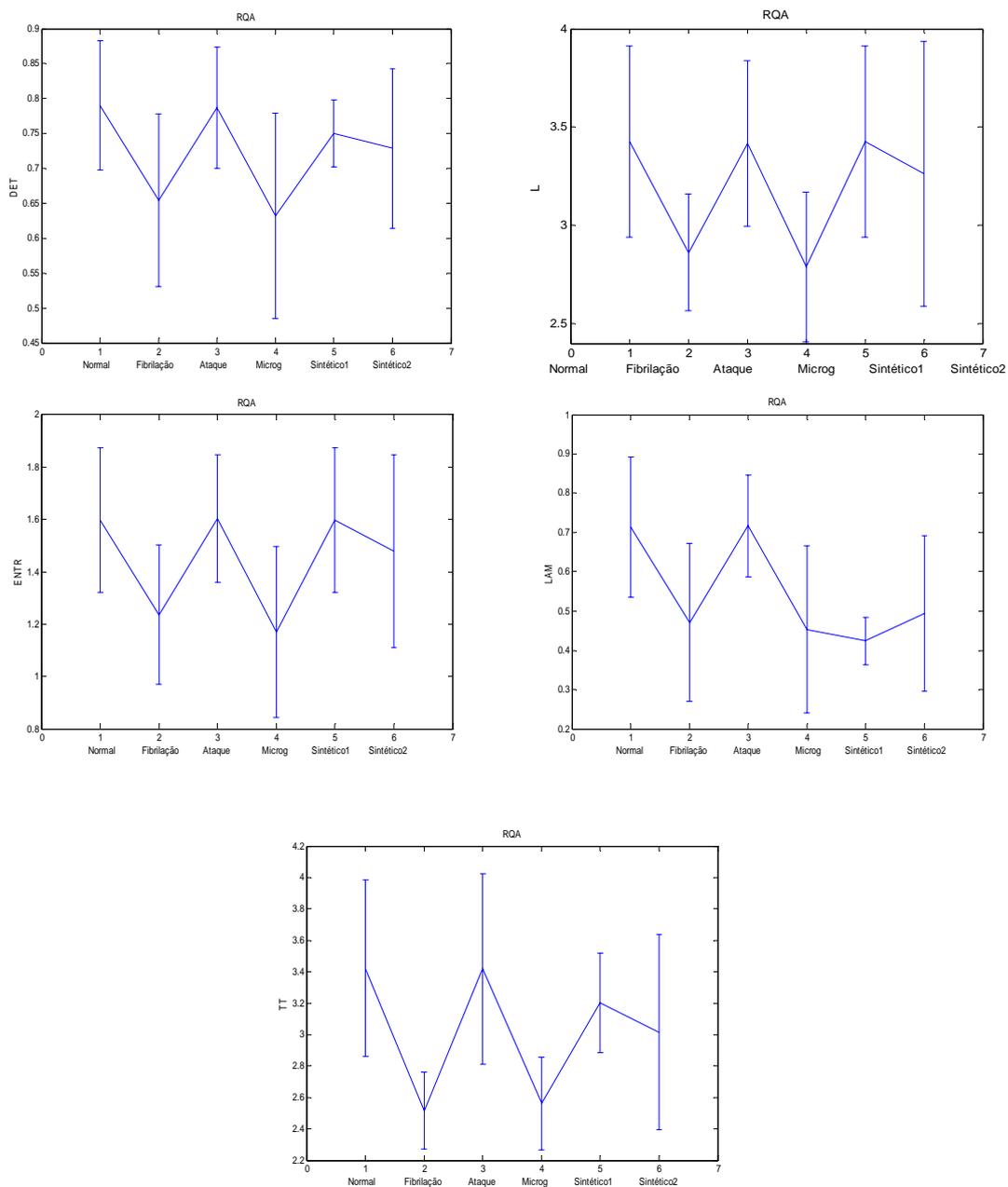


Figura 5.21: Análise de quantificação de recorrência para os 6 grupos de ECGs estudados. Indicadores: DET, L, ENTR, LAM e TT.

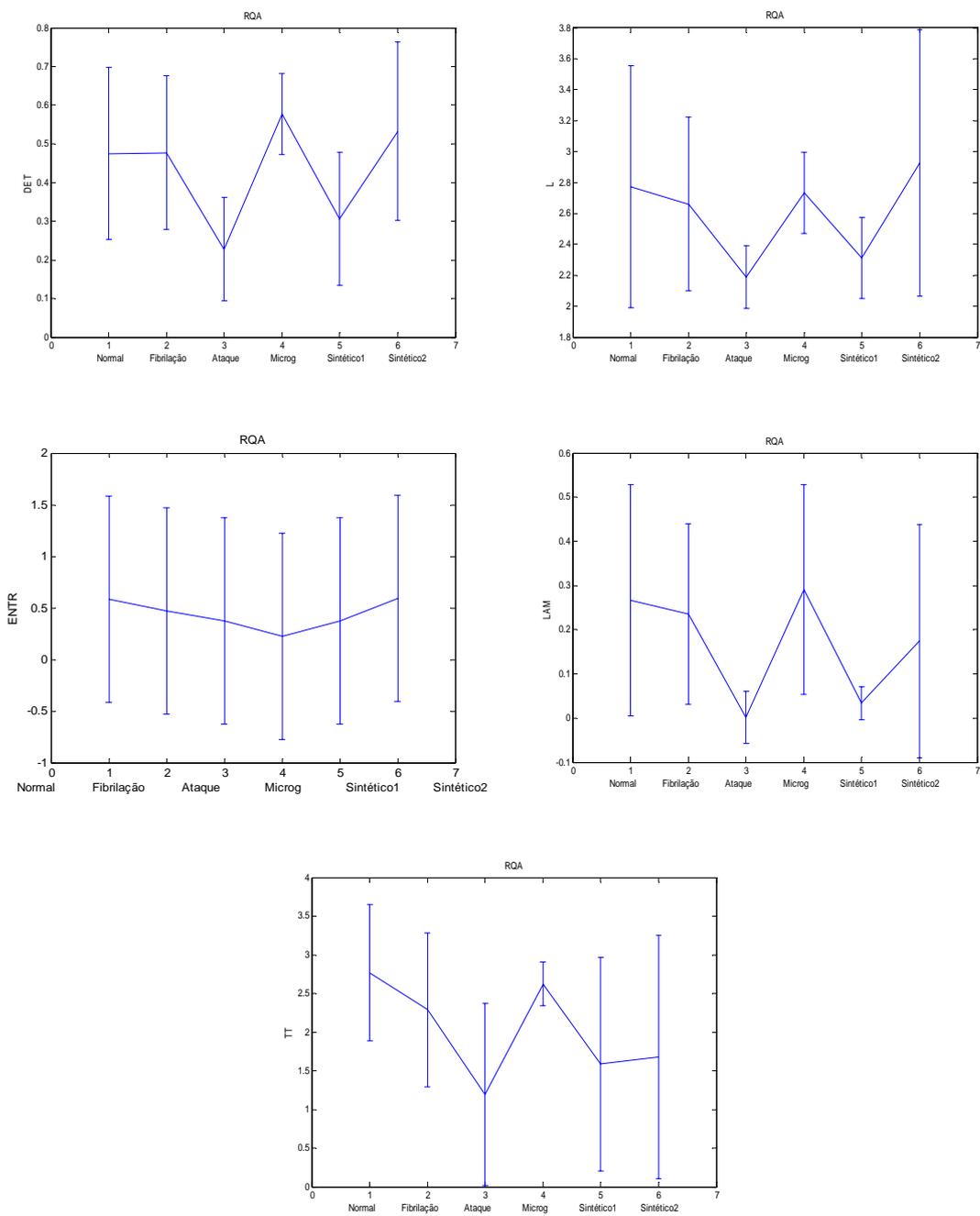


Figura 5.22: Análise de quantificação de recorrência para os 6 grupos de intervalos-RR estudados. Indicadores: DET, L, ENTR, LAM e TT.

5.4. GSA

Os resultados da técnica GSA são mostrados através dos gráficos, relacionados a cada grupo, dos valores médios do coeficiente de assimetria (G) e pelos valores médios da flutuação gradiente (f_{eg}), como mostrado nas Figuras 5.23 e 5.24, respectivamente.

Sinais de processos dinâmicos distintos (diferentes condições dos ECGs) são discriminados utilizando as escalas λ_{mc} mostradas na Tabela 5.4. É realizada a análise dos gráficos e comparação dos resultados das variações dos espectros-gradiente e das flutuações como uma medida de classificação.

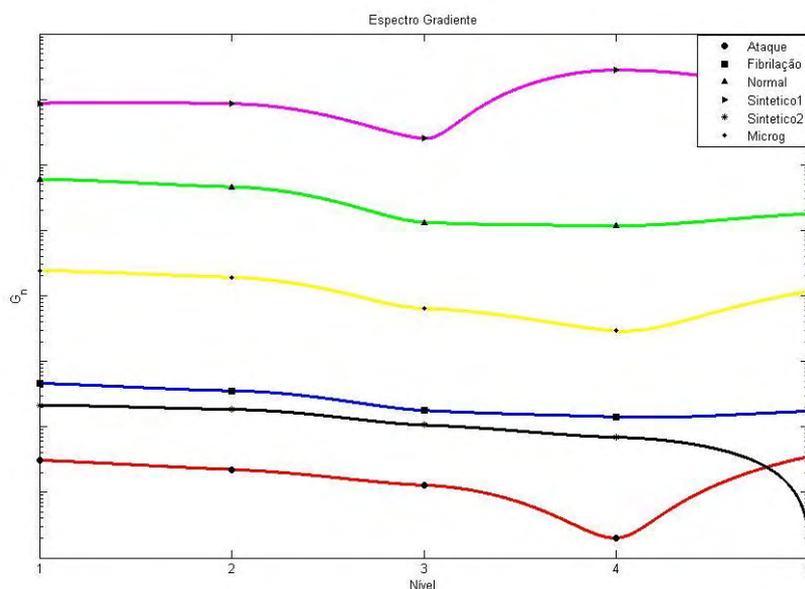


Figura 5.23 – Análise de espectros-gradiente para os grupos de ECGs estudados (1024)

Os resultados do GSA para as séries longas (Figuras 5.23 e 5.24) confirmaram os resultados encontrados a partir da técnica DFA. Os dados sintéticos normais apresentaram espectro-gradiente próximo dos dados normais, enquanto o espectro para os dados sintéticos alterados se mostrou entre os dados de fibrilação e ataque cardíaco, relacionando-se de forma adequada às patologias.

Os dados de microgravidade apresentaram comportamento intermediário entre os casos normal e alterado, mostrando a alteração da complexidade (irregularidade) do sinal, neste caso.

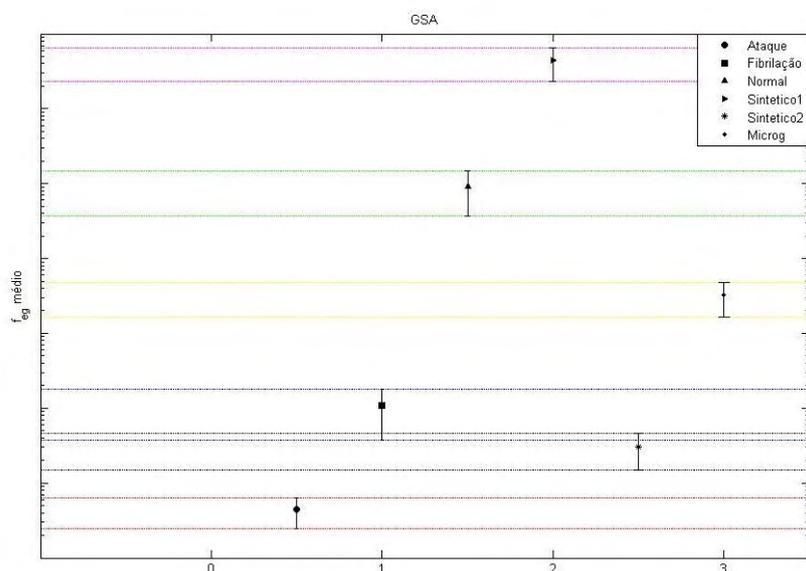


Figura 5.24 – Variação de f_{eg} para os grupos de ECGs estudados (1024)

Tabela 5.4 – Escalas características usadas para o cálculo do Espectro Gradiente

Sinal	Escala original	Escala aproximada
Ataque (1024)	463.9667	484
Fibrilação (1024)	467.5500	484
Normal (1024)	478.2667	484
Sintético normal (1024)	483.2833	484
Sintético alterado (1024)	468.1333	484
Microgravidade (1024)	473.2500	484
Ataque RR	484	484
Fibrilação RR	482.53	484
Normal RR	472.53	484
Sintético normal RR	474	484
Sintético alterado RR	484	484
Microgravidade RR	466.8	484
Ataque 256	119.6	121
Fibrilação 256	128.6	121
Normal 256	121	121
Sintético normal 256	121	121
Sintético alterado 256	121	121

No caso das séries curtas (Figuras 5.25 e 5.26), mesmo com espectros menores foi possível classificar os diferentes tipos de dados, considerando que os espectros para os dados sintéticos normais deveriam se aproximar dos espectros para os dados reais normais, e que os espectros dos dados sintéticos alterados deveriam estar próximos dos espectros referentes aos dados alterados. O comportamento dos dados da microgravidade simulada, embora seja de pacientes sem patologia, foi intermediário (entre normalidade e patologia), mostrando a complexidade imposta pelas alterações da gravidade. A forma dos espectros se manteve qualitativamente constante na análise com séries longas e curtas. Os dados reais normais apresentaram espectros mais lineares que os alterados e que os sintéticos.

Para os intervalos RR (Figuras 5.27 e 5.28) a mesma classificação foi encontrada, porém com sobreposições de intervalos. A forma dos espectros, nesse caso, apresentou mais variações em relação à linearidade.

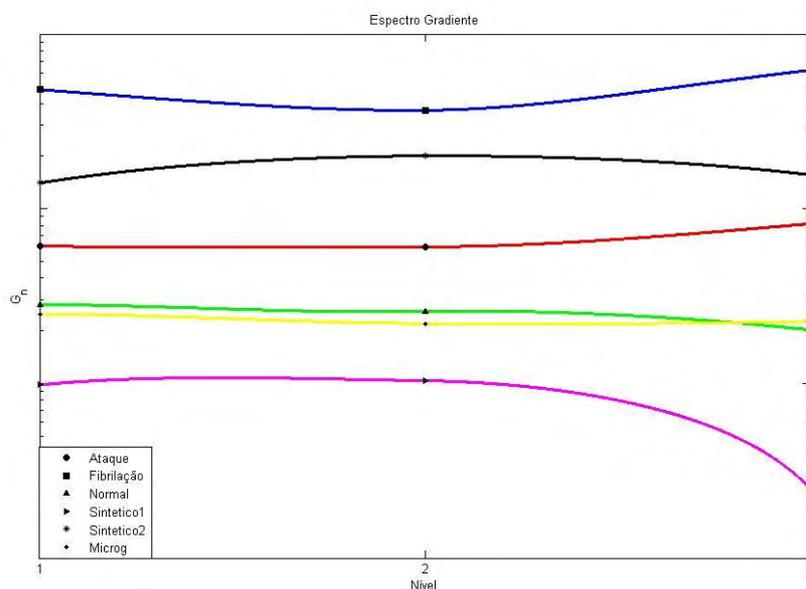


Figura 5.25 – Análise de espectros-gradiente para os grupos de ECGs estudados (séries curtas)

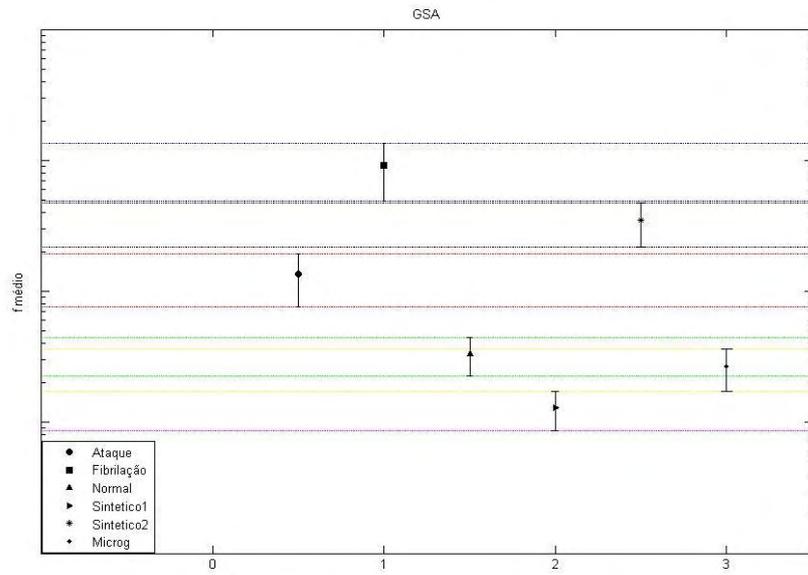


Figura 5.26 – Variação de f_{eg} para os grupos de ECGs estudados (séries curtas)

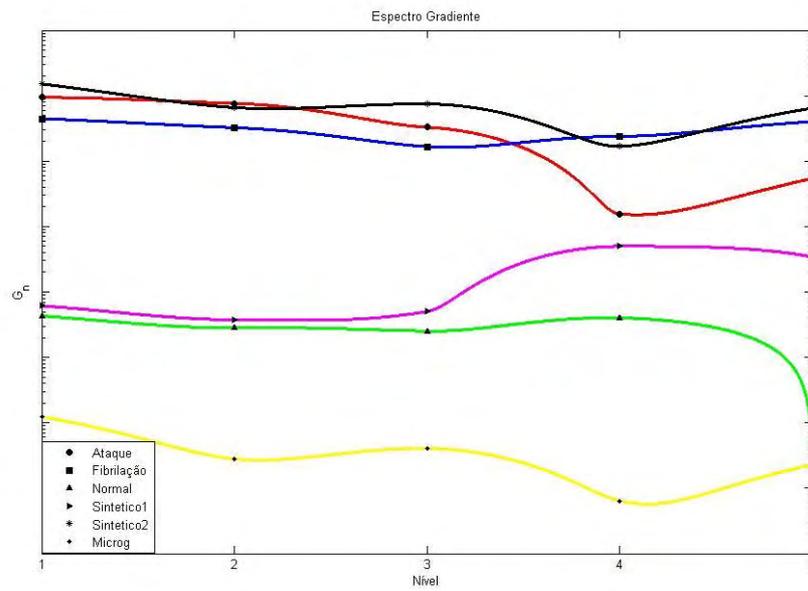


Figura 5.27 – Análise de espectros-gradiente para os grupos de Intervalos-RR estudados

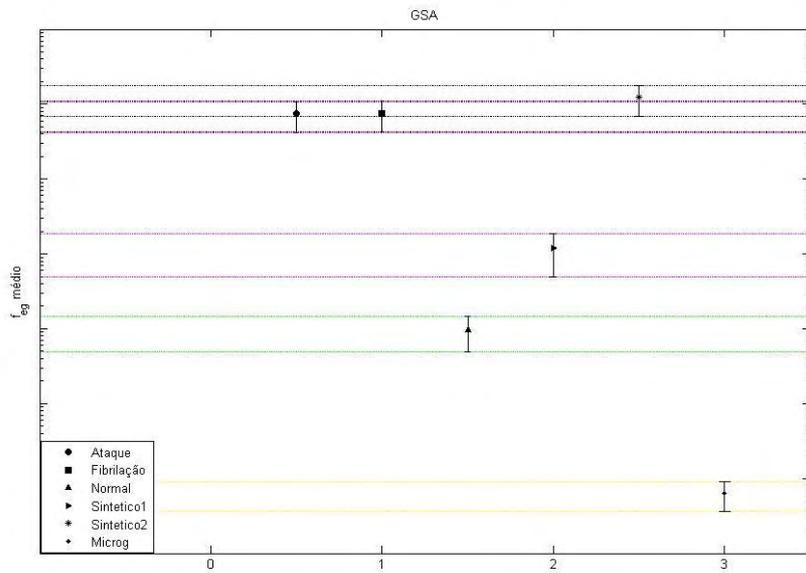


Figura 5.28 – Variação de f_{eg} para os grupos de Intervalos-RR estudados

5.5. Avaliação das técnicas de análise

Para avaliar o desempenho das metodologias empregadas para a classificação dos diferentes grupos de ECGs foi considerada a intersecção máxima das barras de erro em relação à escala máxima do gráfico, como mostrado no exemplo abaixo (Figura 5.29):

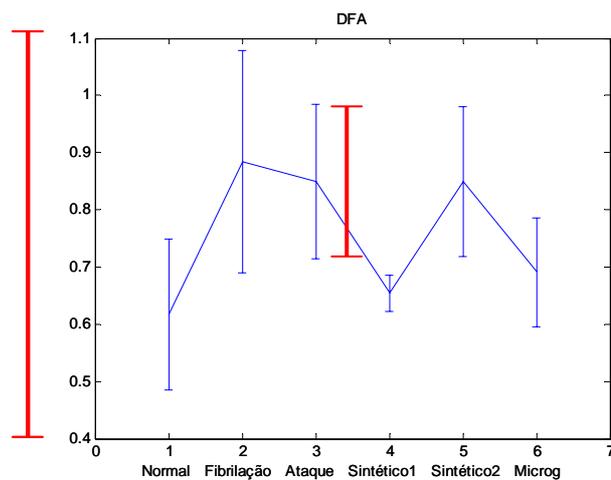


Figura 5.29 – Exemplo do cálculo da intersecção máxima das barras de erro.

Em relação à avaliação do desempenho de cada técnica na classificação dos diferentes grupos de dados, considerando a classificação de um sinal genérico, através intersecção máxima das barras de erro, verificou-se que as menores intersecções foram obtidas pela técnica GSA (1,3%), enquanto as outras metodologias apresentaram intersecções da ordem de 38% (Vide tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Erros na classificação dos diferentes grupos de ECGs

	DET (RQA)	GSA	DFA	Espectro de Potência
Intersecção máxima	30%	1,3%	38%	46%

Para avaliar o desempenho das metodologias na validação do modelo MCTS, ou seja, o quanto a técnica conseguiu verificar o quanto os dados sintéticos se aproximam dos reais, foi considerado o máximo desvio do valor esperado, entre as medidas para ECGs normais real e sintético. Ao maior valor (x) somado o desvio-padrão e ao menor valor (a) subtraído o desvio-padrão. A diferença entre esses resultados (z e c) foi comparada com a média desses dois valores $(x+a/2)$, como mostrado no esquema abaixo:

$$\begin{array}{l}
 (x > a) \\
 x \pm y \longrightarrow x + y = z \qquad \qquad \qquad (x+a)/2 \text{ ---- } 100\% \\
 a \pm b \longrightarrow a - b = c \qquad \qquad \qquad z - c \text{ ----- } ?
 \end{array}$$

Os menores desvios máximos foram obtidos através dos indicadores de RQA (22%) (Tabela 5.6). Para todas as outras metodologias, com exceção do espectro de potências (com desvio máximo > 100%), o desvio máximo entre o real e o sintético ficou em torno de 40%.

Tabela 5.6 – Erros na comparação entre os ECGs normais reais e sintéticos

	DET (RQA)	GSA	DFA	Espectro de Potência
Máximo desvio	22%	47%	30%	152%

CAPÍTULO 6

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste projeto de mestrado evidenciam que o modelo MCTS é adequado para gerar sinais sintéticos de ECG. O modelo permite simular sinais sintéticos com características dos sinais reais, o que possibilitou a simulação inédita de patologias (fibrilação ventricular e ataque cardíaco) através do mesmo. Dessa forma, considerando os padrões de variabilidade alterados pela baixa gravidade, concluímos que o modelo MCTS poderá ser útil no estudo de simulação de ECGs em microgravidade. É importante destacar, que outros modelos estudados nesse trabalho (apresentados no apêndice D), embora façam boa reprodução do potencial de ação cardíaco, não simulam os padrões das ondas PQRST dos ECGs com realismo satisfatório.

As análises com os sinais dos intervalos-RR foram importantes para confirmar os resultados obtidos a partir da análise dos ECGs. Porém, devido a necessidade de conversão dos arquivos de ECG para o formato utilizado no banco de dados da *Physionet*, requisitos para a utilização do software de detecção de picos (ECGLab), erros podem ter sido inseridos nos tacogramas. Um estudo mais criterioso sobre os padrões de variabilidade dos tacogramas deverá ser realizado em 2009, dando continuidade a esta pesquisa.

No contexto da extensão das séries, os resultados validaram a técnica GSA como um bom classificador de padrões de ECGs, tanto para séries longas como para séries curtas. Cabe ressaltar que os resultados de classificação foram robustos em relação ao tamanho das séries. Em relação às séries curtas, um novo critério para seleção dos ECGs foi apresentado. O critério consiste na seleção de padrões curtos de ECGs através do alinhamento dos primeiros picos e a restrição da seqüência ao segundo ou terceiro pico. Este

critério mostrou-se satisfatório para aplicação do GSA buscando a classificação rápida de padrões de ECGs.

Em relação ao desempenho das técnicas de análise empregadas nesse estudo, verificou-se que os indicadores de RQA, que obtiveram o menor desvio, foram melhores para a validação do modelo MCTS. Enquanto a metodologia GSA, que obteve a menor intersecção das barras de erro, foi considerada melhor para classificação dos diferentes grupos de dados. Entretanto, um estudo mais criterioso considerando histogramas para todos os desvios deverá ser desenvolvido em pesquisas futuras. De um modo geral, os resultados obtidos são satisfatórios para validar as técnicas de análise empregadas. Para melhorar a classificação dos diferentes sinais investigados, um estudo de outras abordagens poderá ser incorporado em uma próxima etapa.

Cabe destacar que na primeira etapa de desenvolvimento do presente trabalho foi realizado um estudo de equações e modelos para simulação computacional dos sinais de ECGs. Dentro do escopo da computação aplicada, selecionamos para simulação as rotinas desenvolvidas para o modelo MCTS, simples e direto, que foram responsáveis pela geração dos principais sinais sintéticos analisados neste trabalho. No contexto de modelagem computacional, aprimoramentos do modelo MCTS devem ser investigados levando em consideração trabalhos mais recentes que envolvem sistemas com mais equações (Benitez, 2008).

Considerando a complexidade computacional dos algoritmos e rotinas em *Matlab* utilizadas em cada metodologia, uma classificação da eficiência computacional de cada uma deverá ser realizada considerando séries longas e contagem de rotinas de recorrência. Nesse contexto, como complementação da abordagem computacional, será preciso definir um “benchmak” apropriado, bem como a extensão mínima dos dados a serem utilizados em um futuro teste de desempenho das técnicas.

Como último comentário, cabe ressaltar que os dados provenientes das simulações da microgravidade (*Tilt test*) caracterizam as principais alterações encontradas nos sistemas cardíacos submetidos à ausência de gravidade, importante na logística das missões espaciais tripuladas. Dessa forma, um estudo preliminar com base nos resultados deste projeto, foi apresentado na Sessão de Microgravidade da 37^a Assembléia Científica do COSPAR (*Committee for Space Research*), da ESA, realizado de 13 a 20 de Julho de 2008 em Montreal, Canadá (Guerra, 2008). Nesta oportunidade, discutimos, com especialistas da NASA e ESA, o acesso à banco de dados relacionados às missões espaciais tripuladas. Segundo eles, a maioria dos dados provenientes de experimentos de simulação de microgravidade por vôos parabólicos, e de astronautas em aeronaves e estações espaciais, são classificados e por isso, demandam uma logística burocrática não-trivial para liberação. Dessa forma, caso haja interesse na formalização da pesquisa desenvolvida neste projeto, a AEB e o MCT poderão atuar nas iniciativas de cooperação científica para o desenvolvimento dessa nova área de pesquisa no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADELSBRUNNER, H. **Geometric algorithms**. North-Holland: Elsevier, 1993.

ASSIREU, A.T.; ROSA R.R. Gradient pattern analysis of short nonstationary time series: an application to Lagrangian data from satellite tracked drifters. **Physica D**, v.168, p. 397-403, 2002.

ASSIREU, A.T. *et al.* Aplicação do Operador de Fragmentação Assimétrica (FA) na caracterização de controles geomorfológicos em reservatórios hidroelétricos. **Revista Brasileira de Geociências**, v.34, n.4, p.501-508, 2004.

BARBOSA, E. B. M. **Estudo da variabilidade de séries temporais ambientais através de espectros de assimetria implementados em software científico livre**. 2006-05-26. 107 p. (INPE-14670-TDI/1223). Dissertação (Mestrado em Computação Aplicada) - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, 2006.

BEELEER, G.W.; REUTER, H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. **Journal of Physiology**, v.268, p.177-210, 1977.

BENITEZ, R.; ALVAREZ-LACALLE, E.; ECHEBARRIA, B.; GOMIS, P.; VALLVERDU, M.; CAMINAL, P. Characterization of the nonlinear content of the heart rate dynamics during myocardial ischemia. **Medical Engineering & Physics**, 2008. submetido

BRILLINGER, D. R. **Classics in Applied Mathematics**, Philadelphia, Siam, 2001. Time Series: Data Analysis and Theory.

CAIANI, E.G.; VIMERCATI, C.; TU, T.D.; CAPDEROU, A.; CERUTTI, S.; VAIDA, P. Quantitative Analysis of T-Wave Amplitude during Parabolic Flight. **Computers in Cardiology**, v. 33, p.261-264, 2006.

CAMPANHARO, A. S. L. O.; RAMOS, F. M.; MACAU, E. E. N.; ROSA, R. R.; BOLZAN, M. J. A.; SÁ, L. D. A. Searching chaos and coherent structures in the atmospheric turbulence above the Amazon forest. **Phil. Trans. R. Soc. A**, v.366, p.579–589, 2008. doi:10.1098/rsta.2007.2118

CARVALHO, J.L.A.; ROCHA, A. F.; NASCIMENTO, F. A. **Desenvolvimento de um sistema para análise da variabilidade da frequência cardíaca**. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA, São José dos Campos, **Anais**, São José dos Campos, SBEB, v.5, p.345-348, 2002.

CLAYTON, R.H.; YU, D., **Analysis of pseudo-ECG signals of ventricular tachyarrhythmias**, Heriot-Watt University, 1999. Research Reviews of Nonlinear Dynamics and Optics. Disponível em: <<http://www.phy.hw.ac.uk/resrev/ndos/VF1.htm>>. Acesso em 05 Jun 2006.

CLAYTON, R. H.; HOLDEN A.V. Computational simulation of multiple ondeleta re-entry and fibrillatory conduction shows differences in the ECG characteristics of each mechanism. **Computers in Cardiology**, v.27, p.343-346, 2000.

CLÉMENT, G.; BUKLEY, A. Artificial Gravity, **Springer-Verlag**, 2007.

CONVERTINO, V.A. Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures. **Gravitational in Space Biology**, v.18, n.2, p.59-70, 2005.

COUCKUYT, K.; Verheyden, B.; BECKERS, F.; LIU, J.; AUBERT A.E. Complex Demodulation of Baroreflex during Parabolic Flighth. **Computers in cardiology**, v.33, p.869-872, 2006.

DAUBECHIES, I. The ondeleta transform, time-frequency localisation and signal analysis. **IEEE Trans. Inform. Theory**, v.36, p.961-1004, 1990.

DANTAS, M. S. **Análise espectral de padrões-gradiente de séries temporais curtas**. Dissertação (Mestrado em Computação Aplicada) - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, 2008.

FENTON, F.; Karma, A. Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation. **Chaos**, v. 8, n.1, p.20-47, 1998.

FERZIGER, J. H.; Wiley, J. **Numerical methods for engineering application**, California, 1981.

FITZHUGH, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. **Biophysical Journal**, v.1, p.445-466, 1961.

GARCIA, E. V. **Processamento de sinais usando Ondeletas para caracterização da repolarização ventricular durante hipoglicemia**. 2005-08-22. 205 p. Tese (Doutorado em engenharia elétrica) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

GAO, W.; LI, B. L. Ondeleta Analysis of Coherent Structures at Atmosphere-Forest Interface. **Journal of Applied Meteorology**, vol 32, p.1717-1725, 1993.

GLERIA, I.; Matsushita, R.; SILVA, S. Sistemas complexos, criticalidade e leis de potência. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.26, n.2, p.99-08, 2004.

GOMES, D.M.; CURY, L.K.P. **A bomba cardíaca: uma abordagem geral da anatomia e fisiologia do coração**. Escola Superior em Ciências da Saúde (ESCS), Brasília, 2002.

GRUDZINSKI, K.; ZEBROWSKI J.J. Modeling cardiac pacemakers with relaxation oscillators. **Physica A**, v. 336, p.153-162, 2004.

GUERRA, J. M.; ROSA, R.R.; RUSSOMANO, T. Simulation and Analysis of Eletrocardiogramlike Signals under Microgravity Conditions. **Advances in Space Research**, 2008. submetido

GUERRA, J. M. **Análise dinâmica das equações de Fitzhugh-Nagumo**. In: Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional - CNMAC, 30, 3 a 6 Set 2007, Florianópolis. Proceedings do CNMAC 2007. CD-ROM.

GUERRA, J.M. **Ondeletas and Gradient-Pattern analysis applied in cardiac signals**. In: International Conference of the Brazilian Association for Bioinformatics and Computational Biology - X-meeting, 3, 1 a 3 de Nov 2007, São Paulo. Proceedings do Xmeeting 2007. CD-ROM.

GUERRA, J.M. **Computational analysis of eletrocardiogram signals**. In: International Symposium on Mathematical and Computational Biology – BIOMAT, 24 a 29 de Nov 2007, Armação dos Búzios.

GUYTON, A. C.; HALL, J.D. **Tratado de fisiologia médica**. 9 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Fisiologia humana e mecanismos de doenças**, 6ª ed., Guanabara, Rio de Janeiro, 1998.

HAAR, A. Zur theorie der orthogonalen funktionen-systeme. **Math. Ann.**, v.69, p.331-371, 1910.

HAGELBERG, C. R.; GAMAGE, N. K. K. Applications of Structure Preserving Ondeleta Decompositions to Intermittent Turbulence: A Case Study. In: Foufoula-Georgiou, E.; Kumar, P. et al. **Ondeletas in Geophysics**, Academic Press: 45-80, 1994.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve. **Journal of Physiology**, v.117, p.500-544, 1952.

HOFFMAN, J. D.; DEKKER M. **Numerical methods for engineers and scientists**, New York, USA: Marcel Dekker, 2001.

PILLA JUNIOR, V.; LOPES, H.S. Reconhecimento de Padrões em Sinais Eletrocardiográficos com Rede Neurofuzzy e Algoritmos Genéticos. In: BRAZILIAN CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS, 4. - CONGRESSO BRASILEIRO DE REDES NEURAIAS, 4., 1999, São José dos Campos. **Proceedings...** São José dos Campos - SP – Brazil: ITA, p.42-46, 1999.

KIRSCH, K.; GUNGA, H-C. **Changes to human physiology in space, and space medicine.** Aspects of current microgravity research, a world without gravity, 2001. p.35-47. SP-1251 - ESA Special publication.

KRISHNAM, R.; NAZERAN, H.; CHATLAPALLI, S.; HALTIWANGER, E.; PAMULA, Y. Detrended Fluctuation Analysis: A suitable long-term measure of HRV signals in children with sleep disordered breathing. **IEEE Engineering in Medicine and Biology**, p.1174-1177, 2005. 27th Annual Conference

KULLBACK, S.; LEIBLER, R.A. On information and sufficiency. **Annals of Mathematical Statistics**, v.22, n.1, p.79-86, 1951.

LEES, P.J. Cardiology in space. **Hell J Cardiol**, v. 46, p.320-323, 2005.

LIU, Y. L.; MACAU, E. E. N.; BARROSO, J. J.; VIANA, R. L.; CALDAS, I. L.; GODOY, M.; GUIMARÃES, Z. A. Classificação de indicadores em RQA utilizando SOM em dados de VFC. **Revista Tema**, v.9, n.2, Dincon, 2008.

LUO, C.; RUDY Y. A Model of the Ventricular Cardiac Action Potential - Depolarisation, Repolarisation and Their Interaction. **Circulation Research, Journal of the American Heart Association**, v.68, p.1501-1526, 1991.

MCSHARRY, P.E. A dynamical model for generating synthetic eletrocardiogram signals. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v.50, n.3, p.289-294, 2003.

MAIA, I.G.; FRANCISCO, F.E.S.C. **Eletrofisiologia Clínica e Intervencionista das arritmias cardíacas.** Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 1997.

MAINARD, L. T.; SASSI, R. Analysis of scaling behavior of ECG signal during atrial fibrillation. **Computers in Cardiology**, v.32, p.627-630, 2005.

MALLAT, S. A Theory for Multiresolution Signal Decomposition: The Ondeleta Representation. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, v.11, p.674-693, 1989.

MARWAN, N.; NIELS, W.; MEYERFELDT, U.; SCHIRDEWAN, A.; KURTHS J. Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. **Physical Review E**, n. 66, 026702, 2002.

MARWAN, N.; ROMANO, M. C.; THIEL, M.; KURTHS J. Recurrence Plots for the Analysis of Complex Systems. **Physics Reports**, n.438, n. 5-6, p.237-329, 2007.

MIGEOTTE, P.F.; PRISK, G. K.; PAIVA, M.; Microgravity alters respiratory sinus arrhythmia and short-term heart rate variability in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, n. 284, p.1995-2006, 2003.

MORLET, J. Sampling theory and wave propagation. **NATO ASI Series, Issues In Acoustic Signal/Image Processing and Recognition**, n.1, p.233-261, 1983.

MOVAHED, M. S.; Jafari, G. R.; GHASEMI, F.; RAHVAR, S.; TABAR, M. R. R. Multifractal detrended fluctuation analysis of sunspot time series. **Journal of Statistical Mechanics** (P02003), 2006.

NAGUMO, J.S. *et al.* An active pulse transmission line simulating nerve axon. **Proc. IRE**, v. 50, p.2061-2071, 1962.

NISKANEN, J.-P.; TARVAINEN, M. P.; RANTA-AHO, P.O.; KARJALAINEN, P. A. **Software for advanced HRV analysis**. University of Kuopio Department of Applied Physics Report Series (ISSN 0788-4672), 2002. Disponível em: <<http://bsamig.uku.fi/winhrv.shtml>>. Acesso em 03 de Jun 2008.

NOBLE, D. A Modification of the Hodgkin-Huxley Equations Applicable to Purkinje Fibre Action and Pace-maker Potentials. **Journal of Physiology**, v.160, n.2, p.317-352, 1962.

PANFILOV, A.V.; PERTSOV, A.M. Vortex ring in three- dimensional active medium in reaction diffusion system. **Doklady AN SSSR**, v.274, p.1500-1503, 1984.

PENG, C.K.; HAVLIN, S.; STANLEY, H.E.; GOLDBERGER, A.L. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeats time series. **Chaos**, v.5, n.1, p.82-87, 1995.

PERFETTO, J. C.; D'ATTELLIS A. R. Detrended Fluctuation Analysis (DFA) and R-R Interval Variability: A New Linear Segmentation Algorithm. **Computers in Cardiology**, v.33, p.629-632, 2006.

PHYSIONET, The research resource for complex physiologic signals. **Physiobank, ECG Databases**. Disponível em: <<http://www.physionet.org>>. Acesso em: 01 Mar 2006.

PRADO, J. M. S. ; COSTA, P. S.; MARMO, D. B.; MARTINS, L. E. B.; GALLO-JUNIOR, L.; GOLFETTI, R. Cardiovascular autonomic control in healthy adolescents. **The FASEB Journal**, 2008. 22:970.41

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical. Elsevier Science, **International Journal of Cardiology**, v.84, n.1, p.1-14, 2002.

- RAMOS, F. M. **Caos em séries temporais: uma abordagem computacional**. Apostila, ELAC, 2007. Curso: Análise Computacional de Processos Não-Lineares em Ciências Ambientais e Espaciais
- RASSI, Jr. A.. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. **Jornal de Cardiologia**, Disponível em <www.cardios.com.br>, Acesso em 03 de Fev 2005.
- ROSA, R.R.; KARLICKY, M.; VERONESE, T.B. *et al.* Gradient pattern analysis of short solar radio bursts. **J. Adv. Space Res.**, v.42, n.5, p.844-851, 2008.
- ROSA, R.R.; Baroni, M.P.M.A.; ZANIBONI, G.T. *et al.* Structural complexity of disordered surfaces: Analyzing the porous silicon SFM patterns. **Physica A - Statistical Mechanics and its applications**, v.386, n.2, p.666-673, 2007.
- ROSA, R. R.; CAMPOS, M.R.; RAMOS, F. M. *et al.* Gradient pattern analysis of structural dynamics: application to molecular system relaxation. **Braz. Journal of Physics**, v.33 (3), p.605-610, 2003.
- ROSA, R. R.; Sharma, A. S.; Valdivia, J.A. Characterization of assymmetric fragmentation patterns in spatially extended systems. **Int. Journal of Modern Physics C**, v.10 (1), 147-163, 1999.
- RUSSOMANO, T.; SANTOS, M. A.; FALCÃO, F. P.; BAUER, M., SUNDARESAN, A.; MARTINELLI, L. K. The effect of simulated microgravity on proliferation and viability of immune cells. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, v.1, p.1-5, 2008.
- SALTIKOVA, M.; CAPDEROU, A.; ATKOV, O.; BAILLART, O.; KONOVALOV, G.; KATAEV, YU; VORONIN, L.; KASPRANSKI, R.; MORGUN, V. ECG voltage modifications as response to gravity changes. **J Gravity Physiol**, v.11, n.2, p.87-88, 2004.
- SOVIDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC/ECG). **Consensos e diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2001. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br>>. Acesso em: 03 Fev 2008.
- SEPS, B.; BECKERS, F.; RAMAEKERS, D.; AUBERT, A. Acute heart rate response to weightlessness conditions during parabolic flight. Space Scientific Research in Belgium, Publ. Federal office for scientific. **Technical and cultural affairs**, v.1, p.151-158, 2001.
- TASK FORCE of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v. 93, p.1043-65,1996.

TRAPPE, T.; TRAPPE, S.; LEE, G.; WIDRICK, J.; FITTS, R.; COSTILL, D. Cardiorespiratory responses to physical work during and following 17 days of bed rest and spaceflight. **J Appl Physiol**, v.100, p.951-957, 2006.

TORRENCE, C.; COMPO, G.P. A Practical Guide to Ondeleta Analysis. **Bull. of the American Meteorological Soc.**, v.79, n. 1, p.61-78, 1998.

VAN DER POL, D.; Van der Mark, J. The Heartbeat as a Negative Resistance Oscillator, and an Electrical Model of the Heart. **Philos. Mag.** v.6, p.763, 1928.

VASCONCELOS, D. B. **Correlação espacial em redes de mapas acoplados.** Tese (Doutorado em Ciências – Pós graduação em Física), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

VERHEYDEN, B. **Cardiovascular control in Space and on Earth:** the challenge of gravity. Tese de Doutorado, Leuven University Press, 2007.

WIKIPEDIA. **Astronaut.** Disponível em:
<<http://en.wikipedia.org/wiki/Astronaut>>. Acesso: 02 Nov 2008.

WINFREE, A. T. **When time breaks down:** the three-dimensional dynamics of electrochemical waves and cardiac arrhythmias. Princeton: University Press, 1987.

GLOSSÁRIO

Arritmia Sinusal Respiratória - é o nome dado às oscilações nos gráficos dos intervalos-RR, devido à atividade parassimpática síncrona com o ciclo respiratório.

Circadiana - cujo ciclo ou período é de cerca de 24 horas (diz-se de ritmo biológico, atividade, função etc.)

DFA – *Detrended Fluctuation Analysis* ou Análise da flutuação destendenciada, método introduzido por Peng *et al* 1994, tem sido utilizada na detecção de correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias (Krishnam, 2005).

“Drift” – mantido em inglês por falta de termo apropriado em português.

Eferente - que conduz para fora de um órgão (nesse caso, do SNC) ou do centro para a periferia.

GPA - *Gradient Pattern Analysis*, técnica desenvolvida por Rosa *et al* em 1999, que permite caracterizar regimes complexos, como intermitência e turbulência, durante a formação e evolução de padrões espaço-temporais em sistemas não-lineares.

Homeostase - é uma regulação interna em resposta ao ambiente externo de modo a manter uma condição estável, mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmico controlados por mecanismos de regulação inter-relacionados.

Nodo sinusal - é uma estrutura do tecido excito-condutor, muito importante para o automatismo cardíaco.

Onda - termo relacionado ao padrão estrutural do ECG correspondente a assinatura parcial das ondas de natureza físico-química que apresentam assinaturas nas oscilações do tecido cardíaco.

Ondas de Mayer - estão presentes no sinal de pressão sanguínea; podem ocorrer devido a regulação de parte do sistema nervoso central, relacionado ao controle da pressão arterial, mais especificamente, denominada de baroreflexo.

Persistência - para cada escala de iteração, o valor da amplitude tende a aumentar se estiver alto ou a diminuir se estiver baixo, o que resulta num padrão de variabilidade com uma faixa dinâmica instável (Rosa, 2008).

“P-*chip*” - Função de interpolação cúbica de Hermite.

Physionet – fonte de pesquisa para sinais fisiológicos complexos. Site que oferece acesso gratuito através da Web para bancos de dados de sinais fisiológicos e softwares de código aberto relacionados.

Sistema Nervoso Autônomo - é a parte do Sistema Nervoso que está relacionada ao controle da vida vegetativa, ou seja, controla funções como a respiração, circulação do sangue, controle de temperatura e digestão.

Tacograma - é um tipo de sinal cardíaco mais simples para a caracterização da variabilidade da frequência cardíaca; é uma poderosa ferramenta para a identificação e verificação dos diversos padrões de arritmias cardíacas. Através dele é possível visualizar todos os intervalos-RR's.

APÊNDICE A - Análise Convencional dos Intervalos-RR

Na análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), tanto a frequência cardíaca em função do tempo como os intervalos entre complexos QRS sucessivos precisam ser determinados. A VFC está relacionada à variabilidade dos intervalos RR, ou seja, intervalos entre picos R consecutivos.

Métodos de análise da VFC podem ser divididos em domínio do tempo, domínio da frequência e métodos não-lineares. Os parâmetros no domínio do tempo são os mais simples; calculados diretamente a partir das séries temporais dos intervalos-RR. As medidas mais utilizadas no domínio do tempo são a média e o desvio-padrão dos intervalos-RR (Niskanen, 2002).

A série temporal do intervalo RR é um sinal amostrado irregularmente no tempo. Essa propriedade traz considerações importantes na análise no domínio da frequência. A densidade espectral de potência (*Power Spectra Density* - PSD) da série RR é calculada quando o interesse é determinar a frequência dos intervalos-RR. Métodos para o cálculo da PSD podem ser divididos em métodos não paramétricos (Transformada Rápida de Fourier - FFT) e paramétricos (Modelos auto-regressivos - AR).

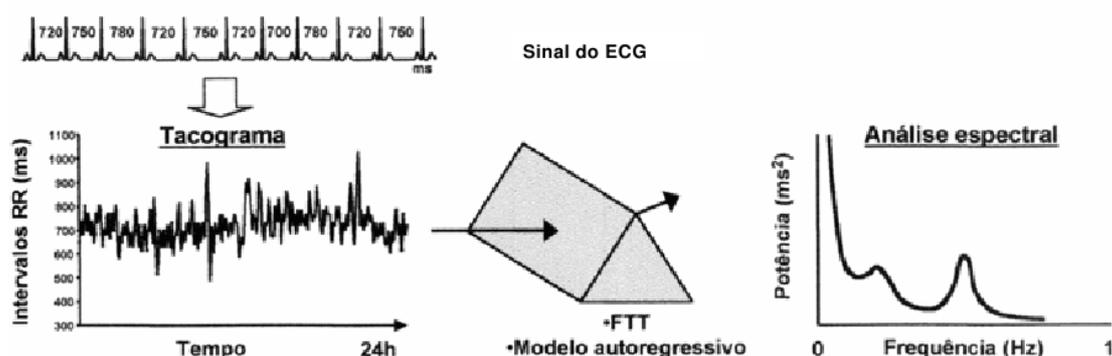


Figura A.1: Análise espectral da VFC

Fonte: Adaptado de Prado (2008).

O PSD é analisado pelo cálculo da potência e picos de frequências para diferentes bandas de frequências (Figura A.1). As bandas de frequência mais importantes são: muito baixa frequência (MBF: 0-0,04 Hz), baixa frequência (BF: 0,04 - 0,15 Hz), e alta frequência (AF: 0,15-0,4 Hz) (Niskanen, 2002; Prado, 2008).

A análise da VFC estudada nesse trabalho foi realizada através de um Software para análise da VFC, chamado HRV, disponibilizado pelo grupo de Análise de biosinais e imagens médicas do Departamento de Física da Universidade de Kuopio, na Finlândia (Niskanen, 2002). A análise espectral foi realizada via FFT.

A.1 – Resultados

Para a análise no domínio do tempo, nesse trabalho, foram considerados apenas os índices estatísticos mais simples: média e desvio padrão dos intervalos-RR. Essas variáveis não permitiram nenhuma conclusão considerável a respeito da dinâmica sob a qual esses dados (reais normais e alterados, em microgravidade simulada e dados sintéticos normais e alterados) estão submetidos.

Na análise no domínio da frequência, pela análise dos picos de frequências, mostrados na Tabela A.1 podemos verificar que os dados sintéticos mostraram picos maiores nas frequências baixas e muito baixas, quando comparados aos dados reais. Nesse caso, o pico de alta frequência se apresentou menor para os dados sintéticos normais. Os dados em microgravidade simulada, também apresentaram maiores picos de frequências baixas e muito baixas. De forma geral, identificamos picos de alta frequência maiores nos casos de patologias, enquanto no caso normal os picos de alta frequência se mostraram relativamente menores.

Tabela A.1: Variáveis da Análise da VFC (domínio tempo e frequência)

Séries	Mean RR (s)	STD (s)	MBF (Hz)	BF (Hz)	AF (Hz)
Normal	0,8667± 0,0440	0,0207± 0,0054	0,0228± 0,0100	0,0669± 0,0224	0,2196± 0,0558
Fibrilação	0,7422± 0,0570	0,0644±0,0 203	0,0236± 0,0072	0,0799± 0,0361	0,2620± 0,0794
Ataque	0,8900± 0,1030	0,0000±0,0 000	0,0223± 0,0071	0,0721± 0,0384	0,2504± 0,0687
Microg	0,7622± 0,0589	0,0582± 0,0260	0,0254± 0,0090	0,0910± 0,0364	0,2469± 0,0756
Sint. Normal	0,9838± 0,0035	0,0054± 0,0020	0,0270± 0,0099	0,1053± 0,0339	0,1945± 0,0482
Sint. Alterado	0,7561± 0,1281	0,0539± 0,0285	0,0313± 0,0068	0,1014± 0,0315	0,2435± 0,0716

Podemos estimar pela análise espectral, a porcentagem em que cada banda de frequência influencia em cada caso estudado (Tabela A.2).

Os dados sintéticos possuem poucos componentes de MBF. Nesse caso, as influências AF e BF estão quase equilibradas. Nos dados sintéticos normais ocorre predominância da AF, enquanto nos dados sintéticos alterados a predominância é da BF (Figura A.2).

Tabela A.2: Domínio da frequência – bandas de frequência

Séries	% MBF	% BF	% AF	BF/AF (%)
Normal	39.67± 13.47	46.5± 10.53	13.85± 9.3	5,0517± 3,7377
Fibrilação	11.85± 8.66	30.74± 4.33	57.42± 11.19	0,5747± 0,2234
Ataque	20.03± 11.89	20.03± 12.57	44.77± 16.87	1,0930± 0,9687
Microg	20.46± 7.16	32.5± 16.26	47.04± 13.34	0,8324± 0,6332
Sint. Normal	0.11± 0.34	41.44± 23.33	58.45± 23.44	1,0480± 1,2579
Sint. Alterado	4.06± 3.91	19.45± 11.29	13.75± 13.75	0,2862± 0,1948

No caso da microgravidade simulada a componente preponderante está relacionada à AF (Figura A.3), mostrando que a atividade parassimpática é maior nesse caso. Mas as outras componentes também dão contribuições significantes.

No caso dos dados reais normais (Figura A.4), a componente de baixa frequência, relacionada à atividade simpática (ou ambas, simpática e parassimpática e atividade baroreflexa) é pequena comparada com as componentes de MBF e BF, relacionadas à atividade parassimpática (e talvez relacionadas à termoregulação e ao sistema renina-angiotensina) (Prado, 2008). Já para os dados reais alterados, a componente predominante está relacionada à AF.

A taxa de AF/BF foi bem maior para o caso normal, ao mesmo tempo em que se mostrou menor nos caso de fibrilação e sintéticos alterados.

Por esse estudo podemos concluir que o modelo MCTS não consegue simular com precisão a composição das frequências no ECG, uma vez que as influências das diferentes bandas de frequências nos dados sintéticos se mostram diferentes, tantos nos dados normais como nos alterados. Além disso, podemos verificar a atividade marcante do sistema parassimpático nas situações de patologias. Para a microgravidade simulada, verifica-se tanto influência do sistema simpático, como do parassimpático, sendo que o último aparece em maior grau.

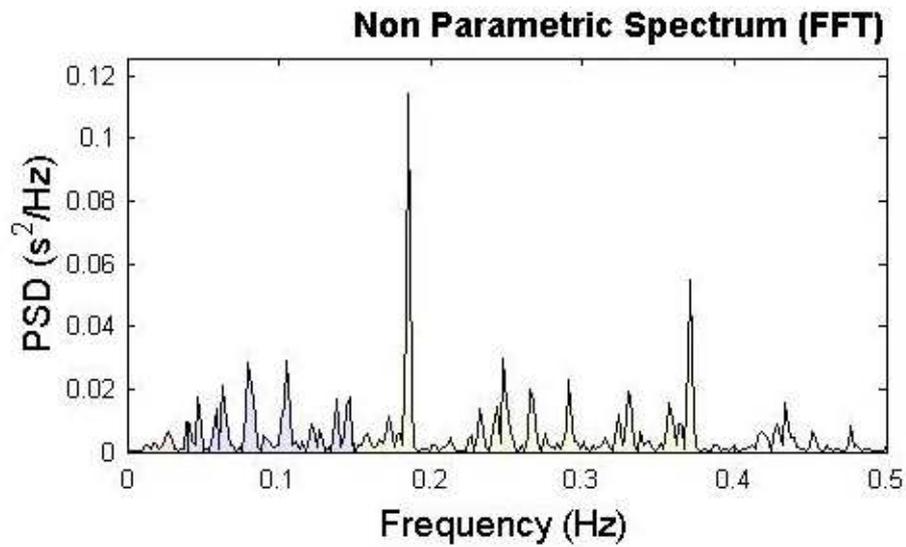


Figura A.2: Exemplo da análise espectral para um intervalo-RR proveniente de um ECG gerado pelo modelo MCTS (alterado).

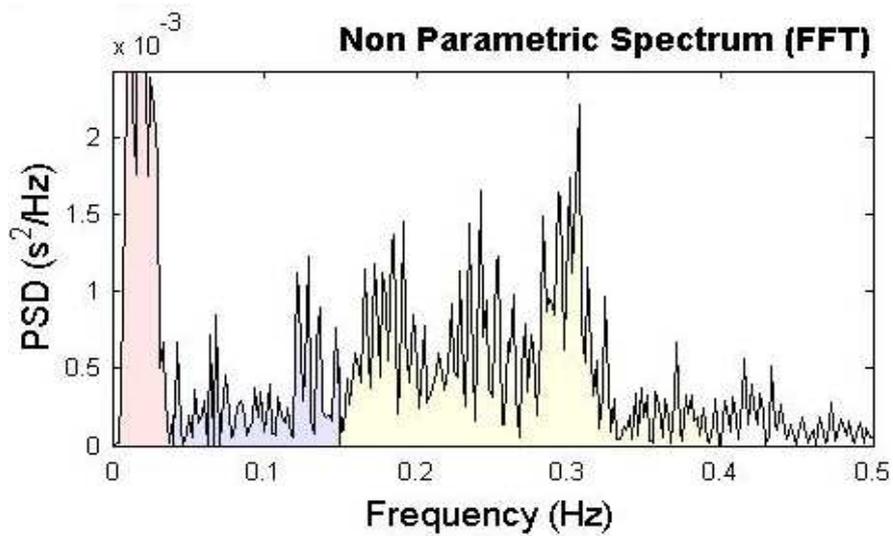


Figura A.3: Exemplo da Análise Espectral (FFT) realizada em um intervalo-RR referente a microgravidade simulada.

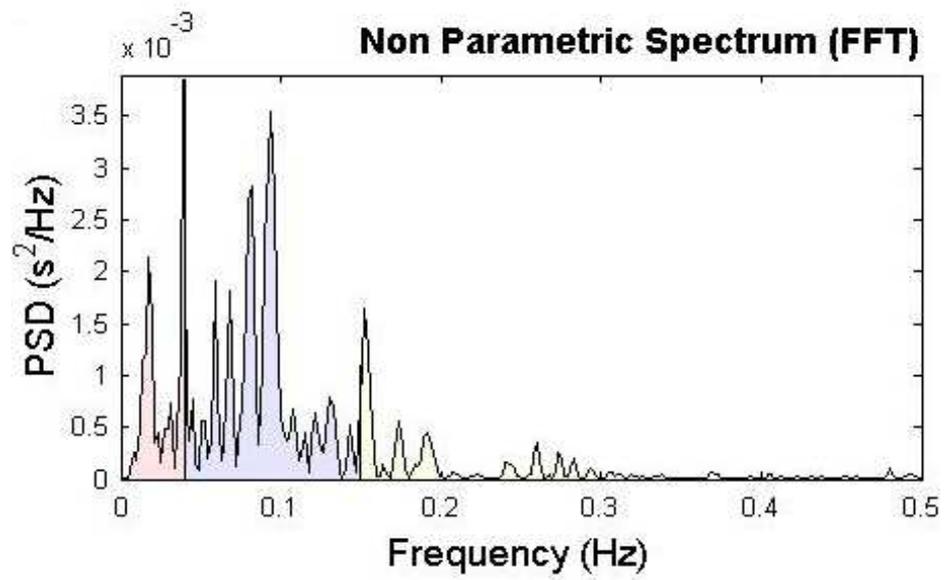


Figura A.4: Exemplo da análise espectral para um intervalo-RR normal.

APÊNDICE B – ATIVIDADE ELÉTRICA CARDÍACA

A atividade elétrica da célula miocárdica compreende a sucessão cíclica de dois eventos: o potencial de repouso (potencial de membrana de -90 mV) e o potencial de ação. Na célula em repouso (polarizada), o potássio (K⁺) está em maior concentração no meio intracelular do que no intersticial²⁰. Quando a célula é ativada ocorrem trocas iônicas, aumenta a permeabilidade ao sódio (Na⁺) que entra rapidamente na célula, ocorrendo simultaneamente um incremento da saída do íon K⁺, e então se inverte a polaridade da célula, que vai de -90 mV a +30 mV numa fração de milissegundo. A repolarização da célula faz com que ela volte às condições basais (-90 mV), ocorrendo a troca iônica com expulsão ativa de Na⁺ e entrada ativa de K⁺. A Figura B.1 mostra a representação esquemática do potencial de ação cardíaco.

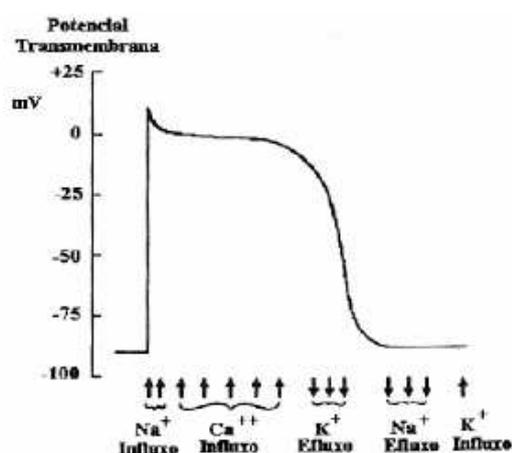


Figura B.1 - Representação esquemática do potencial de ação.

Fonte: Gomes (2002).

Nela pode-se observar a presença dos platôs, tanto no músculo atrial, quanto no músculo ventricular, o que permite que a contração muscular seja mais prolongada.

A Figura B.2 mostra o sistema especializado excitatório e condutor do coração, que controla as funções cardíacas. Muitas fibras cardíacas têm capacidade de

²⁰ Interstício: líquido claro e transparente encontrado entre as células no tecido conjuntivo (fora da célula).

auto-excitação, processo que pode produzir descarga e contração rítmica automáticas. O nodo Sinoatrial ou Sinusal (SA) apresenta auto-excitação em maior grau, por essa razão normalmente controla a frequência dos batimentos cardíacos, sendo considerado o marca-passo natural do coração.

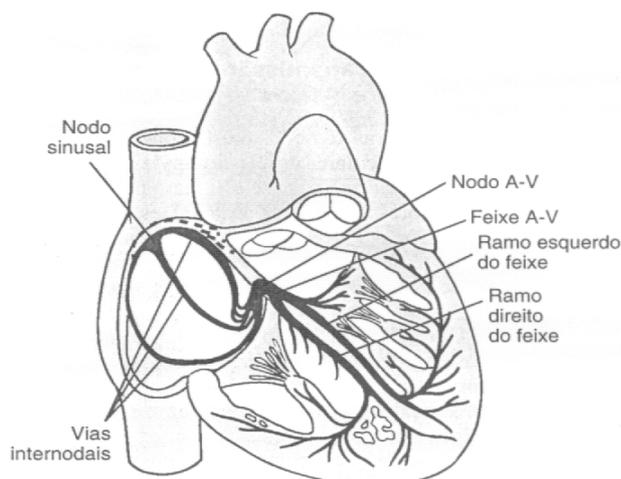


Figura B.2 - Nodo SA, nodo AV e o sistema Purkinje

Fonte: Guyton (1998).

O potencial de repouso da membrana da fibra sinusal tem negatividade máxima de entre apenas -55 a -60 mV, em comparação com -85 a -90 mV para a fibra muscular ventricular. Três tipos de canais iônicos da membrana têm papel importante nas alterações de voltagem do potencial de ação no músculo cardíaco: canais rápidos de sódio, canais lentos de cálcio-sódio e canais de potássio. A abertura dos canais rápidos de sódio, por cerca de décimos de milésimos de segundos, é responsável pela rápida deflexão ascendente do potencial de ação observada no músculo ventricular, devido ao rápido influxo de sódio para o interior da fibra. Em seguida, o platô do potencial de ação ventricular é causado pela abertura dos canais lentos de cálcio-sódio, durando cerca de três décimos de segundo, durante esse tempo esses íons fluem para o interior da fibra muscular ventricular. Imediatamente após o início do potencial de ação, a permeabilidade da membrana do músculo cardíaco diminui para o K^+ cerca de 5 vezes; essa permeabilidade reduzida diminui acentuadamente o efluxo de K^+ durante o platô do potencial de ação,

impedindo o retorno precoce da voltagem do potencial de ação para seu valor de repouso. Quando os canais lentos de cálcio-sódio fecham, a permeabilidade da membrana para o K^+ aumenta rapidamente e o potencial de ação volta para seu valor de repouso (fig. B.3a).

No nodo SA, devido a menor negatividade do potencial de repouso (-55 mV), os canais rápidos de sódio estão inativados. A razão disso é que quando o potencial de membrana permanece menos negativo que -60 mV , por mais de alguns milissegundos, as comportas de inativação fecham os canais rápidos de sódio e permanecem fechadas. Portanto, somente os canais lentos de cálcio-sódio podem ser ativados e produzir o potencial de ação mais lento que o do músculo ventricular. A repolarização também ocorre de forma mais lenta (fig. B.3b).

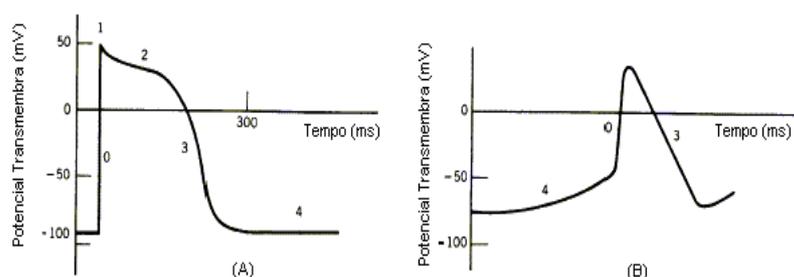


Figura B.3 - Potenciais de ação: (a) de uma fibra ventricular e (b) de uma fibra do Nodo SA.

Fonte: Guyton (1998).

O nodo SA controla o batimento cardíaco devido ao fato que a sua frequência rítmica de descarga é maior que em qualquer outra parte do coração, assim o nodo SA excita outros tecidos potencialmente auto-excitatórios, antes que possa ocorrer sua auto-excitação (Guyton, 1998).

A Figura A.4 mostra a transmissão do impulso cardíaco pelo coração humano, enfatizando o tempo de aparecimento, em frações de segundo, do impulso em diferentes partes do coração. Pode se observar também o retardo do impulso cardíaco ao passar do átrio para o ventrículo e a pequena diferença de tempo das fibras de Purkinje, no ápice do coração.

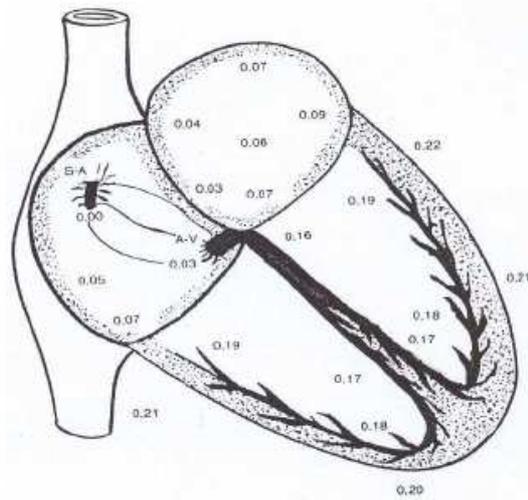


Figura B.4 - Transmissão do impulso cardíaco pelo coração, mostrando o tempo de aparecimento do impulso, em frações de segundo.

Fonte: Guyton (1998).

A Figura B.5, que complementa a figura anterior, mostra o sistema especializado excitatório do coração, bem como suas estruturas responsáveis e/ou participantes. E, também, os potenciais de ação transmembrana dos nodos SA e AV, além da atividade elétrica registrada por outras áreas do sistema de condução e músculos atrial e ventricular (Gomes, 2002; Guyton, 1998).

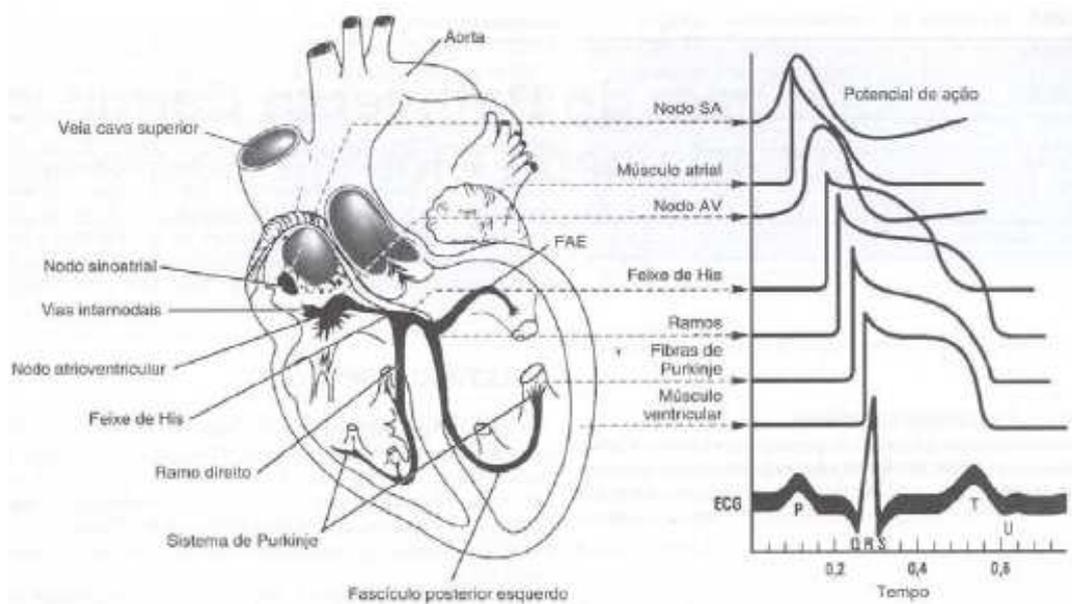


Figura B.5 - Sistema de condução do coração

Fonte: Gomes (2002).

APÊNDICE C – VÔOS PARABÓLICOS E AS CONSEQUÊNCIAS DA MICROGRAVIDADE

O vôo parabólico é uma das formas de se simular microgravidade na Terra, é o procedimento mais adequado de sub-órbita. Ele fornece uma oportunidade de realizar experimentos médicos relacionados à fisiologia humana sob circunstâncias de microgravidade, complementando os estudos conduzidos no espaço e na Terra.

De acordo com a literatura, em um vôo parabólico, a redução da gravidade causa desaceleração na frequência cardíaca, como pode ser visto na Figura C.1. Outras alterações na amplitude e estrutura do sinal também têm sido descritas (Seps, 2001; Kirsch, 2001).

Esses vôos são usados para criar curtos períodos sucessivos de mudanças na gravidade em uma faixa de 0 a 1.8 G ($1\text{ G} = 9.81\text{ m/s}^2$). Cada parábola pode ser dividida em 5 fases de aproximadamente 20 segundos baseados na força G, como pode ser visto na Figura C.2: Fase I ou Gravidade normal (1 G) antes de cada parábola. Fase II ou Hipergravidade (1.8 G) na extremidade ascendente da parábola. Fase III ou Microgravidade (0 G) no topo da parábola. Fase IV ou Hipergravidade (1.8 G) na extremidade descendente da parábola e Fase V ou Gravidade Normal depois da parábola (Couckuyt, 2006; Verheyden, 2007).

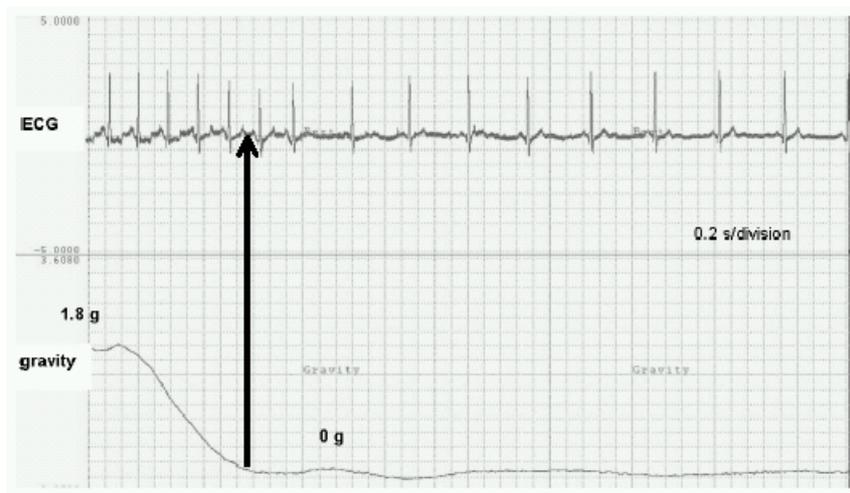


Figura C.1 - Exemplo de registro de ECG durante a transição de 1.8 a 0 G.
 Fonte: Seps (2001).

Durante os vôos parabólicos, mudanças agudas na aceleração vertical (G) geram variações nos gradientes de pressão hidrostática dentro do sistema cardiovascular. Esses vôos geram, aproximadamente, de 25-30 segundos de condições de microgravidade.

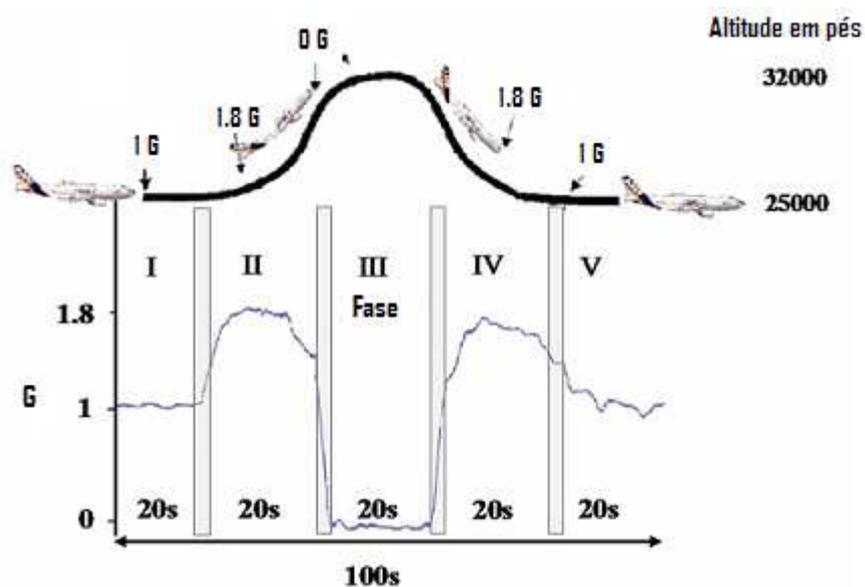


Figura C.2 - Representação esquemática de um perfil de vôo parabólico.
 Fonte: Verheyden (2007).

Durante os vôos espaciais, a frequência cardíaca diminui no início da microgravidade e então, gradualmente retorna ao normal. Após o retorno para a gravidade normal a frequência cardíaca aumenta e permanece elevada por aproximadamente duas semanas (Lees, 2005).

Há evidências de que a Microgravidade além de alterar a frequência cardíaca também afeta a amplitude das principais ondas do ECG, como a onda R (Saltikova, 2004) e a onda T (Caiani, 2006), o que pode aumentar a susceptibilidade a disritmias ventriculares.

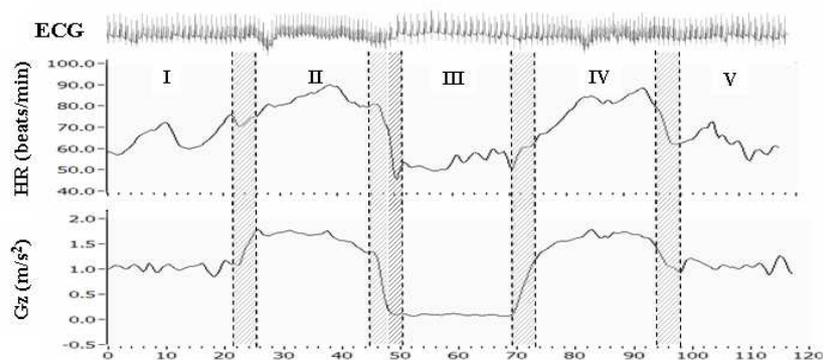


Figura C.3 - Evolução simultânea do ECG e da frequência cardíaca com a gravidade. As transições de gravidade são marcadas pelas áreas sombreadas mais claras. Os primeiros dois batimentos durante o 0 G estão marcados pelas áreas mais escuras.

Fonte: Verheyden (2007).

De acordo com Lees, a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca não encontrou mudanças significativas durante o vôo espacial, mas depois do retorno para a Terra, a taxa dos componentes de baixa e alta frequência aumentou, sugerindo uma diminuição no tônus vagal (Lees, 2005).

Adaptações fisiológicas à microgravidade têm sido evidenciadas desde os primeiros vôos espaciais envolvendo humanos e continuam sendo documentadas devido à contínua permanência na Estação Espacial Internacional (Trappe, 2006).

Os mecanismos de adaptação cardiovascular contribuem de forma importante para a gênese da intolerância ortostática pós-vôo, que é caracterizada pela diminuição da habilidade de assumir a postura ereta no retorno a Terra. Após retornar de um vôo espacial de curta duração, 20% dos astronautas sofrem de episódios de síncope ou pré-síncope por muitos dias. Os vôos espaciais induzem mudanças no corpo humano que podem causar problemas fisiológicos nos astronautas. A falta de habilidade de ficar em pé por longos períodos, com o risco de desmaiar, pode ser considerada como um dos maiores problemas no ponto de vista operacional. Embora a intolerância ortostática desapareça rapidamente após o vôo espacial, o processo de adaptação depois do retorno a Terra pode durar semanas, a duração exata é desconhecida (Lees, 2005; Verheyden, 2007).

Este efeito pode ocasionar danos a saúde dos astronautas e ainda é um problema a ser resolvido por fisiologistas e médicos que trabalham nessa área. Dessa forma, a obtenção e a análise de dados da função cardiovascular em condições de microgravidade podem oferecer meios de diagnosticar e prevenir patologias cardíacas em astronautas (Seps, 2001).

Ajustes no reflexo autonômico da frequência cardíaca são importantes na preservação da homeostase cardiovascular durante os desafios gravitacionais na posição ereta. Entretanto, a curta duração das fases da gravidade ($\pm 20s$) impõe limitações aos métodos clássicos de análise (Couckuyt, 2006).

APÊNDICE D - MODELOS PARA O BATIMENTO CARDÍACO

De acordo com a literatura recente, novos modelos têm sido propostos para estudar o batimento cardíaco com diferentes abordagens e diferentes aproximações. Esses modelos simulam o potencial de ação ventricular, a atividade elétrica principal do coração.

Na maioria das vezes não é necessário modelar as correntes iônicas da célula com a precisão e a complexidade inerente aos modelos com base biofísica. Tendo em vista a investigação de fenômenos em escalas espaço-temporais amplas, diversos modelos atuais têm sido desenvolvidos, os quais não procuram modelar processos subcelulares, mas somente fornecer um potencial de ação com custo computacional mínimo.

Os modelos iônicos que descrevem o potencial de ação cardíaco têm se tornado cada vez mais complexos, e essa complexidade presente nos modelos mais atuais, torna difícil o isolamento de conjuntos de parâmetros essenciais à compreensão do sistema. Uma maneira de escapar dessa complexidade é utilizando modelos mais simplificados de meios excitáveis como “caricaturas” do miocárdio. O melhor exemplo é o modelo de Fitzhugh-Nagumo. Este modelo tem sido e continua sendo extremamente útil para se entender o comportamento das ondas em meios excitáveis genéricos e, principalmente compreender como essas ondas dependem de um conjunto pequeno de parâmetros. Formas modificadas das equações de Fitzhugh-Nagumo e versões truncadas de modelos mais complexos têm sido utilizadas. O chamado modelo de Fitzhugh-Nagumo com a “cinética de Pushchino” foi introduzido para encurtar o período refratário, que é o período após a repolarização durante o qual a membrana recupera suas propriedades de repouso (Fenton, 1998).

O modelo de Fitzhugh-Nagumo é baseado num modelo de excitação cúbica, e inclui uma variável de recuperação, de forma que tanto a despolarização quanto a repolarização podem ser modeladas. Em 1994, Rogers e McCulloch modificaram o modelo original para gerar um potencial de ação mais realista

(Roger-McCulloch, 1994). A velocidade do pico foi aumentada e a ampla hiperpolarização no final da fase de recuperação foi removida. Os parâmetros do modelo foram também atualizados. Em 1996, esta forma o modelo de Fitzhugh-Nagumo já modificada, foi atualizada mais uma vez por Aliev e Panfilov. Eles alteraram a equação que modela a troca da variável de recuperação para fornecer um período de restituição mais realista e permitir o fenômeno de reentrada (Aliev-Panfilov, 1996).

As equações de Fitzhugh-Nagumo são uma simplificação do modelo de Hodgkin-Huxley (HH) concebido em 1952, foi proposta por Fitzhugh em 1961 e desenvolvido por Nagumo em 1962. O sistema de equações (Equação D.1) proposto por Fitzhugh (Fitzhugh, 1961), para modelar sistemas excitáveis oscilatórios, dentre eles, o coração, foi chamado por Fitzhugh de “the Bonhoeffer-Van der Pol model (BVP)”, uma vez que as equações desse sistema se assemelham às utilizadas por Van der Pol, referentes ao ajuste preciso de curvas de osciladores físicos. O modelo BVP tem duas variáveis de estado, associadas à excitabilidade e a o período refratário; z representa um estímulo externo aplicado à membrana.

$$\begin{aligned}\frac{\partial w}{\partial t} &= c(v + w - w^3/3 + z) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= -(w - a + bv)/c\end{aligned}\tag{D.1}$$

Nagumo (Nagumo, 1962) representou o modelo BVP como um dispositivo elétrico (Equação D.2), com capacitor representando a capacitância da membrana, um dispositivo de voltagem de corrente não linear representando a corrente rápida e um resistor, indutor e bateria em série representando a corrente recuperada.

$$\begin{aligned}\frac{\partial w}{\partial t} &= f(w, a) - v + z \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= bw - \gamma v\end{aligned}\tag{D.2}$$

Mais recentemente (Clayton, 1999), o modelo de Fitzhugh-Nagumo tem sido descrito através da equação D.3:

$$\begin{aligned}\frac{\partial w}{\partial t} &= \frac{1}{\varepsilon_w}(r)(w - w^3/3 - v) + \nabla^2 w \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \varepsilon_v(r)(w + \beta - \gamma v)\end{aligned}\tag{D.3}$$

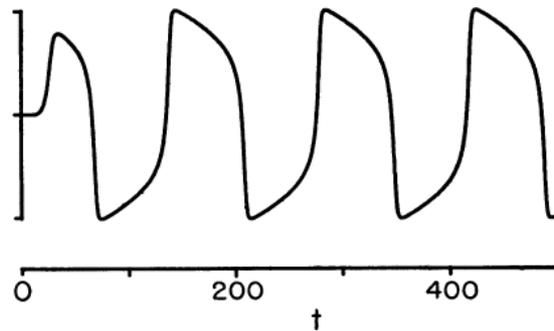


Figura D.1 – Trem de pulsos gerados pelo modelo de Fitzhugh-Nagumo
Fonte: Fitzhugh (1961)

A equação de Van der Pol é um modelo fenomenológico para o batimento cardíaco, uma vez que apresentam muitas das características que supostamente ocorrem no arranjo biológico, como periodicidade complexa, reentradas e comportamento caótico. Como um modelo fenomenológico do batimento cardíaco, as equações de Van de Pol são justificadas com base na similaridade das características qualitativas da dinâmica cardíaca para todos os indivíduos, tal que uma simples equação pode, em princípio, descrever qualitativamente características de interesse, como modo de travamento, bifurcações e caos, por exemplo.

Este modelo utiliza osciladores de relaxação para modelar atividade cardíaca, como descrito na equação D.4:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \alpha(x^2 - 1)\frac{dx}{dt} + \omega^2 x = 0\tag{D.4}$$

Essa abordagem tem sido usada em muitos modelos, incluindo mapeamentos tempo-discretos. Embora nenhuma relação biofísica direta é considerada nas variáveis dinâmicas das equações de Van de Pol, como ocorre, por exemplo com os modelos cardíacos de Beeler-Reuter e Noble, essas variáveis dinâmicas podem ser relacionadas com o potencial de ação nas células cardíacas (Santos, 2004).

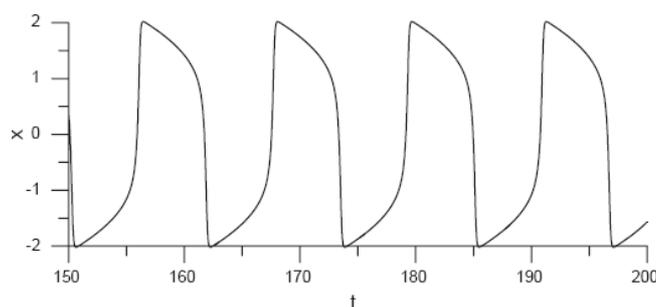


Figura D.2 – Série temporal gerada pelo modelo de Van der Pol
 Fonte: Grudzinski (2004).

O modelo proposto por Fenton-Karma em 2002 é considerado simplificado, uma vez que somente 3 variáveis são consideradas na modelagem. Porém, este modelo vem sendo cada vez mais escolhido para simular o batimento cardíaco, uma vez que incorpora as características eletrofisiológicas relacionadas às propriedades de recuperação da membrana (restituições APD e CV²¹) e o comportamento das ondas espirais encontrado nos modelos iônicos mais complexos, o que não ocorre com os modelos de Van de Pol e Fitzhugh-Nagumo. Portanto, o modelo de Fenton-Karma é considerado mais realista do que o modelo de Fitzhugh-Nagumo (Clayton, 2000; Fenton-Karma, 2002).

É conveniente escrever as equações do modelo definindo o potencial de membrana adimensional $u \equiv (V - V_o) / (V_{fi} - V_o)$ que varia de 0 a 1, onde V_o é o potencial de membrana em repouso e V_{fi} é o potencial de Nernst da corrente rápida para dentro. Também é conveniente definir as correntes escaladas

²¹ Restituições APD e CV: variações na duração do potencial de ação e na velocidade de condução do impulso nervoso.

$J_{fi} = I_{fi} / (C_m (V_{fi} - V_0))$ (mesmo para J_{so} e J_{si}) que tem unidade do inverso do tempo. Então as equações do modelo são descritas pela Equação D.5:

$$\begin{aligned}\partial_t u &= \nabla \cdot (D \nabla u) - J_{fi}(u; v) - J_{so}(u) - J_{si}(u; w) \\ \partial_t v &= \Theta(u_c - u)(1 - v) / \tau_v^- - \Theta(u - u_c)v / \tau_v^+ \\ \partial_t w &= \Theta(u_c - u)(1 - w) / \tau_w^- - \Theta(u - u_c)w / \tau_w^+\end{aligned}\quad (D.5)$$

Onde as 3 correntes são dadas através da Equação D.6:

$$\begin{aligned}J_{fi}(u; v) &= -\frac{v}{\tau_d} \Theta(u - u_c)(1 - u)(u - u_c) \\ J_{so}(u) &= \frac{u}{\tau_o} \Theta(u_c - u) + \frac{1}{\tau_y} \Theta(u - u_c) \\ J_{si}(u; w) &= -\frac{w}{2\tau_{si}} \left(1 + \tanh\left[k(u - u_c^{si})\right]\right)\end{aligned}\quad (D.6)$$

$\Theta(x)$ é a função degrau padrão de Heaviside definida por $\Theta(x) = 1$ para $x = 0$, que reflete o fato que funções das “comportas” $h_\infty(V)$, $m_\infty(V)$, $j_\infty(V)$ e $f_\infty(V)$ nos modelos de Beeler-Reuter e Luo-Rudy têm sido substituídas por funções degrau. Uma exceção é $d_\infty(V)$ que precisa ser aproximada por uma função suave (aqui a forma sigmóide $(1 + \tanh[k(u - u_c^{si})]) / 2$ para se produzir um bom ajuste das curves de restituição APD) (Fenton-Karma, 2002).

A equação D.7 é utilizada para simular a propagação do potencial de ação no tecido cardíaco em 2D com potencial de membrana V_m :

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} \right) - \frac{1}{C_m} I_{ion}\quad (D.7)$$

Onde I_{ion} representa as correntes do modelo de Fenton-Karma (Clayton, 2000).

D.1 - Modelos mais complexos

Muitos modelos celulares têm sido desenvolvidos para reproduzir o potencial de ação das células cardíacas de diferentes espécies, e de diferentes partes do coração. Segundo Fenton-Karma, os modelos muito detalhados biofisicamente requerem um esforço computacional muito grande, por descrevem muitas variáveis (Fenton-Karma, 2002).

Baseados em experimentos em axônios de lulas gigantes, A. L. Hodgkin e A. F. Huxley construíram o primeiro modelo quantitativo da excitabilidade de neurônios. Este modelo descreve três correntes iônicas: corrente rápida de sódio para dentro, corrente tempo-dependente de potássio para fora e corrente tempo-dependente de saída (Hodgkin-Huxley, 1952).

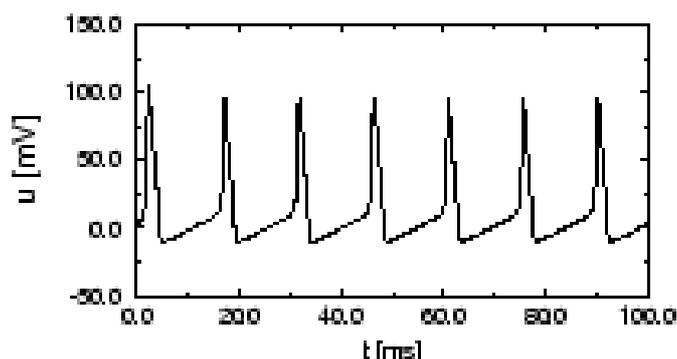


Figura D.3– Trem de pulsos gerados pelo modelo Hodgkin-Huxley

Fonte: Hodgkin-Huxley (1952).

O modelo de Hodgkin-Huxley pode ser resumido pelo seguinte conjunto de equações diferenciais, descritas na equação D.8:

$$\begin{aligned}
 C_m \frac{dV}{dt} &= \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 h (V - E_K) + g_{vaz} (V - E_{vaz}) + I_{inj} \\
 \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V) \\
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V) \\
 \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)
 \end{aligned}
 \tag{D.8}$$

As funções α e β , determinadas por Hodgkin e Huxley a partir do ajuste entre as equações do modelo e os seus dados experimentais, com base nos ajustes das curvas de condutividade, estão descritas na equação D.9.

$$\begin{aligned}\alpha_n(V) &= \frac{10-V}{100(e^{(10-V)/10} - 1)} \quad e \quad \beta_n(V) = 0,125e^{-V/80} \\ \alpha_m(V) &= \frac{25-V}{100(e^{(25-V)/10} - 1)} \quad e \quad \beta_n(V) = 4e^{-V/18} \\ \alpha_h(V) &= 0,07e^{-V/20} \quad e \quad \beta_n(V) = \frac{1}{(e^{(30-V)/10} + 1)}\end{aligned}\tag{D.9}$$

Onde n está relacionado com ativação do potássio, m com a ativação do sódio e h com a inativação do sódio. A voltagem V que aparece nestas equações é o potencial de membrana em relação ao potencial de repouso do axônio gigante da lula, em milivolts. Para o canal passivo de vazamento, Hodgkin e Huxley determinaram experimentalmente: $g_{\text{vaz}} = 0,3 \text{ mS/cm}^2$ e $E_{\text{vaz}} = 10,613 \text{ mV}$.

O modelo de Beeler-Reuter foi proposto para similar os potenciais de ação ventriculares em mamíferos. Ele formula as comportas de corrente iônicas em termos das equações de Hodgkin-Huxley. Este modelo descreve quatro correntes iônicas: corrente rápida de sódio para dentro, corrente lenta de cálcio par dentro, corrente tempo-dependente de potássio para fora, corrente tempo-independente de potássio para fora. Este modelo, descrito pela equação D.10, trata a manipulação da concentração de cálcio intracelular básica (Beeler-Reuter, 1977).

$$-C_m \frac{dV}{dt} = I_{Na}(V, m, h, j) + I_K(V, x) + I_S(V, f, g, [Ca]_i)\tag{D.10}$$

Esse modelo inclui 3 correntes e 6 comportas e uma concentração iônica, mostradas na equação C.11. Onde m , h , j , x , f , g são variáveis relacionadas às comportas e (Ca) é a concentração de cálcio intracelular. As correntes de sódio, potássio e de cálcio são:

$$I_{Na} = (4m^3hj + 0,003)(V - 50)$$

$$I_K = f(v) + xg(v) \tag{D.11}$$

$$I_s = 0,09 fg(V - V_{Ca})$$

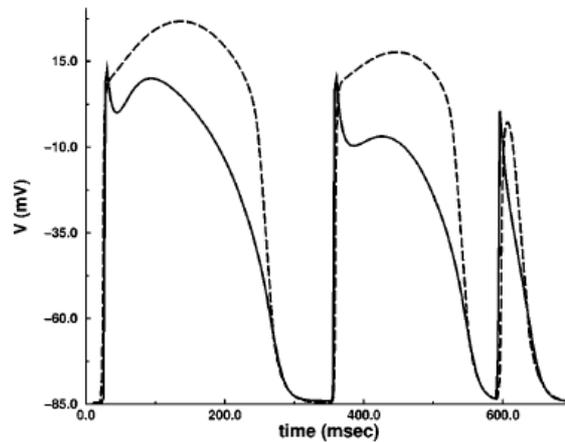


Figura D.4 – Comparação entre o potencial de ação gerado pelo modelo Beeler-Reuter (linha sólida) e o potencial de ação gerado pelo modelo Fenton-Karma (linha pontilhada)

Fonte: Fenton-Karma (2002).

O modelo de Luo-Rudy foi desenvolvido para simular o potencial de ação ventricular do porco da Índia. As comportas das correntes iônicas são formuladas em termos das equações de Hodgkin-Huxley. Esse modelo, na conhecida fase I, inicialmente, entendia o modelo ventricular de mamíferos de Beeler-Reuter e descrevia seis correntes iônicas.

Recentemente, este modelo foi modificado, sendo conhecido então, como modelo Luo-Rudy fase II. O modelo atual contém a descrição de quatorze correntes e bombas iônicas. Além disso, ele descreve o processo de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e detalha a dinâmica das mudanças na concentração de cálcio intracelular. A formulação original desse modelo foi subsequentemente atualizada e tem sido amplamente usado como base para o desenvolvimento de novos modelos cardíacos de miócitos (Luo-Rudy, 1991).

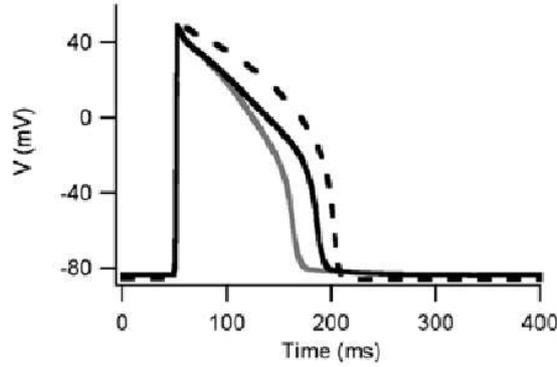


Figura D.5 – Potencial de ação gerado pelo modelo Luo-Rudy
Fonte: Luo-Rudy (1991)

As equações do modelo, descritas na equação D.12, fornecem as correntes transmembrana através dos canais e bombas iônicas e mediadores, através dos quais, as mudanças em $[K^+]_i$, $[Na^+]_i$, $[Ca^{2+}]_{i,tot}$, $[Ca^{2+}]_{jst,tot}$, e $[Ca^{2+}]_{nsr}$ são determinadas pelas correntes $I_{K,t}$, $I_{Na,t}$, $I_{Ca,t}$, que são somas de todas as correntes no modelo Luo-Rudy através dos canais de K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , respectivamente.

$$\begin{aligned}
 \partial_t [K^+]_i &= -\frac{A_{cap} C_m}{V_{myo} F} [I_{K,t} - 2I_{NaK}] \\
 \partial_t [Na^+]_i &= -\frac{A_{cap} C_m}{V_{myo} F} [I_{Na,t} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}] \\
 \partial_t [Ca^{2+}]_{i,tot} &= -\frac{A_{cap} C_m}{2V_{myo} F} [I_{Ca,t} - 2I_{NaCa}] \\
 \partial_t [Ca^{2+}]_{i,nsr} &= I_{up} - I_{leak} - \frac{V_{jst}}{V_{nsr}} I_{tr}
 \end{aligned} \tag{D.12}$$

De acordo com o paradigma original de modelagem estabelecido por Hodgkin e Huxley, as correntes transmembrana fornecem também as mudanças em V_m :

$$\partial_t V_m = -(I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa}) \tag{D.13}$$

V_m pode ser calculado diretamente da concentração intracelular iônica através da equação D.14:

$$V_m = \frac{V_{myo} F}{A_{cap} C_m} \left([K^+]_i + [Na^+]_i + 2[Ca^{2+}]_{i,tot} + \frac{2V_{jst}}{V_{myo}} [Ca^{2+}]_{jst,tot} + \frac{2V_{nsr}}{V_{myo}} [Ca^{2+}]_{nsr} - C_o \right) \quad (D.14)$$

Onde C_o é a constante de integração.

Em 1962, Denis Noble publicou um dos primeiros modelos matemáticos da célula cardíaca. Adaptando as equações de Hodgkin-Huxley para o axônio da lula gigante, Noble descreveu o potencial de ação duradouro das fibras de Purkinje do coração. As equações da corrente de potássio diferem das de Hodgkin-Huxley, uma vez que se assume que os íons de potássio fluem através de dois tipos de canais na membrana. Por outro lado, as equações da corrente de sódio são muito similares as de Hodgkin-Huxley (Noble, 1962).

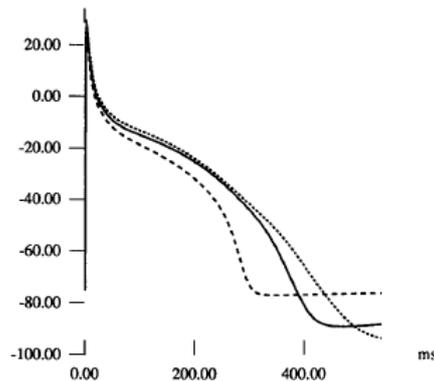


Figura D.6 – Potencial de ação gerado pelo modelo proposto por Noble.

Fonte: Noble (1962).

PUBLICAÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS EDITADAS PELO INPE

Teses e Dissertações (TDI)

Teses e Dissertações apresentadas nos Cursos de Pós-Graduação do INPE.

Manuais Técnicos (MAN)

São publicações de caráter técnico que incluem normas, procedimentos, instruções e orientações.

Notas Técnico-Científicas (NTC)

Incluem resultados preliminares de pesquisa, descrição de equipamentos, descrição e ou documentação de programa de computador, descrição de sistemas e experimentos, apresentação de testes, dados, atlas, e documentação de projetos de engenharia.

Relatórios de Pesquisa (RPQ)

Reportam resultados ou progressos de pesquisas tanto de natureza técnica quanto científica, cujo nível seja compatível com o de uma publicação em periódico nacional ou internacional.

Propostas e Relatórios de Projetos (PRP)

São propostas de projetos técnico-científicos e relatórios de acompanhamento de projetos, atividades e convênios.

Publicações Didáticas (PUD)

Incluem apostilas, notas de aula e manuais didáticos.

Publicações Seriadas

São os seriados técnico-científicos: boletins, periódicos, anuários e anais de eventos (simpósios e congressos). Constam destas publicações o Internacional Standard Serial Number (ISSN), que é um código único e definitivo para identificação de títulos de seriados.

Programas de Computador (PDC)

São a seqüência de instruções ou códigos, expressos em uma linguagem de programação compilada ou interpretada, a ser executada por um computador para alcançar um determinado objetivo. São aceitos tanto programas fonte quanto executáveis.

Pré-publicações (PRE)

Todos os artigos publicados em periódicos, anais e como capítulos de livros.