

Artigo Original

Recebido em 27/08/2004 e aceito em 09/04/2006

Síntese de sinais de variabilidade da frequência cardíaca baseada em modelagem não-linear

Heart rate variability synthesis based on nonlinear modelling

**Dair José de Oliveira,
Murilo Eugênio Duarte Gomes,
Homero Nogueira Guimarães,
Luís Antônio Aguirre***

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica
Grupo de Modelagem, Análise e Controle de Sistemas Não-Lineares (www.cpdee.ufmg.br/~MACSIN)
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901,
Belo Horizonte-MG, Brasil
E-mail: dair@cpdee.ufmg.br, murilogomes@ufmg.br,
hng@cpdee.ufmg.br, aguirre@cpdee.ufmg.br

* Autor para correspondência

Resumo

A análise de sinais por meio de índices não-lineares normalmente requer séries de dados estacionários e com um grande número de amostras. Tais requisitos não são facilmente obtidos no caso de sinais biológicos, como a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Uma possível maneira de se contornar tais dificuldades seria por meio da geração de um sinal que apresentasse as características dinâmicas do sinal real e que fosse estacionário por construção. Este trabalho apresenta uma técnica de síntese de sinais estacionários, com características semelhantes às de sinais de VFC, baseada na geração de séries de longa duração por meio de modelos NARMAX (*Nonlinear AutoRegressive Moving Average with eXogenous inputs*). Foram usadas duas representações: polinomial e neural. Um sinal de entrada foi construído considerando informações espectrais do sinal de VFC original. Índices lineares e não-lineares foram utilizados para validar as séries sintéticas, e verificar se essas séries apresentam características, principalmente dinâmicas, próximas daquelas apresentadas pelas séries VFC. Os resultados mostraram que os índices estatísticos do domínio do tempo para as séries sintéticas ficaram distantes dos resultados das séries reais, no caso de séries longas. Os resultados referentes à entropia aproximada se mostraram próximos entre sintéticos e reais, principalmente para as séries geradas por modelos neurais. O índice α_1 do método *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA) para as séries sintéticas mostrou-se próximo daqueles apresentados pelas séries reais.

Palavras-chave: Análise não-linear, NARMAX, Síntese de sinais, Variabilidade da frequência cardíaca.

Abstract

The data analysis by nonlinear indices normally requires a great number of stationary data points. Such requirements are frequently not achieved when one deals with biological signals, like heart rate variability (HRV). A possible way to deal with such difficulties would be by means of generation of a synthetic stationary signal presenting the dynamic characteristics of the original signal. This work presents a technique for synthesizing stationary signals having similar characteristics of HRV signals. The proposed technique is based on the generation of long series using NARMAX (Nonlinear AutoRegressive Moving Average with eXogenous inputs) models. Two distinct representations have been used: polynomial and neural. An input signal was constructed based on spectral characteristics of the original HRV signal. Linear and nonlinear indices have been used to verify if the synthetic series present characteristics close to those presented by the real HRV series. The results show that the statistical indices for the synthetic long series are far from those of the original series. The approximate entropy for synthetic and real signals was close, mainly for those generated by neural models. The estimated values of α_1 index of the Detrended Fluctuation Analysis (DFA) method of the synthetic series are close to those presented by the original data.

Keywords: Heart rate variability, NARMAX, Synthesis of signals, nonlinear analysis.

Extended Abstract

Introduction

Many studies have been dedicated to the understanding of the cardiovascular system and its associated pathologies. This is strongly motivated by the fact that the cardiovascular diseases are the main causes of death in the world. Special attention has been given to the heart rate variability (HRV), since the physiological mechanism of cardiac regulation are embedded in the HRV time series (Pagani, 2003; Task Force ESC/NASPE, 1996).

Linear methods applied to the HRV signal analysis can provide important information. However, these methods present limitations imposed by the irregularity of the series of HRV, like possible nonstationarity of the signals (Mäkikallio et al., 2001; Mansier et al., 1996).

The constitution of the HRV, determined for complex interactions between some physiological variables, results in a nonlinear phenomenon. Some researchers believe that a deterministic nonlinear approach is more appropriate to describe a more complex phenomenon. Therefore, some indices from the theory of nonlinear dynamics have been used in the analysis of the HRV signals, such as dimension measures and Lyapunov exponents (Huikuri et al., 1999; Lombardi et al., 1996a; Mäkikallio et al., 2001). However, the use of these indices usually requires a stationary signal with large number of observations, and this is not always achieved for biomedical signals. A possible way to deal with such difficulties would be by generating a stationary signal as long as such synthetic data resemble the original signal in some sense.

This work proposes an approach for the synthesis of the HRV signal, consisting in the generation of a synthetic signal using NARMAX models, both polynomial and neural.

Materials and Methods

Series of RR intervals of six adult subjects were acquired from the Holter monitoring during 24 h, following the protocol of Ribeiro (1996).

NARMAX models were obtained with two different representations, polynomial and neural. The selected models presented degrees of nonlinearity 1 or 2 and their order lies between 15 and 25. The synthetic signals were obtained by simulation using the identified models.

As a way to validate the synthetic signals, some linear indices as SDNN (Standard Deviation of Normal RR intervals), and nonlinear as ApEn (Approximated Entropy) and DFA (Detrended Fluctuation Analysis) were estimated for both measured and synthetic signals.

Results and Discussion

The results presented in Table 1 indicate that the employed linear indices, for 24 h series, may not be appropriate to validate the synthetic signals. For 5 min HRV signals, the standard deviation estimated from measured data and the synthetic series produced by neural models were very close. The same accuracy was not observed for the polynomial models.

The results obtained for the index (DFA) indicate that the synthetic series are more random than the measured data. On the other hand, the values of ApEn and estimated from the measured signal and the synthetic data – obtained by simulating the neural models – were very close. These results suggest that the models capture to some extent the dynamics underlying the HRV signals.

Introdução

As doenças do sistema cardiovascular figuram entre as principais causas de morte no mundo (WHO, 2003). Elas têm sido objeto de muitos estudos que buscam o conhecimento do sistema cardiovascular, das patologias associadas e de suas conseqüências. Tais estudos têm dedicado especial atenção, nas duas últimas décadas, ao sinal de *variabilidade da frequência cardíaca* (VFC) (Pagani et al., 1999), pois há informações importantes sobre os mecanismos de regulação da atividade cardíaca presentes neste sinal, como risco de morte súbita em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (Task Force ESC/NASPE, 1996).

Métodos lineares do domínio do tempo, de fácil implementação, aplicados à análise do sinal de VFC podem fornecer, entre outras, informações estatísticas como a variância, considerada como importante preditor de morte súbita após infarto agudo do miocárdio. Índices do domínio da frequência podem auxiliar na análise do controle neural do coração. Por meio da análise espectral do sinal de VFC pode-se verificar a existência de duas bandas de frequência principais: *baixa frequência* (LF), associada às atividades simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo, e a *alta frequência* (HF), associada à atividade parassimpática (Guimarães, 1996; Lombardi et al., 1996b). Conseqüentemente, a relação LF/HF reflete o balanço simpato-vagal (Montano et al., 1994; Lombardi et al., 1996a; Task Force ESC/NASPE, 1996). Mas os métodos do domínio do tempo e espectrais apresentam limitações, especialmente em relação a possíveis não-estacionariedades dos sinais (Mansier et al., 1996; Mäkikallio et al., 2001).

A constituição da VFC, determinada por interações complexas entre variáveis eletrofisiológicas, humorais e hemodinâmicas, além da regulação do sistema nervoso autônomo, resulta em um fenômeno não-linear. Vários trabalhos têm apresentado estudos que empregam índices da dinâmica não-linear na análise do sinal de VFC, como medidas de dimensão, expoentes de Lyapunov, entropia, índice de determinismo, entre outros (Kaplan et al., 1991; Yates e Benton, 1990). Alguns pesquisadores acreditam que a abordagem não-linear determinística é mais apropriada para descrever fenômenos mais complexos (Gomes, 2001; Gomes et al., 2000; Guimarães, 1996; Huikuri et al., 1999; Huikuri et al., 2003; Lombardi et al., 1996a; Mäkikallio et al., 2001), pois um comportamento aparentemente irregular pode ser gerado mesmo por um sistema determinístico simples com estrutura não-linear (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994). Estes métodos se diferem dos índices

tradicionais de estimação da VFC, no sentido de que eles não se destinam a avaliar a magnitude da VFC, mas sim características do comportamento dinâmico da frequência cardíaca que não podem ser verificadas por métodos baseados em estatística (Mäkikallio *et al.*, 2001; Huikuri *et al.*, 1999).

O cálculo de invariantes¹ dinâmicos, tais como dimensão de correlação, expoentes de Lyapunov, seções de Poincaré, requer, no entanto, um elevado número de amostras de séries estacionárias, que dependendo do sistema, pode variar de unidades a dezenas de milhares (Aguirre e Billings, 1995; Eckmann e Ruelle, 1992). Como frequentemente isso não ocorre no caso de séries biológicas, então o cálculo desses invariantes para séries não estacionárias pode conduzir a resultados não confiáveis.

Como consequência, existe uma busca por métodos que permitam uma análise não-linear valendo-se de um número menor de amostras que sejam consideradas estacionárias, ou métodos que sejam robustos à não-estacionariedade (Peng *et al.*, 1995; Pincus, 1991). Ademais, uma possível maneira de se contornar tais dificuldades seria por meio da geração de um sinal que apresentasse as características dinâmicas do sinal real e que fosse estacionário por construção.

No trabalho de McSharry *et al.* (2002) é apresentado um método para geração de intervalos RR artificiais baseado em modelos probabilísticos, combinações entre partes determinística e estocástica, utilizando distribuições uniforme e normal. Utiliza informações da média, variância, das frequências LF e HF, e ainda inclui tendências para simular as variações circadianas, no sentido de reproduzir de maneira realista um registro de VFC de 24 h. No entanto, não foi apresentado algum tipo de validação da série sintética comparada ao sinal real.

Resultados apresentados por Aguirre e Billings (1995) sugerem que o uso de técnicas de identificação de sistemas pode ser uma maneira viável de estimar invariantes dinâmicos contornando-se fatores limitadores como quantidade, qualidade e estacionariedade insuficiente de dados. Os resultados mostram que, em alguns casos, modelos NARMAX (Nonlinear Auto-Regressive Moving Average with eXogenous inputs)

podem, em princípio, ser usados para gerar séries de dados tão longas quanto necessário.

Este trabalho propõe uma abordagem para a síntese do sinal de VFC, que consiste na geração de um sinal sintético a partir de modelos NARMAX (polinomiais e neurais) identificados para os sinais de VFC. Alguns índices de análise linear (SDNN, SDANN e RMSSD)² e não-linear (Entropia Aproximada e DFA)³, e um teste subjetivo submetido a alguns cardiologistas, foram aplicados a séries de VFC originais e sintéticas, com o objetivo de se comparar suas características estatísticas e dinâmicas. Buscou-se, de maneira inicial, analisar e relacionar o desempenho das duas representações não-lineares utilizadas, bem como os resultados obtidos pelos referidos índices lineares e não-lineares. Salienta-se que não está entre os objetivos deste trabalho obter séries (não estacionárias) de VFC de 24 h.

Materiais e Métodos

Os Sinais

As séries de VFC analisadas neste trabalho foram obtidas mediante registro dos intervalos RR normais do eletrocardiograma (ECG) de seis voluntários adultos, durante realização de exame Holter de 24 h (Ribeiro, 1996). Os procedimentos em questão foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG.

Do registro Holter de cada voluntário, foi selecionada uma série de VFC com 5 min. de duração. Tal seleção foi feita por meio da aplicação de um teste de estacionariedade ao longo do registro de 24 h. A descrição do teste de estacionariedade utilizado pode ser encontrada em Guimarães (1996) e Gomes *et al.* (2000). Foram utilizadas séries de pacientes chagásicos, sendo três com cardiopatia crônica (fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50%) e três sem sintomas de cardiopatia. Tais sinais foram utilizados devido à disponibilidade, não se tendo como objetivo estudar os efeitos da doença de Chagas.

Identificação de Modelos Baseada em Dados

Considere o modelo NARMA (Nonlinear AutoRegressive Moving Average) (Leontaritis e Billings., 1985)

$$y(k) = F^l[y(k-1), \dots, y(k-n_l), \dots, e(k-1), \dots, e(k-n_e)] + e(k) \quad (1)$$

¹ Invariantes dinâmicos correspondem a índices que quantificam aspectos do comportamento dinâmico e que não variam com aspectos específicos da imersão, seja a escolha das coordenadas de imersão, seja a dimensão de imersão, desde que este não seja menor do que o valor mínimo necessário. Exemplos de tais invariantes (de atratores) são as diversas medidas de dimensão fractal (Housdorff, de correlação, etc.) e o máximo expoente de Lyapunov. Nesta categoria ainda pode-se incluir a sequência de bifurcações de um sistema, entre outros. Ainda que a aparência (geométrica) de tais entidades seja influenciada pela imersão efetuada, a informação que eles trazem independe da imersão.

² Esses índices são apresentados e definidos em Task Force ESC/NASPE (1996).

³ Os índices Entropia Aproximada e DFA são apresentados por Pincus (1991) e Peng *et al.* (1995), respectivamente.

no qual n_y e n_e são os máximos atrasos considerados para os termos de processo e de ruído, respectivamente, $y(k)$ é a série temporal, $e(k)$ indica todos os efeitos que não podem ser bem representados por $F[\cdot]$, que no presente trabalho é uma função polinomial de $y(k)$ e $e(k)$ com grau de não-linearidade $l \in \mathbb{N}$. Para estimar os parâmetros deste modelo, a Equação (1) deve ser expressa na forma de uma regressão linear em $\hat{\theta}$ como

$$y(k) = \psi^T(k-1)\hat{\theta} + \xi(k) \quad (2)$$

sendo $\hat{\theta}$ o vetor de parâmetros a determinar, $\hat{\theta} = [\hat{\theta}_y^T \hat{\theta}_{y,\xi}^T \hat{\theta}_\xi^T]^T$, sendo que $\xi(k)$ é o resíduo no instante k , e $\psi^T(k-1)$ é um vetor que contém combinações lineares e não-lineares dos termos de $y(k-i)$ e $\xi(k-j)$ até o instante $k-1$, inclusive, $\psi^T(k-1) = [\psi_y^T(k-1) \psi_{y,\xi}^T(k-1) \psi_\xi^T(k-1)]$.

Deve-se notar que os regressores do modelo são combinações lineares e não-lineares de grau até l das variáveis $[y(k-1), \dots, y(k-n_y)]$. Portanto, a ordem do modelo dinâmico é n_y . O índice $(k-1)$ na Equação (2) indica que a última informação para o modelo corresponde ao instante $(k-1)$, enfatizando assim o caráter preditivo do modelo. É importante compreender que ao fazer previsões, somente a parte determinística do modelo será usada, isto é, $\hat{y}(k) = \psi^T(k-1)\hat{\theta}_y$. A parte estocástica do modelo é usada somente durante a estimação de parâmetros como meio de reduzir a polarização induzida por ruído nas observações. Este é um procedimento padrão em identificação de sistemas (Aguirre, 2004; Ljung, 1987).

Um modelo dinâmico como descrito na Equação (2) tomado sobre uma massa de dados gera restrições que podem ser representadas por uma equação matricial

$$\hat{y}(k) = \psi^T_{(k-1)} \hat{\theta}_y \quad (3)$$

na qual $\psi \in \mathbb{R}^{(N-n_y) \times (n_p+n_y)}$, e para o caso de N observações, essa é conhecida como matriz de regressores. O vetor de resíduos ζ é definido como a diferença entre o vetor de dados medidos y , e a predição um passo à frente $\psi\hat{\theta}$. O vetor de parâmetros θ pode ser estimado utilizando-se a técnica dos mínimos quadrados ortogonais (Aguirre, 2004; Chen *et al.*, 1989).

Foi utilizado um método automático para a seleção de estrutura dos modelos. Este método é descrito e ilustrado em detalhes em Aguirre (2004).

Sinal de Entrada

Para se gerar séries sintéticas longas por meio da metodologia apresentada neste trabalho, fez-se necessário o uso de um sinal de entrada artificial no processo de modelagem. A metodologia para a construção desse sinal artificial será apresentada nesta seção, e a necessidade de seu emprego será esclarecida na próxima seção.

A densidade espectral de potência do sinal de VFC apresenta algumas bandas de frequências que concentram a energia. Duas dessas bandas estão relacionadas com as atividades simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo. A banda de baixas frequências (LF) concentra-se na faixa de 0,04 a 0,15 Hz, e a banda de altas frequências (HF) concentra-se entre 0,15 e 0,4

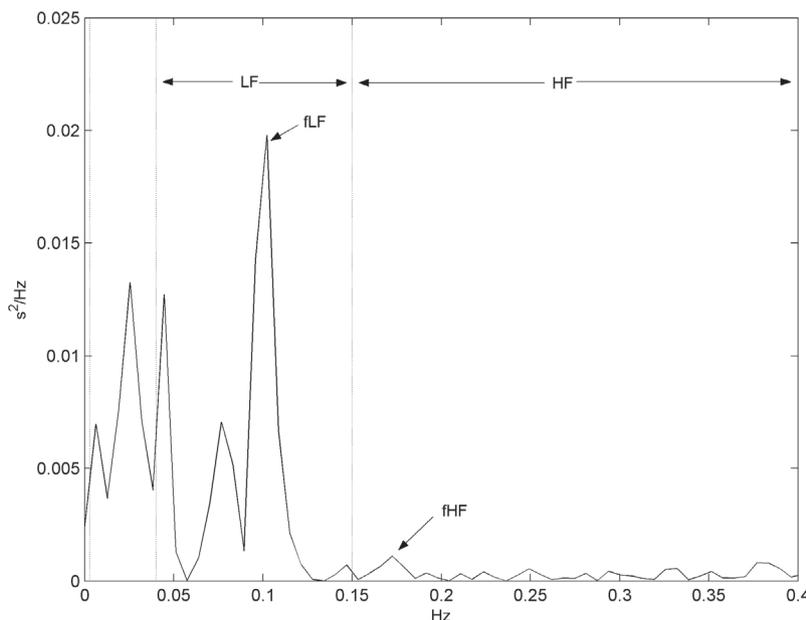


Figura 1. Espectro de potência da série *vfc1* (sem sintomas de cardiopatia) de 5 min. O pico em torno de 0,17 Hz corresponde à energia concentrada em HF, e o pico em torno de 0,1 Hz corresponde à energia concentrada na região de LF.

Figure 1. Power spectrum of the Series *vfc1* of 5 min. The peak around 0.17 Hz corresponds to the centered energy in HF band, and the peak around 0.1 Hz corresponds to the centered energy in the LF band.

Hz (Task Force ESC/NASPE, 1996). A Figura 1 apresenta o espectro de potência de uma série de VFC de 5 min. Esse espectro foi obtido por meio de um único periodograma, obtido de 256 amostras da série utilizando uma janela de Hanning. Como o sinal não foi interpolado e reamostrado, assume-se a frequência de amostragem igual ao inverso do intervalo RR médio do registro de 5 min.

A metodologia do desenvolvimento do sinal de entrada foi apresentada por Oliveira (2002), a partir do sinal produzido por Souza (2001). Ela consiste em projetar um sinal composto por senóides cujas frequências, f_{LF} e f_{HF} , estão presentes no sinal de VFC, isto é,

$$u(k) = A_1 \text{sen}(2\pi f_{LF} RR_m k) + A_2 \text{sen}(2\pi f_{HF} RR_m k) + \delta(j - RR_m k) \quad (4)$$

sendo que $\delta(j)$ é a função impulso, A_1 e A_2 são ajustadas de forma que a energia nas bandas LF e HF da série sintética seja proporcional à energia nas respectivas bandas do sinal experimental, RR_m é o intervalo RR médio da série de VFC de 5 min. As frequências f_{LF} e f_{HF} correspondem às frequências escolhidas dentro das bandas LF e HF, respectivamente. Os valores destas frequências variam de acordo com o sinal analisado, pois são extraídos do espectro do sinal. Os valores de f_{LF} e f_{HF} foram obtidos, neste trabalho, por meio da escolha das frequências correspondentes ao maior pico situado em cada região, ou seja, região de LF e HF, respectivamente (Figura 1). O $\delta(j - RR_m k)$, $k \in Z$ representa impulsos que ocorrem a intervalos iguais ao valor RR médio da série de VFC. Da mesma forma que as fre-

quências f_{LF} e f_{HF} foram utilizadas para representar a ação do sistema nervoso autônomo, estes impulsos têm por objetivo simular a ação de marcapasso do nódulo sinusal isolado sem a participação dos mecanismos de regulação extrínsecos do coração (Oliveira, 2002).

O sinal de entrada usado na obtenção de modelos NARMAX para a série $vfc1$ é apresentado na Figura 2. Este sinal foi construído por meio da Equação (4), e os valores de f_{LF} e f_{HF} , 0,1 e 0,17 Hz, respectivamente, foram extraídos do espectro apresentado na Figura 1.

Síntese do Sinal de VFC

Inicialmente, a geração de sinais de longa duração (compatível com um registro de 24 h de um sinal de VFC) seria realizada por meio de modelos NARMA. A seleção de modelos NARMA polinomiais foi feita por meio de uma busca exaustiva, variando-se características da estrutura dos modelos como o grau de não-linearidade ($1 \leq l \leq 3$), $1 \leq n_y \leq 25$ e $1 \leq n_e \leq 10$. O desempenho de cada modelo foi verificado por meio do índice Root Mean Square Error (RMSE). Os resultados mostraram que os modelos com melhor desempenho têm grau de não-linearidade $l = 1$ (modelo linear) ou $l = 2$ (não-linear), $15 \leq n_y \leq 25$ e não foi observada uma faixa de valores preferenciais para n_e (Oliveira *et al.*, 2002). Entretanto, a saída desses modelos geralmente tendia a um ponto fixo após algumas amostras. Verificou-se, então, a necessidade de se utilizar um sinal de entrada, para manter a excitação do modelo, e conseqüentemente, a representação NARMAX passou a ser utilizada. Os conhecimentos adquiridos

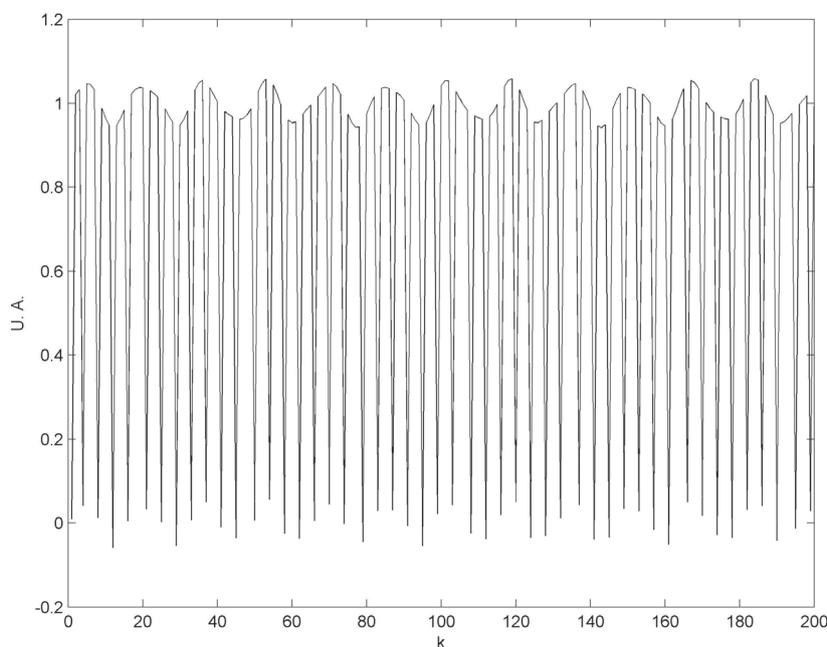


Figura 2. Sinal construído com uma soma ponderada de senóides somada a um trem de impulsos, com frequência igual à frequência média da série de VFC (Equação 4), para ser usado como entrada para o modelo NARMAX da referida série. **Figure 2.** Signal constructed by sum weighed sines added to a impulses train, with frequency equal to the mean HRV series frequency (Equation 4), to be used as input for model NARMAX of the related series.

até então, acerca das características supracitadas dos modelos mais adequados aos sinais de VFC, foram aproveitados.

Um modelo NARMAX difere do NARMA pelo uso de um sinal de entrada, e é normalmente representado por (Leontaritis e Billings, 1985):

$$y(k) = F^l [y(k-1), \dots, y(k-n_y), u(k-\tau_d), \dots, u(k-\tau_d-n_u+1), e(k-1), \dots, e(k-n_e)] + e(k) \quad (5)$$

sendo n_u o atraso máximo nos termos de entrada u e τ_d o atraso puro de tempo. Duas representações usadas para a função não-linear F , neste trabalho, são a polinomial e a neural. No caso polinomial os parâmetros são obtidos usando o estimador de mínimos quadrados estendido (Aguirre, 2004) e no caso neural a determinação dos pesos, que são os parâmetros ajustáveis da rede, é feita por um conjunto de exemplos, por meio do processo de treinamento (Norgaard, 1997).

Como não é possível medir os sinais que excitam o sistema cardiovascular, foi necessária a construção de um sinal artificial para ser usado como entrada dos modelos NARMAX. A construção desse sinal artificial foi apresentada na seção anterior.

Geração de sinais sintéticos por meio de modelos NARMAX polinomiais

Com base nos resultados de Oliveira (2002), buscou-se por modelos NARMAX com graus de não-linearidade 1 e 2, $y(k-i)$, com $i = 15, \dots, 25$, $u(k-j)$, com $j = 8, \dots, 13$, e $e(k-q)$, com $q = 1, \dots, 10$, o que tornou a busca mais rápida e eficiente do que quando feita em um universo mais amplo.

Após a seleção dos modelos, o sinal de entrada foi utilizado para excitá-los, e como saída foi obtido o sinal sintético de VFC gerado com o número de amostras desejado.

Geração de sinais sintéticos por meio de modelos NARMAX neurais

Redes neurais do tipo Multilayer Perceptron (MLP) também foram utilizadas para implementar as funções dos modelos NARMAX, e a sua identificação foi feita por meio do pacote desenvolvido por Norgaard (1997). O algoritmo de treinamento utilizado foi de Levenberg-Marquardt, baseado no método de Gauss-Newton (Norgaard, 1997), com número máximo de épocas igual a 300, critério de erro 10^{-4} , e parâmetro de regularização 10^{-3} .

As redes treinadas e selecionadas continham uma camada escondida com dois ou três nós não-lineares, cuja função de ativação foi a tangente hiperbólica, e um nó linear na camada de saída. Foram utilizados como entradas da rede $y(k-i)$, com $i = 13, \dots, 20$, $u(k-j)$, com $j = 8, \dots, 13$, e $e(k-q)$, com $q = 1, \dots, 10$. Chegou-se a esses valores após uma exaustiva busca heurística. A Figura 3 possibilita uma visualização dessas redes.

O processo de geração das séries sintéticas foi o mesmo que para os modelos polinomiais (Oliveira, 2002).

Validação

Alguns índices de análise linear e não-linear foram calculados para as séries sintéticas e reais com o objetivo de verificar se as sintéticas apresentariam características estatísticas e dinâmicas próximas àquelas apresentadas pelas séries reais de VFC.

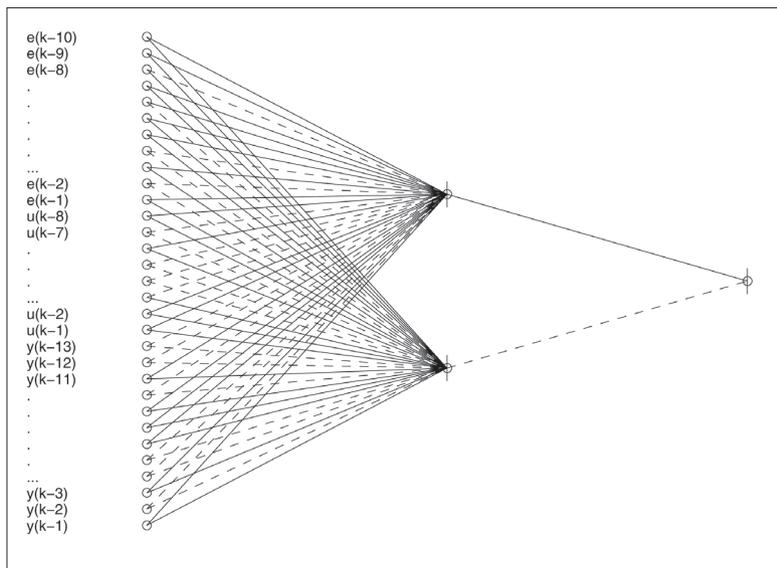


Figura 3. Exemplo de topologia de rede MLP empregada na modelagem dos sinais de VFC. **Figure 3.** One example of neural network MLP used for modeling HRV signals.

Índices de medida da VFC do domínio do tempo

Foram calculados para as séries reais (registro de 24 h) e para as sintéticas (compatíveis em número de amostras com os respectivos registros de 24 h) dois índices do domínio do tempo, clássicos no trato com sinais de VFC, a saber: SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais, intervalos NN), e RMSSD (raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes) (Task Force ESC/NASPE, 1996).

Entropia Aproximada

Considere uma seqüência S_N com N amostras $x(1), x(2), \dots, x(N)$. Deve-se escolher os valores dos parâmetros m e r para que se possa calcular a entropia aproximada $ApEn(m, r, S_N)$ da referida seqüência. O parâmetro m especifica o comprimento de um padrão, e r é o critério de similaridade, ou tolerância da comparação. Denota-se uma subseqüência $p_m(i)$ de m amostras, começando pela amostra i .

Dois padrões $p_m(i)$ e $p_m(j)$ são similares se a diferença entre qualquer par de correspondentes medidas nos padrões é menor que r , isto é, se $[x(i+k) - x(j+k)] < r$, para $0 \leq k < m$.

Seja P_m o conjunto de todos os padrões de comprimento m

$$P_m = [p_m(1), p_m(2), \dots, p_m(N - m + 1)]$$

em S_N . Seja

$$C_{im}(r) = \frac{n_m(r)}{N - m + 1} \quad (6)$$

em que $C_{im}(r)$ é a fração de padrões de comprimento m que se assemelham ao padrão de mesmo comprimento começado em i . $n_m(r)$ é o número de padrões em P_m que são similares a $p_m(i)$. $C_{im}(r)$ pode ser calculado para cada padrão em P_m , então, define-se $C_m(r)$ como a média desses valores $C_{im}(r)$. $C_m(r)$ mede, dentro de uma tolerância r , a regularidade ou freqüência de padrões similares a um dado padrão de uma janela de comprimento m em S_N . A entropia aproximada de $p_m(i)$ é definida como

$$ApEn(m, r, S_N) = \ln \left[\frac{C_m(r)}{C_{m+1}(r)} \right] \quad (7)$$

A $ApEn$ mede a similaridade entre padrões de comprimento m e de comprimento $m + 1$.

Essa técnica foi aplicada em todos os casos com o número de amostras variando entre 300 e 500, $m = 2$ e $r = 1$ (Oliveira, 2002). Estes valores foram escolhidos com base nas sugestões de Pincus (1991).

Análise de Flutuações com Tendências Excluídas (Detrended Fluctuation Analysis)

A técnica DFA, que é a análise das flutuações com tendências excluídas desenvolvida por Peng *et al.* (1995), tem a suposta propriedade de quantificar uma correlação de longa duração em séries temporais biológicas. As flutuações na frequência cardíaca sob condições normais apresentam um tipo de correlação de longa duração, o que não ocorre na presença de determinadas cardiopatias, como nos casos de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio, falha congestiva cardíaca, doença de Chagas entre outras (Huikuri *et al.*, 1999; Peng *et al.*, 1995; Souza, 2002).

O valor RMS (Root Mean Square) das flutuações da série de VFC integrada e sem tendências é calculada por

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (8)$$

em que $y(k)$ é a série integrada, $y_n(k)$ é a tendência local em cada janela e N é o número total de amostras. Este cálculo é repetido ao longo de uma faixa de variação no valor de n , ou seja, no tamanho das janelas, para fornecer uma relação entre $F(n)$, a flutuação média, como função do comprimento da janela n .

Foram calculados os índices α (índice global), α_1 (correlação de curta duração com n variando de 4 a 16), que tem sido usado como preditor de morte súbita após infarto do miocárdio (Huikuri *et al.*, 1999), e o índice α_2 (correlação de longa duração com n variado de 16 a 64). Os cálculos dos índices foram feitos por meio de um programa apresentado em Goldberger *et al.* (2000)⁴.

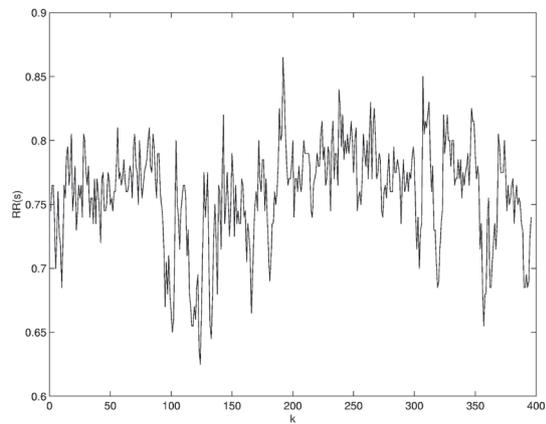
Teste Subjetivo

Além do uso de índices, que podem ser vistos como diversos testes qualitativos, foi considerado um teste subjetivo. Nesse teste, 24 janelas de 250 amostras foram apresentadas a alguns cardiologistas. Estes deveriam determinar por meio de uma avaliação morfológica, quais janelas apresentavam dados reais e quais apresentavam dados sintéticos (Oliveira, 2002).

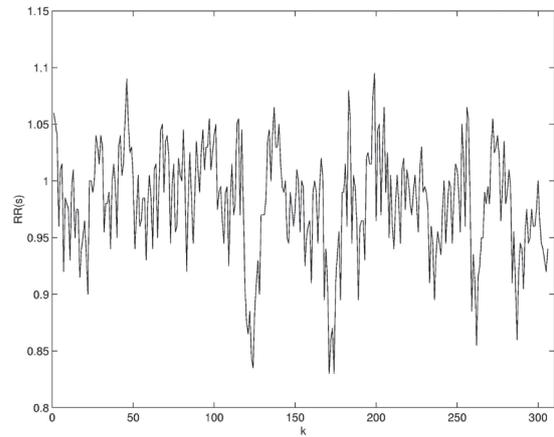
Resultados

A Figura 4 (a) apresenta um registro de 5 min da série *vfc2* (*chaagásico cardiopata*). Uma seção das séries sintéticas equivalentes, geradas por modelos NARMAX, um neural e um polinomial, são apresentadas na Figura 4 (b) e (c), respectivamente. Para cada série, é apresen-

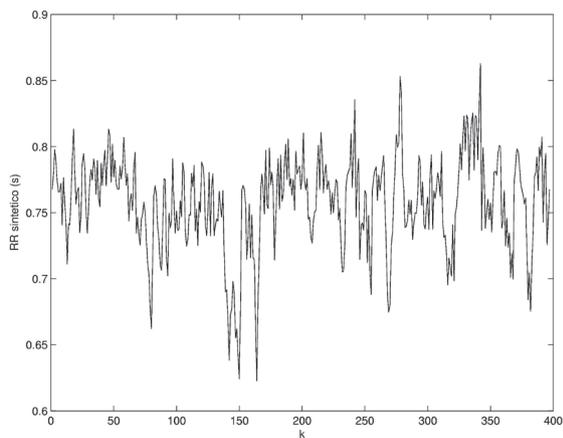
⁴ Encontra-se disponível em: <http://www.physionet.org/physiotools/dfa/>



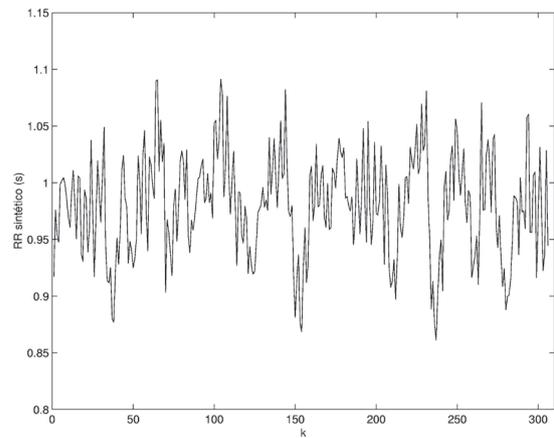
(a)



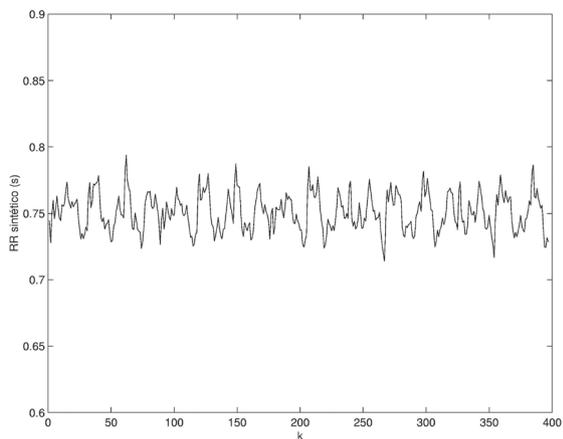
(a)



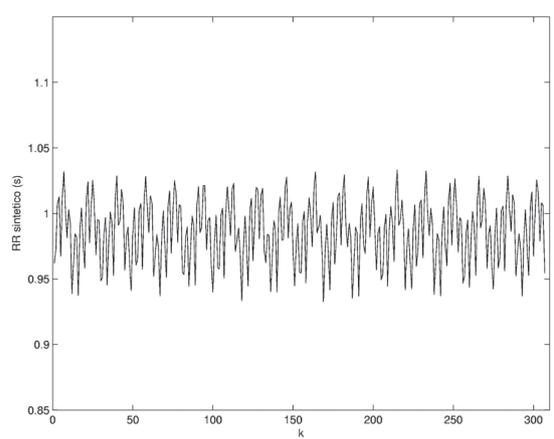
(b)



(b)



(c)



(c)

Figura 4. (a) Série *vfc2* de 5 min (396 batimentos cardíacos, $\sigma = 0,04$). (b) e (c) séries sintéticas de 396 amostras, geradas por meio de um modelo NARMAX neural ($\sigma = 0,036$) e um modelo NARMAX polinomial ($\sigma = 0,014$), respectivamente. **Figure 4.** (a) Series *vfc2* of 5 min (396 cardiac beats, $\sigma = 0.04$). (b) and (c) synthetic series of 396 samples, generated by a NARMAX neural model ($\sigma = 0.036$) and a NARMAX polynomial model ($\sigma = 0.014$), respectively.

Figura 5. (a) Série *vfc6* de 5 min (306 batimentos cardíacos, $\sigma = 0,048$). (b) e (c) séries sintéticas de 306 amostras, geradas por meio de um modelo NARMAX neural ($\sigma = 0,045$) e um NARMAX polinomial ($\sigma = 0,024$), respectivamente. **Figure 5.** (a) Series *vfc6* of 5 min (306 cardiac beats, $\sigma = 0.048$). (b) and (c) synthetic series of 306 samples, generated by a NARMAX neural model ($\sigma = 0.045$) and a NARMAX polynomial model ($\sigma = 0.024$), respectively.

Tabela 1. Índices do domínio do tempo das séries de VFC de 24 h, e das séries geradas por modelos NARMAX polinomiais e neurais. **Table 1.** Statistical indices estimated from 24 h HRV series and those generated using NARMAX models, both neural and polynomial.

Série	SDNN	RMSSD
<i>vfc1</i>	0,153 ± 0,0004	0,024 ± 0,0000
<i>ssvfc1p</i>	0,009 ± 0,0000	0,005 ± 0,0000
<i>ssvfc1n</i>	0,02 ± 0,0000	0,014 ± 0,0000
<i>vfc2</i>	0,15 ± 0,0002	0,03 ± 0,0000
<i>ssvfc2p</i>	0,014 ± 0,0000	0,009 ± 0,0000
<i>ssvfc2n</i>	0,042 ± 0,0000	0,03 ± 0,0000
<i>vfc3</i>	0,176 ± 0,0003	0,026 ± 0,0000
<i>ssvfc3p</i>	0,006 ± 0,0000	0,003 ± 0,0000
<i>ssvfc3n</i>	0,027 ± 0,0000	0,011 ± 0,0000
<i>vfc5</i>	0,150 ± 0,002	0,020 ± 0,0001
<i>ssvfc5p</i>	0,021 ± 0,0000	0,008 ± 0,0000
<i>ssvfc5n</i>	0,052 ± 0,0000	0,025 ± 0,0000
<i>vfc6</i>	0,165 ± 0,002	0,042 ± 0,0002
<i>ssvfc6p</i>	0,024 ± 0,0000	0,031 ± 0,0000
<i>ssvfc6n</i>	0,048 ± 0,0000	0,143 ± 0,0000
<i>vfc9</i>	0,162 ± 0,0004	0,018 ± 0,0000
<i>ssvfc9p</i>	0,014 ± 0,0000	0,006 ± 0,0000
<i>ssvfc9n</i>	0,035 ± 0,0000	0,016 ± 0,0000

As letras *ss* no início do nome de algumas séries indicam que estas são séries sintéticas, e as letras *p* ou *n* ao final indicam se o modelo que a gerou é polinomial ou neural, respectivamente. Alguns valores estão em negrito para destacar os resultados de séries sintéticas que ficaram próximos dos dados reais. Onde se tem ± 0,0000 significa que o desvio padrão do resultado é menor que 10⁻⁴. The letters *ss* beginning some series name indicate that these series are synthetic, and the letters *p* or *n* in the end of those words indicate that the series were obtained using a polynomial or neural model, respectively. Some values are in boldface to indicate that the results of synthetic and measured data are close. Value ± 0.0000 means that the standard deviation of the result was smaller than 10⁻⁴.

Tabela 2. Resultados do Teste Subjetivo. Percentuais de acerto e erro dos participantes. **Table 2.** Results from subjective test. Percentage of correct and mistaken choices.

Teste	Acerto (%)	Erro (%)
1	62,5	37,5
2	45,83	54,17
3	45,83	54,17
4	58,33	41,67

tado o desvio padrão σ . Do mesmo modo que para a série *vfc2*, na Figura 5 (a) é apresentado um registro de 5 min da série *vfc6*. As Figuras 5 (b) e (c) apresentam registros, equivalentes ao da série real, de séries sintéticas geradas por meio de modelos NARMAX neural e polinomial, respectivamente.

A Tabela 1 apresenta os índices de VFC do domínio do tempo das séries estudadas.

Tabela 3. Valores (± desvio padrão) de entropia aproximada (com parâmetro $r = 0,1$), e dos índices α e α_1 (DFA) estimados para as séries reais e as respectivas séries sintéticas. Alguns valores estão em negrito para destacar os resultados das séries sintéticas que ficaram próximos dos reais. **Table 3.** Values (± standard deviation) of the approximated entropy (with parameter $r = 0.1$), and of the α and α_1 indices estimated from HRV data and from synthetic series. Some values are in boldface to enhance those results of synthetic series that are close to results of original data.

Série	ApEn(0,1)	α	α_1
<i>vfc1</i>	1,17 ± 0,003	1,07 ± 0,003	1,23 ± 0,003
<i>sgvfc1p</i>	0,85 ± 0,002	0,55 ± 0,0004	0,85 ± 0,007
<i>sgvfc1n</i>	1,26 ± 0,003	0,54 ± 0,0005	1,20 ± 0,012
<i>vfc2</i>	1,21 ± 0,003	1,10 ± 0,002	1,16 ± 0,003
<i>sgvfc2p</i>	1,15 ± 0,003	0,49 ± 0,0006	0,95 ± 0,002
<i>sgvfc2n</i>	1,27 ± 0,003	0,72 ± 0,0009	1,09 ± 0,004
<i>vfc3</i>	1,15 ± 0,006	1,05 ± 0,004	1,43 ± 0,004
<i>sgvfc3p</i>	0,69 ± 0,011	0,55 ± 0,001	0,70 ± 0,002
<i>sgvfc3n</i>	1,12 ± 0,005	0,65 ± 0,002	1,27 ± 0,003
<i>vfc5</i>	1,17 ± 0,003	1,11 ± 0,001	1,22 ± 0,005
<i>sgvfc5p</i>	1,00 ± 0,040	0,51 ± 0,0006	0,92 ± 0,003
<i>sgvfc5n</i>	1,13 ± 0,006	0,64 ± 0,0006	1,28 ± 0,001
<i>vfc6</i>	1,21 ± 0,006	1,15 ± 0,001	1,06 ± 0,003
<i>sgvfc6p</i>	1,18 ± 0,004	0,46 ± 0,0005	0,67 ± 0,0002
<i>sgvfc6n</i>	1,32 ± 0,005	0,53 ± 0,0007	1,09 ± 0,001
<i>vfc9</i>	1,07 ± 0,003	1,12 ± 0,003	1,24 ± 0,004
<i>sgvfc9p</i>	0,97 ± 0,008	0,56 ± 0,0003	0,91 ± 0,002
<i>sgvfc9n</i>	1,08 ± 0,005	0,59 ± 0,0007	1,29 ± 0,003

A Tabela 2 apresenta os resultados do teste subjetivo.

A Tabela 3 apresenta os resultados referentes à avaliação do índice entropia aproximada e dos índices α e α_1 referentes ao DFA.

Discussão

Ao se observar as Figuras 4 e 5, pode-se verificar pelas informações das legendas que a variância das séries sintéticas neurais e polinomiais ficaram em torno de 90% e 40%, respectivamente, das variâncias das séries originais de VFC. Também pode ser constatado que as séries sintéticas neurais apresentam morfologia semelhante à das séries originais, sendo difícil a distinção entre uma e outra no caso da série *vfc6*. Nesse sentido, o mesmo não pode ser dito das séries sintéticas polinomiais, embora seja fato que a questão de escala desfavorece essas séries. Não obstante, importa escla-

recer que o êxito da semelhança morfológica não foi alcançado em todos os casos, havendo aqueles em que características do sinal de entrada se evidenciaram de forma significativa na saída dos modelos.

Acredita-se que a causa da baixa variância do sinal gerado mereça mais investigação. Suspeita-se inicialmente que isso possa estar relacionado ao sinal de entrada, e ao fato de modelos polinomiais representarem não-linearidades suaves. Um exemplo de influência do sinal de entrada pode ser observado no aspecto senoidal de algumas das séries sintéticas, dentre as quais a apresentada na Figura 5 (c).

As séries de VFC de 24 h contêm informações circadianas, e as séries sintéticas longas não contêm tais informações, sendo estacionárias por construção. Como os índices do domínio do tempo são sensíveis a estas diferenças, os resultados de seus cálculos para as séries originais e sintéticas se mostram muito distantes. Isso pode indicar que esses índices não sejam indicados para tal validação quando se tratar de séries de 24 h, como na Tabela 1, para o contexto descrito neste trabalho. Por outro lado, o cálculo do desvio padrão apresentado nas legendas das Figuras 4 e 5 pode ser mais adequado, pois foi feito para séries curtas, consideradas estacionárias.

Dentre os resultados apresentados na Tabela 3 estão os que se referem aos cálculos da entropia aproximada para séries reais e sintéticas com número de amostras variando entre 300 e 500. Os resultados apresentados para as séries geradas por modelos neurais ficaram próximos dos apresentados pelas respectivas séries originais, à exceção da série *sgvfc6n*. Os resultados apresentados para as séries sintéticas polinomiais mostraram-se mais próximos dos originais nos casos das séries *sgvfc2p* e *sgvfc6p*, e distantes nas demais. Quando comparados resultados para séries de 1.500 amostras, os resultados das séries sintéticas polinomiais se mostraram mais próximos (Oliveira, 2002). Pode ser observado também que os valores de entropia aproximada para séries sintéticas geradas por modelos neurais são maiores que os das geradas por modelos polinomiais, indicando que essas são mais complexas que aquelas, resultado esperado.

Com referência à aplicação do DFA, os resultados do índice α para as séries sintéticas surpreenderam, pois apresentaram valores próximos a 0,5 o que de acordo com a teoria indica uma tendência à aleatoriedade. Os resultados do índice α_1 , destacado na literatura como importante preditor de morte súbita após infarto agudo do miocárdio, das séries geradas por modelos neurais ficaram em torno de 95% dos valores das séries

de VFC, enquanto nas séries sintéticas polinomiais ficaram em 68%. Isso pode indicar que os modelos neurais foram capazes de incorporar a informação de correlação de curta duração. Quanto ao índice α_2 , os resultados das séries sintéticas não ficaram tão próximos dos resultados das séries de VFC como no caso de α_1 . Apesar desses resultados não serem mostrados, as séries sintéticas polinomiais apresentaram valores em torno de 72% dos apresentados pelas séries originais, enquanto as séries sintéticas neurais ficaram em torno de 43%. Esses fatos podem indicar que os modelos não assimilaram bem a correlação de longa duração, mas nesse caso os modelos polinomiais apresentaram melhor desempenho.

Ao se atentar para os índices usados na validação das séries sintéticas, pode-se verificar que foi profícuo o emprego dos índices não-lineares para esse fim; estes índices permitem distinguir séries sintéticas e originais e também observar proximidade entre essas séries. Isto sugere que os modelos podem estar capturando a dinâmica dos mecanismos de controle do sistema cardiovascular.

Os resultados mostraram que, em geral, seja no aspecto morfológico, seja quanto aos valores dos índices estimados, as séries sintéticas neurais ficaram mais próximas das séries reais do que as polinomiais. Isso pode indicar que a representação neural seja mais adequada ao sinal de VFC que a polinomial, pelo menos no que diz respeito à análise de registros de 5 min. Não obstante, um estudo mais preciso, com um número maior de séries é necessário para se obter maiores esclarecimentos.

Com relação aos resultados do Teste Subjetivo, o percentual médio de acerto foi 53,12%. Esse resultado sugere que ao escolher entre real e sintético, os cardiologistas não mostraram nenhuma clara convicção, indicando assim que, mesmo com os problemas que ainda requerem investigação, em muitos dos casos os modelos representaram bem as séries reais, do ponto de vista morfológico.

Como citado, buscou-se neste trabalho verificar a capacidade, por parte dos modelos NARMAX, de representar a dinâmica presente na série de VFC para, a partir daí, poder calcular outros invariantes para estes sinais que são estacionários e livres de ruído por construção, e assim obter maiores informações acerca da dinâmica presente no sinal de VFC. Acredita-se que encontrar um sinal de entrada mais adequado aos sinais de VFC será de grande contribuição para alcançar tais objetivos. O trabalho de McSharry *et al.* (2002), que apresenta um sinal sintético gerado por

modelos probabilísticos construído a partir de um conhecimento prévio do sistema cardiovascular, tem o mérito de levar em consideração várias situações e complexidades de um ciclo diário, como transições entre estado de sono e vigília, entre outros. Ademais, seu modelo pode ter um cunho didático no sentido de que variações nos parâmetros de seu modelo, no qual cada parte representa um comportamento específico, podem representar variações específicas no sinal sintético. No entanto, não se pode dizer, no que se refere a comportamento dinâmico, se tal sinal sintético representa o sinal real de VFC que se destina a representar, pois nenhuma análise e validação neste sentido são apresentadas no referido trabalho. E talvez nem se possa falar em dinâmica, uma vez que seu modelo é puramente estocástico, mas o mesmo pode servir de base na busca de um novo sinal de entrada para os modelos NARMAX utilizados no presente trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Prof. Antônio L. P. Ribeiro por permitir o uso das séries de VFC; à CAPES, ao CNPq e à Pró-Reitoria de Pesquisa da UFMG pelo auxílio financeiro.

Referências

Aguirre, L.A., Billings, S.A. (1995), "Retrieving dynamical invariants from chaotic data using NARMAX models", *International Journal of Bifurcation and Chaos*, v. 5, n. 2, p. 449-474.

Aguirre, L.A. (2004), *Introdução à identificação de sistemas - Técnicas lineares e não-lineares aplicadas a sistemas reais*, Belo Horizonte: UFMG.

Chen, S., Billings, S., Luo, W. (1989), "Orthogonal least-squares methods and their applications to non-linear system identification", *International Journal of Control*, v. 50, p. 1873-1896.

Eckmann, J.-P., Ruelle, D. (1992), "Fundamental limitations for estimating dimensions and Lyapunov exponents in dynamical systems", *Physica D*, v. 56, p. 185-187.

Fiedler-Ferrara, N., Prado, C.P.C. (1994), *Caos - Uma introdução*. São Paulo: Edgard Blücher.

Goldberger, A.L., Amaral, L.A.N., Glass, L., Hausdorff, J.M., Ivanov, P.C., Mark, R.G., Mietus, J.E., Moody, G.B., Peng, C.-K., Stanley, H.E. (2000), "PhysioBank, PhysioToolkit and Physionet: components of a new research resource for complex physiologic signals", *Circulation*, v. 101, n. 23, p. E215-E220.

Gomes, M.E.D. (2001), *Técnicas de sistemas dinâmicos não-lineares na análise da modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca*, Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, UFMG, Belo Horizonte.

Gomes, M.E.D., Souza, A.V.P., Guimarães, H.N., Aguirre, L.A. (2000), "Investigation of determinism in heart rate variability", *Chaos*, v. 10, n. 2, p. 398-410.

Guimarães, H.N. (1996), *Análise da variabilidade da frequência cardíaca - Métodos e implicações fisiológicas*, Tese de Doutorado, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte.

Huikuri, H.V., Mäkikallio, T.H., Airaksinen, K.E.J., Mitrani, R., Castellanos, A., Myerburg, R.J. (1999), "Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy?", *Journal of the American College of Cardiology*, v. 34, n. 7, p. 1878-1883.

Huikuri, H.V., Mäkikallio, T.H., Perkiomaki, J. (2003), "Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics", *Journal of Electrocardiology*, v. 36, p. 95-99.

Kaplan, D.T., Furman, M.I., Pincus, S.M., Lipsitz, L.A., Goldberger, A.L. (1991), "Aging and the complexity of cardiovascular dynamics", *Biophysical Journal*, v. 59, n. 4, p. 945-949.

Leontaritis, I.J., Billings, S.A. (1985), "Input-output parametric models for non-linear systems Part II: Stochastic non-linear systems", *International Journal of Control*, v. 41, p. 303-328.

Ljung, L. (1987), *System identification: Theory for the user*, Englewood Cliffs: Prentice Hall.

Lombardi, F., Sandrone, G., Mortara, A., Torzillo, D., La Rovere, M.T., Signorini, M.G; Cerutti, S., Malliani, A. (1996a), "Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction", *The American Journal of Cardiology*, v. 77, n. 15, p. 1283-1288.

Lombardi, F., Malliani, A., Pagani, M., Cerutti, S. (1996b), "Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation", *Cardiovascular Research*, v. 32, n. 2, p. 208-216.

Mäkikallio, T.H., Huikuri, H.V., Hintze, U., Videbaek, J., Mitrani, R.D., Castellanos, A., Myerburg, R.J., Moller, M. (2001), "Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure", *The American Journal of Cardiology*, v. 87, n. 2, p. 178-182.

Mansier, P., Clairambault, J., Charlotte, N., Médigue, C., Vermeiren, C., LePape, G., Carré, F., Gounaropoulou, A., Swynghedauw, B. (1996), "Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview", *Cardiovascular Research*, v. 31, n. 3, p. 371-379.

McSharry, P.E., Clifford, G., Tarassenko, L., Smith, L.A. (2002), "Method for generating an artificial RR tachogram of a typical healthy human over 24-hours", In: *IEEE Computers in Cardiology*, Memphis, v. 29, p. 225-228, 22-25 Sep.

Montano, N., Ruscone, T.G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M., Malliani, A. (1994), "Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt", *Circulation*, v. 90, n. 4, p. 1826-1831.

Norgaard, M. (1997), *Neural network based system identification NNSYSID - TOOLBOX*, Technical report, DTU, Technical University of Denmark, Technical Report 97-E-851.

Oliveira, D.J., Gomes, M.E.D., Aguirre, L.A. (2002), "Análise da variabilidade da frequência cardíaca baseada no estudo de modelos identificados", In: *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, São José dos Campos, v. 5/5, p. 355-359.

- Oliveira, D.J. (2002), *Síntese e análise de sinais de variabilidade da frequência cardíaca baseada em modelos identificados*, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, UFMG, Belo Horizonte.
- Pagani, M., Lucini, D., Montano, N., Porta, A., Malliani, A. (1999), "Physiological background of heart rate variability: do we understand it better?", *Cardiac Electrophysiology Review*, v. 3, n. 4, p. 274-278.
- Pagani, M. (2003), "Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care", *International Journal of Cardiology*, v. 87, n. 1, p. 29-30.
- Peng, C.-K., Havlin, S., Stanley, H.E., Goldberg, A.L. (1995), "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series", *Chaos*, v. 5, n. 1, p. 82-87.
- Pincus, S.M. (1991), "Approximate entropy as a measure of system complexity", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 88, p. 2297-2301.
- Ribeiro, A.L.P. (1996), *Disfunção autonômica e arritmia ventricular em chagásicos sem cardiopatia aparente*, Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, UFMG, Belo Horizonte.
- Souza, A.V.P. (2001), *Modelagem e análise não-lineares de sinais respiratórios e cardiovasculares*, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, UFMG, Belo Horizonte.
- Souza, M.R. (2002), *Análise não-linear da variabilidade da frequência cardíaca na doença de Chagas*, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, UFMG, Belo Horizonte.
- Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996), "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use", *Circulation*, v. 93, n. 5, p. 1043-1065.
- World Health Organization (2003), *The World Health Report 2003*, Available from <http://www.who.int/whr/2003/en/Annex2-en.pdf>.
- Yates, F.E., Benton, L.A. (1990), "Variability of pressures and rates in the human cardiovascular system – Is it chaos or old fashioned noise?", *Mathematical and Computer Modeling*, v. 14, p. 571-575.