Universidade de São Paulo FFCLRP - Departamento de Física Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia

LUIZ EDUARDO VIRGILIO DA SILVA

Análise do sinal de variabilidade da frequência cardíaca através de estatística não extensiva: taxa de q-entropia multiescala

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Física aplicada à Medicina e Biologia.

LUIZ EDUARDO VIRGILIO DA SILVA

Análise do sinal de variabilidade da frequência cardíaca através de estatística não extensiva: taxa de q-entropia multiescala

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Luiz Otávio Murta Junior.

Versão original

Disponível na FFCLRP - USP

Ribeirão Preto - SP 2013 Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Luiz Eduardo Virgilio da

Análise do sinal de variabilidade da frequência cardíaca através de estatística não extensiva: taxa de *q*-entropia multiescala / Luiz Eduardo Virgilio da Silva; orientador Luiz Otávio Murta Junior. Ribeirão Preto - SP, 2013.

120 f.:il.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2013.

variabilidade da frequência cardíaca.
 entropia não aditiva.
 entropia multiescala.
 sinais biomédicos.

Nome:	SILVA,	Luiz	Eduardo	Virgilio	da
-------	--------	------	---------	----------	----

Título: Análise do sinal de variabilidade da frequência cardíaca através de estatística não

extensiva: taxa de q-entropia multiescala

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado	em·		, ,	/	
Aprovado	CIII.	/	/		•

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a).:	Instituição:
Julgamento:	Assinatura:
Prof(a). Dr(a). : Julgamento:	
Prof(a). Dr(a).: Julgamento:	
Prof(a). Dr(a). : Julgamento:	•
Prof(a). Dr(a). : Julgamento:	

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, nosso Pai, o dono da vida, e a Jesus, nosso irmão mais velho, roteiro seguro em qualquer circunstância. Obrigado pelas oportunidades e que eu possa aproveitá-las dignamente, sem fugir dos princípios cristãos em nenhum momento.

Em segundo lugar, agradeço aos meus pais, irmã e esposa por estarem sempre comigo, principalmente nas dificuldades. Vocês formam a minha base segura. Agradeço também a todos os parentes e amigos de ideal. Juntos formamos uma grande família.

Meu sincero agradecimento ao Prof. Luiz Otávio Murta Junior, que desde a graduação sempre demonstrou a preocupação em ser um bom orientador. Obrigado pela paciência e pelas conversas amigas, orientando meus estudos e minhas escolhas. Obrigado também pelos seus exemplos de humildade. Quantas vezes o senhor se colocava como um de nós, um estudante comum, me fazendo repensar as ideias que tinha sobre liderança.

Obrigado também a todos os colegas do CSIM pela amizade, pelas parcerias e descontrações. Fico muito feliz por fazer parte deste time. Obrigado também ao Daniel Penteado Dias e ao Prof. Rubens Fazan Junior por toda ajuda na disponibilização dos dados e pelos ensinamentos das nossas conversas.

Agradeço ainda a todos os funcionários e professores da USP, que direta ou indiretamente proporcionam as condições para que os trabalhos se desenvolvam. Em especial, ao Prof. Marcelo Mulato, coordenador da pós-graduação, por todo o empenho e interesse em ajudar os alunos e melhorar a qualidade do programa FAMB; e à Nilza, secretária do programa, pela paciência e disposição em nos ajudar.

Finalmente, agradeço à Fapesp e ao CNPq pelo apoio financeiro que possibilitou a execução deste trabalho.

"Quanto mais sei, mais sei que nada sei." **Sócrates**

"A ciência sem religião é manca, a religião sem a ciência é cega." **Albert Einstein**

> "Fé inabalável é somente aquela que pode encarar a razão face a face, em todas as épocas da Humanidade." Allan Kardec

"Quem sabe pode muito, quem ama pode mais." Francisco Cândido Xavier

RESUMO

SILVA, L. E. V. Análise do sinal de variabilidade da frequência cardíaca através de estatística não extensiva: taxa de *q*-entropia multiescala. 2013. 120 f. Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2013.

O corpo humano é um sistema complexo composto por vários subsistemas interdependentes, que interagem entre si em várias escalas. Sabe-se que essa complexidade fisiológica tende a diminuir com a presença de doenças e com o avanço da idade, reduzindo a capacidade de adaptação dos indivíduos. No sistema cardiovascular, uma das maneira de se avaliar sua dinâmica regulatória é através da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os métodos clássicos de análise da VFC são baseados em modelos lineares, como é o caso da análise espectral. Contudo, como os mecanismos fisiológicos de regulação cardíaca apresentam características não lineares, as análises utilizando tais modelos podem ser limitadas. Nos últimos tempos, várias propostas de métodos não lineares têm surgido. Porém, não se sabe de uma medida consistente com o conceito de complexidade fisiológica, onde tanto os regimes periódicos como aleatórios são caracterizados como perda de complexidade. Baseado no conceito de complexidade fisiológica, esta tese propõe novos métodos de análise não lineares para séries de VFC. Os métodos consistem da generalização de medidas de entropia já existentes, utilizando a mecânica estatística não aditiva de Tsallis e a técnica de geração de dados substitutos. Foi definido um método, chamado de qSDiff, que calcula a diferença entre a entropia de um sinal e a entropia média de suas séries substitutas. O método de entropia utilizado consiste de uma generalização da entropia amostral (SampEn), utilizando o paradigma não aditivo. Das séries qSDiff foram extraídos três atributos, que foram avaliados como possíveis índices de complexidade fisiológica. A entropia multiescala (MSE) também foi generalizada seguindo o paradigma não aditivo, e os mesmos atributos foram calculados em várias escalas. Os métodos foram aplicados em séries reais de VFC de humanos e de ratos, bem como em um conjunto de sinais simulados, formado por ruídos e mapas, este último em regimes caótico e periódico. O atributo qSDiff $_{max}$ demonstrou ser consistente para baixas escalas ao passo que os atributos q_{max} e q_{zero} para escalas maiores, separando e classificando os grupos quanto à complexidade fisiológica. Observou-se ainda uma possível relação entre estes q-atributos com a presença de caos, que precisa ser melhor estudada. Os resultados ainda apontam a possibilidade de que, na insuficiência cardíaca, ocorre maior degradação nos mecanismos de baixa escala, de curto período, ao passo que na fibrilação atrial o prejuízo se estenderia para escalas maiores. As medidas baseadas em entropia propostas são capazes de extrair informações importantes das séries de VFC, sendo mais consistentes com o conceito de complexidade fisiológica do que a SampEn (clássica). Reforçou-se a hipótese de que a complexidade se revela em múltiplas escalas de um sinal. Acreditamos que os métodos propostos podem contribuir bastante na análise da VFC e também de outros sinais biomédicos.

Palavras-chave: 1. variabilidade da frequência cardíaca. 2. entropia não aditiva. 3. entropia multiescala. 4. sinais biomédicos.

ABSTRACT

SILVA, L. E. V. Heart rate variability analysis through nonextensive statistics: multiscale q-entropy rate. 2013. 120 f. Thesis (Ph.D. - Postgraduate program in Physics applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2013.

Human body is a complex system composed of several interdependent subsystems, interacting at various scales. It is known that physiological complexity tends to decrease with disease and aging, reducing the adaptative capabilities of the individual. In the cardiovascular system, one way to evaluate its regulatory dynamics is through the analysis of heart rate variability (HRV). Classical methods of HRV analysis are based on linear models, such as spectral analysis. However, as the physiological mechanisms regulating heart rate exhibit nonlinear characteristics, analyzes using such models may be limited. In the last years, several proposals nonlinear methods have emerged. Nevertheless, no one is known to be consistent with the physiological complexity theory, where both periodic and random regimes are characterized as complexity loss. Based on physiological complexity theory, this thesis proposes new methods for nonlinear HRV series analysis. The methods are generalization of existing entropy measures, through Tsallis nonadditive statistical mechanics and surrogate data. We defined a method, called qSDiff, which calculates the difference between the entropy of a signal and its surrogate data average entropy. The entropy method used is a generalization of sample entropy (SampEn), through nonadditive paradigm. From qSDiff we extracted three attributes, which were evaluated as potential physiological complexity indexes. Multiscale entropy (MSE) was also generalized following nonadditive paradigm, and the same attributes were calculated at various scales. The methods were applied to real human and rats HRV series, as well as to a set of simulated signals, consisting of noises and maps, the latter in chaotic and periodic regimes. qSDiff_{max} attribute proved to be consistent for low scales while q_{max} and q_{zero} attributes to larger scales, separating and ranking groups in terms of physiological complexity. There

was also found a possible relationship between these q-attributes with the presence of chaos, which must be further investigated. The results also suggested the possibility that, in congestive heart failure, degradation occurs rather at small scales or short time mechanisms, while in atrial fibrillation, damage would extend to larger scales. The proposed entropy based measures are able to extract important information of HRV series, being more consistent with physiological complexity theory than SampEn (classical). Results strengthened the hypothesis that complexity is revealed at multiple scales. We believe that the proposed methods can contribute to HRV as well as to other biomedical signals analysis.

Key-words: 1. heart rate variability. 2. nonadditive entropy. 3. multiscale entropy. 4. biomedical signals.

LISTA DE FIGURAS

2.1	Ilustração da inervação autonômica no coração	5
2.2	Ilustração da construção de uma série RR a partir de um ECG	7
3.1	Exemplos de evolução do mapa logístico	12
3.2	Diagrama de bifurcação do mapa logístico	13
3.3	Ampliação do diagrama de bifurcação do mapa logístico	14
3.4	Comparação entre duas trajetórias inicialmente próximas no mapa logís-	
	tico em regime periódico	15
3.5	Comparação entre duas trajetórias inicialmente próximas no mapa logís-	
	tico em regime caótico	15
3.6	Diferença entre duas trajetórias inicialmente próximas no mapa logístico	
	em regime caótico.	16
3.7	Exemplos de estruturas fractais geradas por regras determinísticas	18
3.8	Gráfico ilustrando um modelo simplificado hipotético do comportamento	
	de uma medida de complexidade fisiológica consistente	22
4.1	Exemplo de contagem de padrões da Eq. (4.7)	32
4.2	Ilustração da construção de séries em diferentes escalas para a MSE	36
4.3	Resultados da entropia multiescala para sinais de variabilidade cardíaca e	
	ruídos simulados	36
5.1	Exemplos da função q-logaritmo plotada versus o parâmetro q para vários	
	valores de <i>x</i> no intervalo entre 0 e 0,1	49
5.2	Exemplos de curvas qSDiff para uma série RR real e uma série periódica	
	com oscilação entre dois valores	49
5.3	Gráfico com a qSampEn do sinal original e a qSampEn média obtida com	
	as séries substitutas	50
5.4	Ampliação de trechos da Figura 5.1	51
5.5	Duas abordagens para o cálculo da qSDiff multiescala	53

6.1	Curvas médias da q SDiff para cada grupo de sinais avaliados	56
6.2	Exemplos de curvas q SDiff de alguns indivíduos do grupo do HCRP	58
6.3	Valores de q SDiff _{max} , q_{max} e q_{zero} para o mapa logístico em função do	
	parâmetro de controle r no intervalo de 3,5 a 4,0, com passo 5×10^{-4}	63
6.4	Curvas qMSE médias do grupo de sinais simulados, plotadas em função	
	da escala.	65
6.5	Curvas q MSE médias do grupo $Physionet$, plotadas em função da escala	66
6.6	Curvas qMSE médias do grupo de dados experimentais (ratas), plotadas	
	em função da escala.	66
6.7	Curvas qMSE médias do grupo de sinais simulados, plotadas em função	
	do parâmetro q	67
6.8	Curvas qMSE médias do grupo Physionet, plotadas em função do	
	parâmetro q	68
6.9	Curvas qMSE médias do grupo de dados experimentais (ratas), plotadas	
	em função do parâmetro q	68
6.10	Exemplos de curvas <i>q</i> SDiff multiescala do tipo 1	71
6.11	Exemplos de curvas <i>q</i> SDiff multiescala do tipo 2	72
6.12	Exemplos de curvas <i>q</i> SDiff multiescala do tipo 3	73
6.13	Exemplos de curvas <i>q</i> SDiff multiescala do tipo 4	74
6.14	Curvas q SDiff multiescala médias \pm erro padrão em função do parâmetro	
	entrópico (q) para a abordagem do tipo 1	76
6.15	Curvas q SDiff multiescala médias \pm erro padrão em função do parâmetro	
	entrópico (q) para a abordagem do tipo 2	77
6.16	Curvas q SDiff multiescala médias \pm erro padrão em função do parâmetro	
	entrópico (q) para a abordagem do tipo 3	78
6.17	Curvas q SDiff multiescala médias \pm erro padrão em função do parâmetro	
	entrópico (q) para a abordagem do tipo 4	79
6.18	Valores de q SDiff _{max} , q_{max} e q_{zero} multiescala utilizando a abordagem	
	tipo 1	81
6.19	Valores de q SDiff _{max} , q_{max} e q_{zero} multiescala utilizando a abordagem	
	tipo 2	82

6.20	Valores de q SDiff _{max} , q_{max} e q_{zero} multiescala utilizando a abordagem	
	tipo 3	84
6.21	Valores de q SDiff _{max} , q_{max} e q_{zero} multiescala utilizando a abordagem	
	tipo 4	85
6.22	Reprodução dos valores de q SDiff _{max} , q_{max} e q_{zero} multiescala utilizando	
	a abordagem $tipo 3$, destacando as diferenças significativas entre os grupos.	87
6.23	Valores médios de q_{max} versus q_{zero} de cada grupo para as 20 escalas	
	avaliadas	89

LISTA DE TABELAS

5.1	Resumos dos conjuntos de sinais utilizados	44
6.1	Valores médios \pm desvio padrão de q SDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero} dos sinais	
	simulados	57
6.2	Valores médios \pm desvio padrão de q SDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero} das séries de	
	VFC	57
6.3	Valores médios \pm desvio padrão de medidas clássicas de VFC: SDNN,	
	RMSSD, LFnu e HFnu	60
6.4	Valores médios \pm desvio padrão da entropia amostral clássicas (Samp E n)	
	comparada com a q SDiff $_{max}$	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ECG Eletrocardiograma

EEG Eletroencefalograma

PA Pressão Arterial

SNA Sistema Nervoso Autônomo

SNC Sistema Nervoso Central

AV Atrioventricular

VFC Variabilidade da Frequência Cardíaca

BG Boltzmann-Gibbs

EEG Eletroencefalograma

DFA Dentrended Fluctuation Analysis

BGS Boltzmann-Gibbs-Shannon

KS Kolmogorov-Sinai

ApEn Entropia Aproximada

SampEn Entropia Amostral

MSE Entropia Multiescala

IAAFT Iterated Amplitude Adjusted Fourier Transform

IC Insuficiência Cardíaca

FA Fibrilação Atrial

HCRP Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

FMRP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

SE Erro Padrão

SD Desvio Padrão

SUMÁRIO

Li	sta de	Figura	ns en	X
Li	sta de	Tabela	us	xiii
Li	sta de	e Abrev	iaturas	xiv
1	Intr	odução		1
2	Vari	abilida	de da Frequência Cardíaca	3
	2.1	Regula	ação do Sistema Cardiovascular	. 3
		2.1.1	Papel do Sistema Nervoso Autônomo	. 5
	2.2	Anális	se Clássica da Variabilidade de Frequência Cardíaca	. 6
3	Con	plexid	ade e Caos	10
	3.1	Caos e	Fractais	. 11
	3.2	Sisten	nas Complexos	. 19
		3.2.1	Complexidade Fisiológica	. 21
	3.3	Mecâr	nica Estatística Não Aditiva	. 23
		3.3.1	Aplicações	. 26
4	Aná	lise Não	o Linear da Variabilidade da Frequência Cardíaca	28
	4.1	Métod	los Baseados em Entropia	. 29
		4.1.1	Entropia de Kolmogorov-Sinai	. 30
		4.1.2	Entropia Aproximada	. 31
		4.1.3	Entropia Amostral	. 33
		4.1.4	Entropia Multiescala	. 35
	4.2	Dados	Substitutos	. 36
5	Mat	eriais e	Métodos	39
	5.1	Dados	de VFC	39

/				70
7	Con	clusões		90
		6.4.1	Correlação entre q_{max} e q_{zero}	88
	6.4	qSDiff	f_{max} , q_{max} e q_{zero} multiescala	80
		6.3.2	<i>q</i> SDiff multiescala <i>versus q</i>	75
		6.3.1	qSDiff multiescala versus escala	69
	6.3	qSDiff	f multiescala	69
	6.2	qMSE		64
	6.1	qSDiff	f	55
6	Resi	ıltados	e Discussão	55
	5.5	Avalia	ção Estatística	54
		5.4.3	<i>q</i> MSE e <i>q</i> SDiff Multiescala	52
		5.4.2	qSampEn e q SDiff	47
		5.4.1	q-Transformada de Fourier	44
	5.4	Métod	os	44
	5.3	Resum	no dos Conjuntos de Dados	44
	5.2	Dados	simulados	42
		5.1.3	Depto Biomecânica - FMRP	41
		5.1.2	PhysioBank - PhysioNet	40
		5.1.1	HCRP - FMRP	39

CAPÍTULO 1

Introdução

O processamento e análise de sinais biomédicos é uma área interdisciplinar muito importante, que permite avaliar a atividade dos vários sistemas fisiológicos. O eletrocardiograma e o eletroencefalograma são exemplos bem conhecidos de sinais biomédicos, que medem a atividade elétrica do coração e do cérebro, respectivamente. Além destes, vários outros tipos de sinais também são utilizados, como por exemplo sinais de pressão sanguínea, respiração, atividade magnética, entre outros.

Um sinal bastante utilizado para avaliação da atividade do sistema cardiovascular é o de variabilidade da frequência cardíaca. Também conhecido por tacograma ou série RR, este sinal mostra como os intervalos entre batimentos consecutivos estão variando com o tempo, o que representa de maneira inversa a variação da frequência cardíaca. Mesmo em condições de repouso, indivíduos saudáveis não apresentam frequência cardíaca constante, indicando que a variabilidade, até certo ponto, é um mecanismo favorável à vida. A análise de séries RR é de grande importância, pois as variações nos intervalos cardíacos são reflexos da atividade conjunta dos vários mecanismos fisiológicos do sistema cardiovascular.

Os mecanismos envolvidos na regulação da frequência cardíaca atuam buscando suprir a demanda de sangue do organismo nas diferentes situações diárias de um indivíduo, alterando frequência cardíaca, pressão arterial, entre outras variáveis. Um dos mecanismos mais importantes nesta regulação é feito pelo sistema nervoso autônomo. Através de vias nervosas aferentes e eferentes, este sistema é capaz de receber e enviar informações rapidamente entre o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular, permitindo alterações rápidas das variáveis cardiovasculares. Isso faz das séries RR um sinal bastante útil para avaliação da atividade autonômica cardíaca.

1 - Introdução

Os métodos tradicionais de análise de séries RR são baseados em modelos lineares. A análise espectral, por exemplo, decompõe a série RR em componentes de frequência, no qual se sabe que algumas bandas de frequência estão predominantemente relacionadas com as atividades simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo. Contudo, apesar de importantes, os modelos lineares são limitados, visto que a dinâmica das variáveis cardiovasculares reconhecidamente apresentam características não lineares. As séries RR guardam informações importantes sobre a dinâmica dos batimentos cardíacos e modelos não lineares podem auxiliar na extração destas informações.

Algumas propostas de métodos não lineares para análise de séries RR têm surgido nos últimos anos, com resultados promissores. No presente trabalho são apresentadas propostas de métodos não lineares, definidos através da generalização dos métodos de entropia amostral (SampEn) e entropia multiescala (MSE). A generalização destes métodos foi feita utilizando a mecânica estatística não extensiva (ou não aditiva) de Tsallis, que consiste de uma proposta de generalização da mecânica estatística de Boltzmann-Gibbs, mais adequada para sistemas complexos.

Os métodos propostos foram aplicados em sinais simulados e séries RR reais de humanos e modelos experimentais. A complexidade fisiológica de cada sinal foi avaliada, buscando identificar a consistência das medidas propostas. O conceito de complexidade fisiológica adotado afirma que a complexidade dos sistemas fisiológicos em indivíduos saudáveis é maior, proporcionando maior capacidade de adaptação destes indivíduos, sendo que em indivíduos com idade avançada ou afetados por doenças, a complexidade fisiológica é menor, reflexo da degradação dos mecanismos fisiológicos.

Após esta introdução, no Capítulo 2 são comentados os principais mecanismos de regulação da variabilidade da frequência cardíaca, bem como os métodos tradicionais utilizados para análise das séries RR; no Capítulo 3 são discutidas as principais características dos sistemas caóticos e complexos, bem como as bases da mecânica estatística não aditiva de Tsallis; no Capítulo 4 são comentados os principais métodos não lineares de análise da variabilidade da frequência cardíaca atuais, com ênfase para os métodos baseados em entropia, que formam a base dos métodos propostos neste projeto. Em seguida, o Capítulo 5 descreve em detalhes todos os conjuntos de dados utilizados, bem como todos os métodos propostos. No Capítulo 6, todos os resultados são mostrados, juntamente com algumas discussões relevantes, finalizando com o Capítulo 7, que descreve as conclusões.

Capítulo 2

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

As diferentes situações em que um indivíduo se depara no dia a dia exigem do sistema cardiovascular uma regulação eficiente do fluxo sanguíneo, pressão arterial, frequência de batimentos cardíacos, entre outros, de modo a atender as necessidades do organismo humano nestas situações.

Sabe-se que em organismos saudáveis, a capacidade de adaptação a situações adversas é refletida em uma alta variabilidade das variáveis fisiológicas, ocorrendo o oposto em organismos afetados por doenças [1]. Além disso, o sistema cardiovascular é reconhecidamente um sistema fisiológico não linear complexo, cuja complexidade diminui com a presença de doenças e com o avanço da idade [2, 3, 4].

Em capítulos específicos serão abordados alguns dos principais conceitos relacionados a sistemas complexos e os principais métodos não lineares de análise da dinâmica cardíaca. Este capítulo discute um pouco sobre os principais mecanismos envolvidos na regulação do sistema cardiovascular, bem como alguns dos métodos clássicos utilizados para sua avaliação, através de séries temporais de frequência cardíaca.

2.1 Regulação do Sistema Cardiovascular

O coração funciona como uma bomba pulsátil, fazendo com que o sangue circule por todo o corpo humano através dos vasos sanguíneos, levando nutrientes até as células e removendo os produtos do metabolismo destas.

Internamente, o coração é dividido em lado direito e esquerdo, sendo cada um

composto por duas câmaras, conhecidas como átrio e ventrículo [5]. O sangue proveniente da circulação sistêmica entra no coração pelo átrio direito, sendo repassado para o ventrículo direito que o bombeia para os pulmões. Após a troca gasosa, o sangue volta dos pulmões ao coração, entrando pelo átrio esquerdo, que o repassa ao ventrículo esquerdo, que por sua vez bombeia o sangue novamente para o corpo.

Para que o coração realize continuamente sua função de bomba, existe um mecanismo de excitação elétrica rítmica do músculo cardíaco, fazendo, por exemplo, com que os átrios se contraiam ligeiramente antes dos ventrículos, possibilitando o enchimento destes e o posterior bombeamento do sangue. O início desses impulsos elétricos ocorre em uma região do coração conhecida como nódulo sinusal ou sinoatrial, que consiste de uma pequena porção de músculo cardíaco especializado, com poucos filamentos contráteis e menor diâmetro, comparadas às outras fibras do miocárdio. Estas células possuem capacidade de autoexcitação, gerando impulsos elétricos rítmicos automaticamente, que fluem por todo o coração gerando as contrações [6].

Além do nódulo sinusal, outras regiões do coração podem gerar uma descarga elétrica e causar um batimento cardíaco, principalmente o nódulo atrioventricular e fibras de Purkinje. Neste caso, o batimento é dito ectópico, pois não foi originado no nódulo sinoatrial. Contudo, em condições normais isso ocorre ocasionalmente, em virtude da frequência de geração de impulsos do nódulo sinusal ser maior do que nessas regiões. Com isso, o nódulo sinusal é considerado o marca-passo do coração normal [7].

Os mecanismos de regulação do sistema cardiovascular atuam em outras variáveis circulatórias além da frequência cardíaca, alterando, por exemplo, a força de contração do músculo cardíaco e a constrição dos vasos sanguíneos, fatores que podem alterar sobremaneira o fluxo sanguíneo corporal, bem como a pressão arterial (PA).

Vários mecanismos fisiológicos estão envolvidos no controle dessas variáveis circulatórias. Por exemplo, a médio e longo prazo, os rins exercem um papel importante no controle da PA. Além de atuarem no controle do volume dos líquidos corporais, os rins são responsáveis pela produção da enzima renina, que desencadeia um processo capaz de elevar a PA. Por outro lado, a curto prazo o mecanismo mais importante de regulação da PA está no sistema nervoso autônomo (SNA), que possibilita respostas rápidas das variáveis cardiovasculares de acordo com as necessidades corporais [8].

2.1.1 Papel do Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) é responsável pelas funções involuntárias das estruturas do organismo humano, e juntamente com o sistema nervoso central (SNC), atua na regulação das diversas funções fisiológicas autonômicas, com por exemplo a pressão arterial, a mobilidade e secreção gastrointestinal, a temperatura corporal, entre outras.

O SNA é dividido nos ramos simpático e parassimpático. No coração, as fibras parassimpáticas são todas derivadas dos nervos vagos, enquanto que as fibras simpáticas são basicamente originárias dos ramos T1, T2, T3 e T4 da medula espinhal [9]. A Figura 2.1 ilustra a inervação simpática e parassimpática no coração. Além disso, as cadeias simpáticas, localizadas ao lado da coluna vertebral, transmitem as inervações até os vasos sanguíneos.

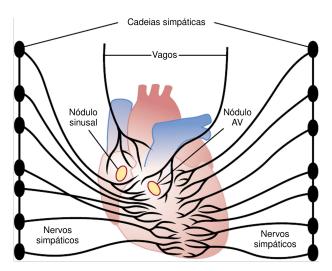


Figura 2.1: Ilustração da inervação autonômica no coração. Note que as fibras parassimpáticas (vagais) estão mais concentradas nas regiões dos nódulos sinusal e atrioventricular (AV). Adaptado de [5].

Os efeitos da ativação/inibição dos ramos simpático e parassimpático são geralmente antagônicos. Estimulações simpáticas no coração causam aumento na frequência cardíaca, que pode chegar até 250 batimentos por minuto, o que corresponde a mais que o triplo do valor normal (70). Causam ainda um aumento na força de contração do miocárdio, aumentando o débito cardíaco, que equivale ao volume de sangue bombeado por minuto, em até três vezes [5]. Além dos efeitos no coração, devido às inervações dos vasos, a estimulação simpática também pode causar vasoconstrição de artérias e arteríolas, aumentando a resistência do fluxo sanguíneo. Algumas fibras simpáticas possuem

ainda capacidade vasodilatadora, atuando no músculo esquelético. Com efeito oposto, a inibição dessas fibras simpáticas causam uma diminuição das variáveis acima citadas.

As fibras parassimpáticas (vagais), por sua vez, quando excitadas causam uma diminuição na frequência de batimentos cardíacos e na força de contração do miocárdio. Devido à localização das terminações vagais no coração serem bem maiores nos átrios que nos ventrículos (ver Figura 2.1), sua influência é mais significativa na frequência cardíaca do que na força de contração, diminuindo o ritmo do nódulo sinusal e a condutibilidade dos ramos condutores do impulso elétrico [10]. A combinação dos efeitos vagais pode diminuir o bombeamento sanguíneo pela metade ou mais [5].

Um dos mecanismos bastante eficiente no controle da PA consiste nos barorreflexos. Barorreceptores são sensores de estiramento, que detectam as variações de pressão sanguínea pela dilatação dos vasos [11]. Estão localizados principalmente nas paredes do arco aórtico e das artérias carótidas, na região do seio carotídeo.

Uma das principais características do controle barorreflexo é sua rapidez no controle da PA. Por exemplo, quando um indivíduo passa da posição deitada para em pé, a pressão na parte superior do corpo diminui acentuadamente. Essa diminuição é rapidamente detectada pelos barorreceptores, que transmitem sinais para o cérebro, ocasionando uma forte ativação simpática, atenuando a queda de pressão ocasionada pela mudança de postura [12]. Outro exemplo da importância dos barorreceptores foi demonstrado experimentalmente em cães [13]. Os valores de pressão em função do tempo de um cão foram registrados em condição normal e após a desnervação dos barorreceptores. Os registros mostraram que após a desnervação, a variabilidade da PA aumentou bastante. Em condições normais, os cães apresentaram valores de PA de 101.6 ± 10.9 mmHg, sendo que após a desnervação esses valores aumentaram para 112.7 ± 20.6 (média \pm desvio padrão) [13].

2.2 Análise Clássica da Variabilidade de Frequência Cardíaca

O registro de PA é um exemplo de sinal fisiológico do sistema cardiovascular. Outro exemplo é o eletrocardiograma (ECG), que consiste do registro da atividade elétrica cardíaca, medida através de eletrodos posicionados na superfície da pele [6]. Cada trecho

do ECG reflete a atividade elétrica em determinada região do coração, e por isso torna-se muito útil na identificação de várias anormalidades. Muitas dessas anormalidades decorrem de um ritmo cardíaco anormal, chamadas de arritmias cardíacas.

Outro tipo de sinal do sistema cardiovascular é o registro de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Este sinal consiste de uma série temporal com os intervalos entre cada batimento cardíaco consecutivo. Geralmente, estes intervalos são calculados a partir do ECG, no qual são detectados os picos R do complexo QRS, em seguida sendo calculados os intervalos de tempo entre cada pico R consecutivo. A Figura 2.2 ilustra este processo de geração do sinal de VFC, que também é conhecido como série RR ou tacograma.

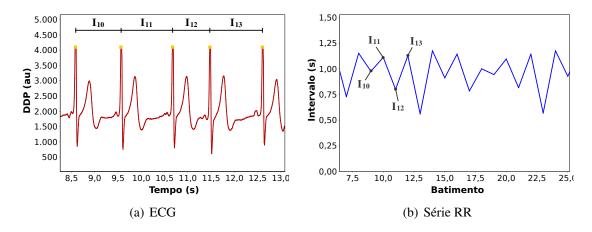


Figura 2.2: Ilustração da construção de uma série RR a partir de um ECG. Primeiramente os picos R do ECG são identificados (a). Em seguida, são calculados os intervalos de tempo entre cada pico consecutivo, gerando os pontos na série RR (b).

As séries RR são relativamente fáceis de serem obtidas, de maneira não invasiva, e carregam informações importantes sobre a dinâmica de regulação do sistema cardíaco. Por isso, o sinal de VFC tem sido muito utilizado para avaliação de condições fisiológicas e patofisiológicas [14]. Métodos clássicos de análise são baseados em modelos lineares e estão padronizados na literatura, podendo ser dividido em dois grupos: métodos de domínio do tempo e de domínio da frequência [15]. No domínio do tempo, destacamos os métodos:

- SDNN. Consiste do desvio padrão dos intervalos NN (normais-normais).
- SDANN. Também se refere ao desvio padrão, contudo é calculado sobre médias de

intervalos NN a cada 5 minutos.

- RMSSD. Raiz quadrada da média quadrática das diferenças entre intervalos NN consecutivos.
- NN50. Contagem do número de pontos (intervalos NN) consecutivos diferentes em mais de 50 milissegundos.
- pNN50. NN50 dividido pelo número total de intervalos NN.

No domínio da frequência, o principal método clássico de avaliação da VFC é a análise espectral [16]. Como discutido anteriormente, o controle da frequência de batimentos cardíacos é regulado pelo nódulo sinusal, que por sua vez é diretamente afetado pelos ramos simpático e parassimpático do SNA. Estudos demonstraram que a análise espectral é capaz de medir as influências desses ramos do SNA, caracterizando as bandas de frequência na qual cada um atua, tanto em modelos humanos como experimentais [17, 18, 19, 20, 21].

Basicamente, os espectros de potências, resultantes da análise espectral, são divididos em três bandas de frequência:

- VLF. Do inglês *Very Low Frequency*, esta é a banda de frequência mais baixa do espectro. Consiste dos valores menores que 0,04 Hz em humanos e menores que 0,25 Hz em ratos. A interpretação fisiológica dessas bandas ainda não está bem estabelecida.
- LF. Do inglês Low Frequency, esta é considerada a banda de baixa frequência, compreendendo os valores de 0,04 a 0,15 Hz para humanos e de 0,25 a ~0,80 Hz para ratos. A interpretação desta banda ainda gera algumas controvérsias, sendo afirmada por alguns autores como a representação da atividade simpática e por outros como da atividade de ambos os ramos simpático e vagal.
- HF. Do inglês High Frequency, esta é considerada a banda de alta frequência, compreendendo os valores de 0,15 a 0,40 Hz para humanos e de ~0,80 a ~3 Hz para ratos. Suas componentes estão fortemente relacionadas com a atividade parassimpática (vagal).

As bandas de frequências citadas podem ser calculadas em unidades absolutas (ms^2) ou unidades normalizadas (nu). Em unidades normalizadas, as bandas LF e HF são calculadas como a porcentagem da potência total, desconsiderando a potência em VLF, ou seja:

$$HF$$
 (nu) = $\frac{HF}{\text{Potência Total} - VLF} \times 100$

$$LF$$
 (nu) = $\frac{LF}{\text{Potência Total} - VLF} \times 100$

A análise espectral é uma ferramenta importante para avaliação da função autonômica. Por exemplo, vários testes autonômicos [22] podem ser utilizados na avaliação das séries RR, identificando as mudanças em cada banda de frequência ocasionadas pelo teste. Uma boa referência sobre os vários métodos de estimação de espectros de potências pode ser encontrado no manual do programa Matlab [23].

CAPÍTULO 3

COMPLEXIDADE E CAOS

Sistemas lineares possuem duas propriedades matemáticas: homogeneidade e aditividade [24, 25, 26]. Homogeneidade indica que a saída do sistema é sempre proporcional à entrada, com uma relação linear. Já a aditividade é melhor entendida com um exemplo simples. Suponhamos que a entrada no sistema será uma composição das entradas x e y (x+y). Em um sistema linear, a saída referente a esta entrada equivale à soma das saídas individuais de x e y. Dado um sistema S, as equações abaixo definem estas duas propriedades. Um sistema não linear desobedece pelo menos uma destas propriedades.

$$S\{\mu x\} = \mu S\{x\}, \quad x \in \mathbb{R}^n, \ \mu \in \mathbb{R}^p$$
 (3.1)

$$S\{x+y\} = S\{x\} + S\{y\}, \quad x, y \in \mathbb{R}^n$$
 (3.2)

A aproximação dos diversos fenômenos naturais por modelos lineares proporciona maior facilidade de resolução e interpretação dos sistemas que estão por trás desses fenômenos. Fenômenos lineares são previsíveis e o estudo de suas partes permite uma interpretação do sistema como um todo (reducionismo). Contudo, sabe-se que a maioria dos sistemas naturais apresenta comportamento não linear [27]. Além disso, é graças a essas não linearidades que surgem os comportamentos caóticos e complexos, com características fractais e emergentes, que possibilitam, por exemplo, que os sistemas do corpo humano sejam capazes de se adaptar às diversas condições que um indivíduo se depara ao longo do tempo [4].

3.1 Caos e Fractais

A ideia que geralmente se tem de caos está vinculada a bagunça, desorganização, falta de controle, etc. Contudo, no estudo de sistemas dinâmicos determinísticos, isto é, sistemas que evoluem no tempo com regras bem definidas, a ideia de caos é bem diferente. Apesar de não haver uma definição universalmente aceita para caos, provavelmente a característica mais importante dos sistemas caóticos é a presença de sensibilidade às condições iniciais.

Um dos principais marcos históricos sobre caos surgiu com os estudos do meteorologista Edward Lorenz. Utilizando modelos computacionais meteorológicos, Lorenz
desejava repetir uma simulação computacional de previsão do clima. Após a execução
do programa, Lorenz obteve uma surpresa: o clima a longo prazo que a máquina previu
era completamente diferente do calculado anteriormente. Contudo, a única diferença em
relação à simulação anterior era o número de casas decimais utilizadas na condição inicial
[28]. Apesar de alguns estudos anteriores relatando este fenômeno, foi com os achados
de Lorenz que surgiu maior interesse pelo estudo do que se chamaria posteriormente de
caos [29].

Um exemplo bastante conhecido de sistema dinâmico discreto que pode apresentar caos, é o mapa logístico [30]. Sua regra de evolução descreve seu valor no instante n+1 como uma função do instante anterior n, conforme mostra a equação abaixo.

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n), (3.3)$$

O parâmetro *r* da sua equação é uma constante que determina o regime de evolução no tempo. Dependendo do valor escolhido, sua série pode apresentar regime periódico, com a possibilidade de diversos períodos diferentes, ou mesmo regime caótico. A Figura 3.1 mostra a dinâmica do mapa logístico para quatro valores diferentes de *r*.

Como pode ser visto na figura, quando r=2,8, a evolução do mapa logístico atinge um valor constante após algumas iterações. Quando r=3,2 ou r=3,5, o regime é periódico com período 2 e 4, respectivamente. Contudo, quando r=4,0, a dinâmica deixa de ser periódica e torna-se caótica. Assim, percebe-se que o mapa logístico pode ou não exibir comportamento caótico, dependendo do valor do parâmetro de controle r. Isto também acontece em fenômenos reais, como por exemplo no pêndulo simples.

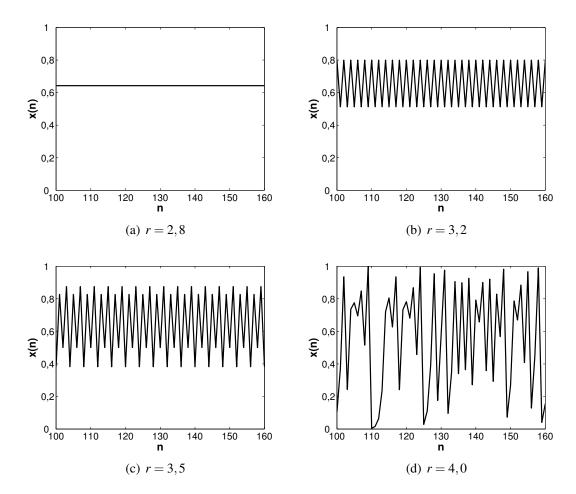


Figura 3.1: Exemplos de evolução do mapa logístico para (a) r = 2,8, (b) r = 3,2 (período 2), (c) r = 3,5 (período 4) e (d) r = 4,0 (caótico). Em todos os casos a condição inicial foi definida por $x_0 = 0,1$, os 100 primeiros valores foram descartados para garantir a estabilização e os 60 pontos seguintes foram plotados.

Dependendo do forçamento aplicado, a dinâmica do pêndulo pode ser periódica ou caótica [31].

Para melhor compreender como se dá a evolução do sistema, podemos analisar um gráfico que representa os valores do mapa em função do parâmetro de controle. Este gráfico, conhecido como diagrama de bifurcações, é apresentado na Figura 3.2 para o caso do mapa logístico. Para cada valor do parâmetro r, temos a representação dos valores ocorrendo durante a evolução. Por exemplo, quando r=2,8 [Figura 3.1(a)], o mapa terá apenas um valor durante toda sua evolução. Essa característica se mantém até r=3. Quando r=3,2 [Figura 3.1(b)], o mapa logístico é periódico com período 2, o que é indicado pelos dois valores de x associados a r=3,2 no diagrama de bifurcações. A

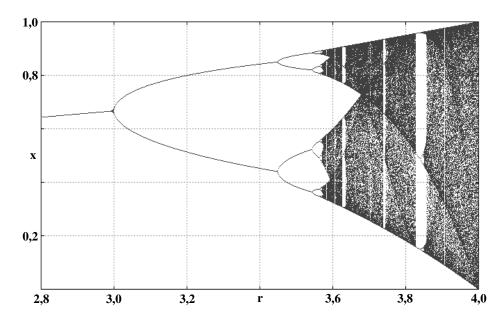


Figura 3.2: Diagrama de bifurcação do mapa logístico. Para cada valor de r, foram obtidos 1.000 pontos sequenciais do mapa logístico, desprezando-se os primeiro 500 pontos para estabilização. Diagrama obtido com o programa Chaos for Java [32]

dinâmica com período 2 acontece para 3 < r < 3,44948...

Continuando a aumentar o valor de r, ocorrerão sucessivas duplicações de período (período 4, 8, 16, 32, ...) até que para $r_{\infty} \approx 3,5699456718...$, o período tende a infinito, apesar de não assumir todos os valores possíveis entre 0 e 1. Este ponto é considerado como a fronteira para o caos, sendo que as bifurcações precedentes que levaram a este ponto são consideradas como uma das possíveis rotas para o caos [29, 28].

Algumas características do caos são universais. Sabe-se, por exemplo, que vários sistemas reais apresentam duplicação de período, tais como turbulência em fluidos, reações químicas, lasers, instrumentos musicais, entre outros [33]. Mais do que isso, a proporção das distâncias entre bifurcações sucessivas dos seus diagramas é constante, dada por

$$\delta = \lim_{i \to \infty} \frac{\mu_i - \mu_{i-1}}{\mu_{i+1} - \mu_i} = 4.669201... \tag{3.4}$$

no qual μ_i indica o valor do parâmetro de controle na *i*-ésima bifurcação e δ é conhecida por constante *Feigenbaum*.

Como visto para o mapa logístico, o caos passa a ocorrer a partir de $r > r_{\infty}$. Contudo, a partir deste valor, surgem também intervalos de r onde a periodicidade é retomada. Estes trechos são conhecidos como ilhas de periodicidade. O surgimento dessas ilhas é

repentino com o incremento de *r*. Após o surgimento de uma ilha destas, começam a surgir novamente as cascatas de bifurcações que levarão novamente ao caos. A Figura 3.3 mostra uma ampliação do diagrama de bifurcações do mapa logístico, onde é possível notar as ilhas de periodicidade.

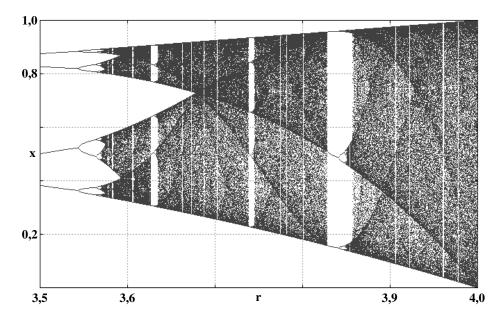


Figura 3.3: Ampliação do diagrama de bifurcação do mapa logístico. Para cada valor de r, foram obtidos 1.000 pontos sequenciais do mapa logístico, desprezando-se os primeiro 500 pontos para estabilização. Diagrama obtido com o programa Chaos for Java [32]

Este comportamento segue até r=4, caso em que todo o intervalo de 0 a 1 é acessível. Para r>4, os valores excedem o intervalo de 0 a 1 e a trajetória irá divergir para a maioria das condições iniciais.

Como mencionado anteriormente, a sensibilidade às condições iniciais que surge nos regimes caóticos indica que pequenas variações na condição inicial do sistema irão acarretar em diferenças bruscas a longo prazo. Considere duas condições iniciais bem próximas, $x_0 = 0, 2$ e $x_0 = 0, 201$. Fixando inicialmente r = 3, 2 (periódico), a Figura 3.4 mostra a evolução do mapa logístico utilizando essas duas condições iniciais.

Na Figura 3.4(a) não é possível distinguir as duas trajetórias, uma vez que elas convergem rapidamente para os mesmos valores. Isto acontece porque quando o mapa logístico tem regime periódico, após algumas iterações o regime se estabiliza para qualquer condição inicial. Com isso, a diferença entre as duas trajetórias ao longo do tempo converge para zero.

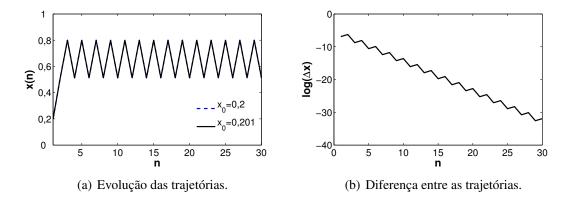


Figura 3.4: Comparação entre duas trajetórias inicialmente próximas no mapa logístico em regime periódico. Foi fixado o valor de r = 3,2 e utilizadas duas condições iniciais $x_0 = 0,2$ e $x_0 = 0,201$.

A Figura 3.4(b) mostra a diferença entre as trajetórias em um gráfico monolog. Em gráficos desse tipo, uma reta representa uma relação exponencial do tipo $g(n) = ce^{\lambda n}$. A constante c representa o valor da função para n = 0, que neste caso é a diferença entre as condições iniciais ($\Delta x = 0,001$) e a constante λ representa a inclinação da reta no gráfico. É possível notar que o gráfico tende a uma reta, com uma inclinação negativa.

Fixando agora r = 4 (caótico), a Figura 3.5 ilustra as diferenças entre duas trajetórias utilizando as mesmas condições iniciais anteriores.

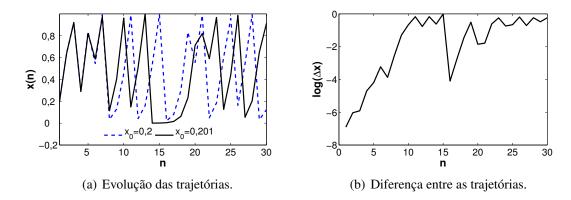


Figura 3.5: Comparação entre duas trajetórias inicialmente próximas no mapa logístico em regime caótico. Foi fixado o valor de r = 4 e utilizadas duas condições iniciais $x_0 = 0, 2$ e $x_0 = 0, 201$.

Neste caso, é possível notar que as trajetórias distanciam-se ao longo tempo, chegando a um ponto onde tornam-se totalmente diferentes. A Figura 3.5(b) mostra a diferença entre as trajetórias ao longo do tempo. Percebe-se que a curva de diferença tende

a uma reta até $n \approx 11$. A partir deste ponto, as diferenças não aumentam mais devido aos limites de valores que o mapa logístico pode assumir. Ajustando uma reta por regressão linear para estes primeiros n = 11 valores, encontramos um valor de $\lambda = 0,6696$.

Se analisarmos este mesmo caso mas com uma diferença muito menor entre as condições iniciais, este crescimento fica ainda mais evidente. A Figura 3.6 mostra a diferença entre duas trajetórias, nas mesmas condições caóticas da Figura 3.5, mas desta vez com $\Delta x = 10^{-10}$. Percebe-se que a região linear da curva desta vez perdura até $n \approx$ 34. Ajustando uma curva nesta região, encontramos que $\lambda = 0,7019$, valor próximo do calculado anteriormente.

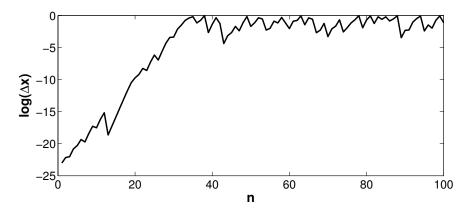


Figura 3.6: Diferença entre duas trajetórias inicialmente próximas no mapa logístico em regime caótico. Foi fixado o valor de r = 4 e utilizadas duas condições iniciais $x_0 = 0, 2$ e $x_0 = 0,2000000001$.

O expoente λ , calculado anteriormente, é conhecido como expoente de *Lyapunov* local, uma vez que foi calculado apenas para uma condição inicial ($x_0 = 0,2$). Podem existir sistemas nos quais esse valor muda de acordo com a condição inicial [28]. Assim, a definição do expoente de *Lyapunov* (global) para sistemas dinâmicos discretos unidimensionais, consiste da média de várias iterações, que é definida pela equação

$$\lambda = \lim_{n \to \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} \ln |f'(x_i)|$$
 (3.5)

onde f é a função que descreve a regra de evolução. Em sistemas com mais de uma dimensão, existe mais de um expoente de Lyapunov. Contudo, o cálculo do maior destes expoentes é suficiente para identificar caos. Logo, se $\lambda > 0$, significa que as trajetórias inicialmente próximas divergem e o sistema é considerado caótico.

A Eq. (3.5) permite calcular o expoente de *Lyapunov* em sistemas onde se tem as equações de controle bem definidas (f), como é o caso do mapa logístico. Com estas equações, podemos ainda gerar quantas trajetórias forem necessárias, com condições iniciais muito próximas, o que foi feito nos exemplos anteriores. Contudo, para séries experimentais, onde não se sabe as equações que regem sua dinâmica, é necessário o uso algoritmos capazes de estimar o expoente de *Lyapunov* a partir dos dados experimentais [33].

Uma consequência muito importante da sensibilidade às condições iniciais é a imprevisibilidade do sistema a longo prazo. Mesmo conhecendo exatamente a equação que rege o sistema, como acontece com o mapa logístico, observamos que diferenças mínimas no início acarretam em mudanças bruscas a longo prazo. Com uma variação de apenas 10^{-10} , observou-se que a partir da iteração $n \approx 34$ as trajetórias tornam-se totalmente diferentes. Considerando-se que na prática é impossível obter uma precisão infinita para qualquer variável, predições a longo prazo em sistemas caóticos são impraticáveis.

Esta imprevisibilidade dos sistemas é uma característica intrigante do caos. Neste caso, o determinismo não reflete, na prática, em certeza sobre estados futuros. Foi isso que Lorenz percebeu em suas simulações meteorológicas. Outra característica interessante é que o caos pode surgir em sistemas com equações bastante simples (apesar de não lineares), com poucos graus de liberdade. A equação do mapa logístico é um exemplo disto.

Outro conceito bastante interessante associado ao caos é o de fractais. Basicamente, fractais são estruturas no espaço ou no tempo que apresentam autossimilaridade e dimensão não inteira. A autossimilaridade significa que a estrutura dos objetos ou processos fractais se repetem para qualquer escala analisada. Isto implica que os fractais são invariantes à escala. Por outro lado, a estrutura dos objetos fractais é de tal forma que a geometria euclidiana não se aplica a estes objetos, sendo então caracterizados por uma dimensão fractal.

Os objetos fractais podem ter estruturas exatamente iguais ao longo das escalas, onde ampliações do objeto são cópias perfeitas do objeto maior, ou podem ainda apresentar estruturas não exatamente iguais ao longo das escalas, mas com propriedades similares às do objeto maior. A Figura 3.7 mostra alguns exemplos de fractais gerados por simulações.

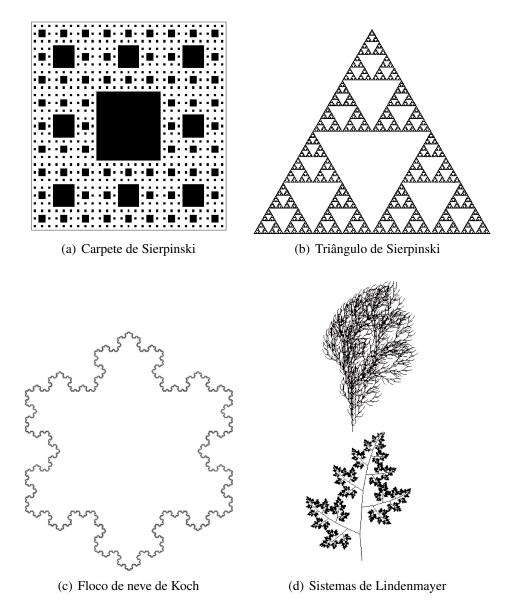


Figura 3.7: Exemplos de estruturas fractais geradas por regras determinísticas.

Caos e fractais apresentam algumas interconexões interessantes. Sprott comenta em seu livro que os fractais estão para o caos assim como a geometria está para a álgebra, sendo os fractais algumas vezes considerados como a "impressão digital do caos" por serem, geralmente, manifestações geométricas do caos [33].

De fato, algumas manifestações do caos apresentam estrutura fractal. Um exemplo são os atratores estranhos. Um atrator consiste em um conjunto invariante de pontos no espaço de fases no qual todas as trajetórias convergem após um certo tempo [31]. Atratores estranhos possuem estruturas fractais e geralmente são resultado de uma dinâmica

caótica.

Outro exemplo de presença de fractais no caos é o diagrama de bifurcação. As Figuras 3.2 e 3.3 mostram este diagrama para o mapa logístico. É possível perceber que as estruturas do diagrama (bifurcações, ilhas de periodicidade) repetem-se nas escalas menores. Analisando intervalos de r cada vez menores, observam-se as mesmas estruturas, o que caracteriza autossimilaridade ao longo das escalas. Além disso, na fronteira do caos (r = 3,5699456718...), os valores observados no diagrama formam um conjunto de Cantor, outro objeto fractal com uma dimensão não inteira [33].

Os fractais também aparecem em vários fenômenos da natureza. Mandelbrot, o criador do termo "fractal", em uma de suas obras disse: *Clouds are not spheres, mountains are not cones, coastlines are not circles, and bark is not smooth, nor does lightening travel in a straight line* [34]. Com esta frase, Mandelbrot chama a atenção mostrando que os fenômenos naturais, como as nuvens, montanhas, linhas costeiras, cascas das árvores e até a trajetória da luz, não são bem explicadas pela geometria clássica, estando mais próximos da ideia de fractais.

Na medicina, os fractais também são observados. Estruturas anatômicas, como as ramificações de veias, artérias e brônquios, bem como a rede de feixes de His-Purkinje possuem estruturas fractais [35]. Além das estruturas geométricas, processos temporais descrevendo a dinâmica de variáveis fisiológicas (sinais), também podem apresentar estruturas autossimilares. Neste caso, quando o sinal é analisado em um espaço de tempo pequeno, é possível perceber similaridades com espaços de tempo maiores. Exemplos de sinais que podem apresentar fractais são as flutuações da respiração, pressão sanguínea, marcha humana, frequência cardíaca, entre outros [3, 36]. Neste projeto são analisados sinais de flutuações da frequência cardíaca. Apesar das características fractais, a presença ou não de caos nestes sinais ainda gera controvérsias [37].

3.2 Sistemas Complexos

Alguns autores consideram o caos como parte de uma grande área, a dos sistemas complexos [27]. Outros distinguem esses dois comportamento, caracterizando o caos por correlações de curto alcance e forte sensibilidade às condições iniciais, enquanto que o comportamento complexo seria caracterizado por correlações do tipo lei de potência

de longo alcance e uma sensibilidade às condições iniciais mais fraca [38, 39]. Além disso, alguns consideram a fronteira do caos como a condição mais favorável para os comportamentos complexos [40, 27, 39]. Apesar de não haver uma definição precisa e universal para sistemas complexos, é possível descrever as principais características que estes sistemas apresentam [29, 27].

A primeira característica dos sistemas complexos é a existência de vários elementos interdependentes, que interagem entre si de maneira não linear. Assim como discutido para sistemas caóticos, regras lineares também não são capazes de ocasionar um comportamento complexo, uma vez que a interação dos elementos no sistema seria sempre aditiva. Por outro lado, a interdependência dos elementos indica que o comportamento de um elemento é influenciado pelos outros elementos do sistema.

Outra característica dos sistemas complexos é que eles apresentam estruturas em diversas escalas. Se analisarmos, por exemplo, as estruturas do corpo humano, veremos que elas são formadas de ossos, músculos, nervos, etc., que por sua vez são formados por diferentes tipos de células, que também por sua vez possuem outras estruturas, como núcleo, mitocôndrias, etc. A combinação das estruturas em uma escala resulta no comportamento do sistema em uma escala acima. Esta característica lembra as estruturas fractais, comentadas anteriormente.

O surgimento de propriedades emergentes é, talvez, a característica mais marcante dos sistemas complexos. O comportamento global do sistema é resultado das interações dos elementos deste sistema. Quando este comportamento global não pode ser explicado analisando separadamente os elementos do sistema, diz-se que o comportamento é emergente. Um exemplo simples de emergência é o caminhar humano. Estudando apenas o braço, a perna, a cabeça, etc., separadamente, não é possível explicar o mecanismos de caminhada [27].

A emergência também pode levar à auto-organização, um comportamento no qual o sistema é capaz de alterar a si mesmo. Um exemplo interessante de auto-organização está nas colônias de formigas. Estudos com um determinado tipo de formiga demonstraram que, fora da colônia, as formigas podem adotar funções diferentes, tais como patrulheiras, mantenedoras da colônia e forrageiras. A atribuição dessas funções não segue um controle central; nem a rainha nem outra formiga atua atribuindo funções. Além disso, uma formiga consegue perceber apenas informações locais, pela comunicação química ou

tátil com outras formigas próximas, o que fará com que ela decida sobre qual função assumir no momento. Mesmo assim, percebeu-se que aumentando a quantidade de alimento próximo da colônia, o número de formigas forrageiras aumentava. Por outro lado, ao colocar palitos de dente próximos à entrada da colônia notou-se um aumento no número de formigas mantenedoras [29].

Existe ainda uma categoria especial de sistema complexo, conhecida como sistemas complexos adaptativos [27]. Nestes sistemas, seus componentes (agentes) são adaptativos, capazes de aprender com as experiências, descobrindo as melhores regras de adaptação que permitem a evolução do sistema. O sistema imunológico, sistemas sociais e ecossistemas são exemplos de sistemas deste tipo [41, 40].

3.2.1 Complexidade Fisiológica

O corpo humano é um exemplo importante de sistema complexo. Ele é composto por vários sistemas interdependentes, que interagem entre si em várias escalas diferentes, em busca de adaptar o organismo diante das inúmeras situações que um indivíduo pode se deparar no dia a dia. Por se tratarem de mecanismos fisiológicos de regulação, alguns autores utilizam o termo complexidade fisiológica para tratar da complexidade destes sistemas [42, 2].

Há uma forte linha de pensamento sobre a teoria de complexidade fisiológica que se apoia, basicamente, em dois princípios. O primeiro é que indivíduos saudáveis são os mais capazes de se adaptarem às situações adversas do dia a dia, apresentando uma variabilidade complexa, em múltiplas escalas, com correlações de longo alcance. O segundo é que essa complexidade é perdida com o avanço da idade e com as doenças, diminuindo a capacidade de adaptação do indivíduo [2]. Essa capacidade de adaptação permite que os organismos respondam rápida e adequadamente diante de uma demanda fisiológica, indicando que quanto maior sua complexidade, melhor será sua funcionalidade. Quando essa complexidade é perdida, as respostas do sistema não são tão eficientes e o organismo perde a capacidade de reação diante de situações críticas [43].

A perda da complexidade fisiológica nas situações de doença e avanço da idade pode estar associada tanto a um aumento na periodicidade do sistema como a um aumento no seu grau de aleatoriedade. Algumas doenças, como por exemplo a insuficiência cardíaca, tendem a apresentar uma variabilidade da frequência cardíaca altamente

periódica, ao passo que em outras, como a fibrilação atrial, a variabilidade é altamente aleatória, com propriedades similares às de um ruído branco [3]. Com isso, a análise e quantificação da complexidade fisiológica cardiovascular torna-se uma tarefa difícil. Métodos, como por exemplo a entropia aproximada ou amostral, quantificam a regularidade do sinal, o que nem sempre está associado à complexidade fisiológica. Além disso, como não existe um consenso sobre o conceito de complexidade, diferentes interpretações podem surgir, gerando divergências de opinião entre os pesquisadores sobre a teoria de perda de complexidade fisiológica [44, 45].

Alguns métodos têm sido propostos para análise de complexidade de sinais [46, 47]. Baseado nas características descritas anteriormente, acreditamos que um modelo simplificado de medida de quantificação da complexidade fisiológica, que seja consistente, deve associar valores próximos de zero tanto para séries temporais altamente regulares como altamente afetadas por componentes aleatórios, e associar os maiores valores para situações onde sabe-se da existência de uma regulação complexa, com correlações de longo termo, estruturas multiescala ou mesmo comportamentos caóticos. A Figura 3.8 ilustra essa característica.

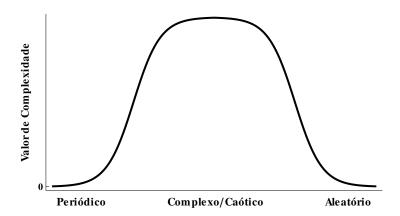


Figura 3.8: Gráfico ilustrando um modelo simplificado hipotético do comportamento de uma medida de complexidade fisiológica consistente. Dinâmicas com regime periódico ou aleatório devem ser associadas com valores baixos, próximos de zero. Os regimes complexos, caóticos, com estruturas correlacionadas em múltiplas escala, devem ser associados a altos valores.

3.3 Mecânica Estatística Não Aditiva

A mecânica estatística é uma área da física que estuda sistemas constituídos por muitos componentes, nos quais as informações a seu respeito são limitadas [48]. Sua formulação clássica está apoiada na definição de entropia feita por Ludwig Boltzmann, no qual uma propriedade macroscópica do sistema (a entropia) é calculada a partir de informações microscópicas deste sistema. Posteriormente, a teoria de Boltzmann recebeu a contribuição de Willard Gibbs, sendo por isso comumente chamada de mecânica estatística de Boltzmann-Gibbs (BG). A entropia de BG pode ser calculada pela equação

$$S_{BG} = -k \sum_{i=1}^{W} p_i \ln(p_i), \tag{3.6}$$

no qual

$$\sum_{i=1}^{W} p_i = 1, \tag{3.7}$$

sendo k a constante de Boltzmann, W o número de possíveis estados microscópicos que o sistema pode apresentar e p_i a probabilidade de ocorrência de cada estado i. A entropia BG é considerada como uma medida de desordem do sistema, e no caso em que todos os estados tem igual probabilidade de ocorrência ($p_i = 1/W$), a Eq. (3.6) pode ser simplificada por

$$S_{BG} = k \ln(W). \tag{3.8}$$

Uma das principais características da entropia BG é a aditividade. Isto significa que a entropia de um sistema composto por dois subsistemas A e B, probabilisticamente independentes, é a soma das entropias individuais de cada subsistema. A Eq. (3.1), mostrada no início deste capítulo, define a aditividade, que no caso da entropia pode ser escrita por

$$S_{BG}(A+B) = S_{BG}(A) + S_{BG}(B).$$
 (3.9)

A entropia BG tem sido utilizada com sucesso em diversos sistemas, há muitos anos. Contudo, sabe-se da existência de vários sistemas com comportamento complexo nos quais essa formulação é inadequada [49]. Uma alternativa para tratar estes sistemas surgiu com uma proposta de generalização da mecânica estatística de BG proposta pelo físico Constantino Tsallis, conhecida por mecânica estatística não extensiva [50]. Com

isso, a formulação da entropia de BG foi generalizada, sendo definida por

$$S_q = k \frac{1 - \sum_{i=1}^W p_i^q}{q - 1}, \quad q \in \mathbb{R},$$
 (3.10)

onde q é o parâmetro entrópico, de tal forma que para q=1 a Eq. (3.10) retoma a formulação clássica de BG [Eq. (3.6)].

A forma da entropia S_q , no qual a probabilidade está elevada à potência q, permite verificar que $p_i^q > p_i$ se q < 1 e $p_i^q < p_i$ se q > 1. Além disso, podemos dizer que q < 1 privilegia os eventos raros, aqueles com probabilidades mais próximas de zero, enquanto que q > 1 privilegia os eventos mais frequentes, com probabilidades próximas a 1. Este privilégio quer dizer que o aumento causado pela potenciação é relativamente maior nas probabilidades menores (maiores) quando q < 1 (q > 1).

Para o caso em que as probabilidades são iguais, a entropia de Tsallis pode ser simplificada por

$$S_q = k \frac{W^{1-q} - 1}{1 - q}, \quad q \in \mathbb{R}.$$
 (3.11)

Uma característica importante desta nova formulação é a perda da aditividade da entropia. Neste caso, a entropia de um sistema composto por dois subsistemas *A* e *B*, probabilisticamente independentes, é dada por

$$S_q(A+B) = S_q(A) + S_q(B) + (1-q)S_q(A)S_q(B),$$
(3.12)

sendo que para q = 1 recupera-se a Eq. (3.9).

Aditividade e extensividade da entropia muitas vezes gera confusão, sendo as vezes consideradas como sinônimos. Em sua proposta, Tsallis afirma que a aditividade depende apenas da forma funcional da entropia, e por isso S_q será aditiva para q=1 e não aditiva para $q\neq 1$. Contudo, a extensividade ou não, depende das características do sistema, podendo ou não ser extensiva para determinados valores de q [51]. Por este motivo, uma nomenclatura mais apropriada para este formalismo seria o de mecânica estatística não aditiva, como sugerido pelo próprio Tsallis [52].

A proposta de Tsallis tem se mostrado útil para descrever vários fenômenos complexos, como por exemplo ciclones e tornados, aglomerados de estrelas, terremotos, entre outros. Em um tornado, por exemplo, a soma das entropias dos volumes de ar não é capaz de descrever a entropia total do evento, pois neste caso as moléculas de ar estão

correlacionadas, de maneira que a entropia de um volume de ar passa a interferir na entropia dos outros volumes. Com isso, podemos entender o parâmetro entrópico q como uma propensão, a tendência do sistema em seguir uma trajetória correlacionada, mesmo que a probabilidade de ocorrência desta situação seja baixa. Esta característica surge nos sistemas complexos, o que torna a entropia de Tsallis mais apropriada para tais sistemas [53].

A Eq. (3.11) mostra a forma da entropia generalizada para o caso de estados equiprováveis. Se comparamos esta equação com o mesmo caso para a entropia BG [Eq. (3.8)], podemos reescrever a Eq. (3.11) de uma forma similar, dada por

$$S_q = \sum_i p_i \ln_q(1/p_i),$$
 (3.13)

onde \ln_q representa a função logaritmo generalizada, conhecida como q-logaritmo. Através do q-logaritmo é possível ainda obter uma forma generalizada para a função exponencial, que ficou conhecida como q-exponencial. As equações do q-logaritmo e da q-exponencial são definidas abaixo.

$$\ln_q(x) = \frac{x^{1-q} - 1}{1 - q}, \qquad [x \in \mathbb{R}_+^*; \ q \in \mathbb{R}; \ \ln_1(x) = \ln(x)]$$
 (3.14)

$$e_q^x = [1 + (1-q)x]_+^{1/(1-q)}, \qquad [x, q \in \mathbb{R}; e_1^x = e^x]$$
 (3.15)

no qual $[Z]_+ = \max\{Z, 0\}$. As formas generalizadas apresentadas acima possuem propriedades diferentes das suas formas clássicas. Por exemplo, o logaritmo da multiplicação de dois números $[\ln(xy)]$ equivale à soma dos logaritmos individuais $[\ln(x) + \ln(y)]$ e a multiplicação de duas exponenciais $(e^x e^y)$ equivale à exponencial da soma dos expoentes (e^{x+y}) . No caso das versões generalizadas, tem-se que

$$\ln_q(xy) = \ln_q(x) + \ln_q(y) + (1 - q) \ln_q(x) \ln_q(y)$$
(3.16)

$$e_q^x e_q^y = e_q^{x+y+(1-q)xy}$$
 (3.17)

As relações mostradas nas Equações (3.16) e (3.17) inspiraram a definição de uma álgebra generalizada [54], chamada de *q*-algebra, que permite expressar estas propriedades em uma forma mais compacta, de maneira similar ao caso clássico, como

mostrado a seguir.

$$ln_a(xy) = ln_a(x) \oplus_a ln_a(y)$$
(3.18)

$$\ln_q(x \otimes_q y) = \ln_q(x) + \ln_q(y) \qquad (x^{1-q} + y^{1-q} \geqslant 1)$$
 (3.19)

$$ln_a(x/y) = ln_a(x) \ominus_a ln_a(y)$$
(3.20)

$$\ln_{q}(x \oslash_{q} y) = \ln_{q}(x) - \ln_{q}(y) \qquad (x^{1-q} + 1 \geqslant y^{1-q})$$
 (3.21)

$$e_q^x e_q^y = e_q^{x \oplus_q y} \qquad (x \geqslant_q 0 \text{ ou } y \geqslant_q 0) \qquad (3.22)$$

$$e_q^x \otimes_q e_q^y = e_q^{x+y} \qquad (x \geqslant_q 0 \text{ e } y \geqslant_q 0) \tag{3.23}$$

$$e_q^x/e_q^y = e_q^{x \ominus_q y} \tag{3.24}$$

$$e_q^x \oslash_q e_q^y = e_q^{x-y} \qquad (x \geqslant_q 0 \text{ ou } y \geqslant_q 0)$$
 (3.25)

onde $x \ge_q 0$ significa $1 + (1 - q)x \ge 0$.

As equações das quatro principais operações algébricas generalizadas (adição, subtração, multiplicação e divisão) são mostradas abaixo. Da mesma forma que a entropia, para q=1 todas retomam a operação algébrica clássica.

$$x \oplus_{q} y = x + y + (1 - q)xy$$
 (3.26)

$$x \ominus_q y \equiv x \oplus_q (\ominus_q y) = \frac{x - y}{1 + (1 - q)y} \qquad \left(y \neq \frac{1}{q - 1} \right)$$
 (3.27)

$$x \otimes_q y \equiv [x^{1-q} + y^{1-q} - 1]_{-q}^{\frac{1}{1-q}}$$
 $(x \geqslant 0, y \geqslant 0)$ (3.28)

$$x \oslash_q y \equiv [x^{1-q} - y^{1-q} - 1]_+^{\frac{1}{1-q}}$$
 (x, y > 0)

3.3.1 Aplicações

As funções *q*-logaritmo e *q*-exponencial, juntamente com a *q*-algebra, formam uma base muito importante para grande parte das aplicações da teoria de Tsallis. A substituição das formulações clássicas pelas formas generalizadas permite a extensão desta teoria para as mais diversas áreas do conhecimento [52, 49].

Na área de análise de sinais biomédicos, várias propostas de aplicação da estatística não aditiva vêm surgindo. A maior parte destas aplicações estão baseadas em formas generalizadas de cálculo da entropia, onde os valores de probabilidades utilizados podem ser extraídos diretamente do histograma do sinal ou sobre o resultados de transformadas nestes sinais. Vários trabalhos calculam a entropia generalizada sob o sinal em diferentes

janelas, metodologia algumas vezes chamada de *Time Dependent Entropy* (TDE) ou *Time Evolution Entropy* (TEE) [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63]. Outros trabalhos calculam a entropia sobre a transformada Wavelet dos sinais, método muitas vezes chamado de *Multiresolution Entropy* (MRE) ou (CME), derivado de *Continuous Multiresolution Entropy* [64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71].

Outras aplicações na área incluem a modelagem com *q*-Gaussianas e *q*-Exponenciais de funções densidade de probabilidade [72], análise da sensibilidade às condições iniciais através da *q*-exponencial [73, 74, 75], modelagem do crescimento de tumores [76], análise da topologia de atratores reconstruídos [77] e análise da média e variância da entropia [78].

A maioria dessas aplicações é feita em sinais de eletroencefalograma (EEG), mas também é possível encontrar aplicações em sinais de fala [79], de magnetoencefalografia [80], séries de intervalos de gotejamento em torneiras [38] e séries de natalidade em adolescentes [81].

CAPÍTULO 4

Análise Não Linear da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os principais métodos clássicos de análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram comentados no Capítulo 2, sendo todos baseados em modelos lineares. Por exemplo, a análise espectral considera o sinal de VFC como o resultado de uma soma ponderada de exponenciais complexas (periódicas) de diferentes frequências, onde determinadas frequências estão relacionadas com as atividades do SNA simpático e parassimpático. Contudo, como a regulação do sistema cardíaco envolve interações não lineares entre os sistemas fisiológicos, formando uma dinâmica complexa, muitas propostas de métodos não lineares tem surgido como alternativas na busca de extrair mais informações desses sinais [82, 83].

Grande parte dos métodos não lineares mais conhecidos de análise da VFC são baseados em medidas fractais, dinâmica simbólica e entropias [84, 85, 86]. Dentre os métodos fractais, destacamos o *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA), que quantifica as flutuações das séries RR em diferentes escalas, identificando leis de potência [87]. Assim como algumas outras medidas fractais, o DFA é uma medida monofractal, pois considera as características fractais como sendo as mesmas para todo o sinal. Porém, estudos têm mostrado que o sinal de VFC apresenta características multifractais, o que exige métodos capazes de extrair as características fractais locais do sinal [88].

Por sua vez, a dinâmica simbólica consiste, basicamente, na quantização do sinal de VFC em um determinado número de níveis (símbolos) e posterior avaliação da dinâmica de sequências desses símbolos (palavras). Por exemplo, no método proposto

por Porta [89], o sinal é quantizado em seis níveis e cada sequência de três símbolos é classificada como pertencente a uma família, de acordo com o padrão de variação desses três pontos. A taxa de ocorrência em cada família permite avaliar a dinâmica das séries RR, e estudos demonstraram que a taxa de algumas famílias estão relacionadas com a modulação autonômica do SNA [90, 91]. Em outro método baseado em dinâmica simbólica, proposto por Cysarz [92], os símbolos são criados de acordo com as variações entre um intervalo RR e o anterior, sendo 1 quando a frequência cardíaca aumenta e 0 quando diminui. Posteriormente, padrões de oito símbolos consecutivos são analisados.

4.1 Métodos Baseados em Entropia

O conceito inicial de entropia surgiu na termodinâmica, como uma medida de irreversibilidade dos processos físicos [48]. Posteriormente, desta vez com a mecânica estatística, o conceito de entropia foi retomado com Boltzmann e Gibbs, dando origem à famosa entropia de Boltzmann-Gibbs (BG) que representa o grau de desordem de um sistema.

Fora deste contexto, outra utilização do termo entropia que ficou bastante conhecida foi proposta pelo engenheiro e matemático Claude Shannon. Na busca pela quantificação do conceito de informação de um sistema ou evento, Shannon obteve uma formulação matemática muito próxima à definição de BG, o que determinou chamá-la também de entropia. A entropia de Boltzmann-Gibbs-Shannon (BGS), que já foi definida na Eq. (3.6), é reescrita abaixo

$$S_{BG} = -k \sum_{i=1}^{W} p_i \ln(p_i)$$

no qual k é a constante, W é a quantidade de estados possíveis para o sistema e p_i é a probabilidade de ocorrência do estado i. No caso da entropia de BG, k é a constante de Boltzmann, e para o caso da entropia de Shannon, k = 1.

Pela equação é possível notar que o cálculo da entropia depende apenas das probabilidades de ocorrência dos eventos de um sistema, fato este que a torna aplicável aos mais diversos ramos da ciência no qual as probabilidades aparecem expressando os mais variados fenômenos.

A extensão do conceito de entropia para análise de sistemas dinâmicos pode ser feita com uma medida da taxa de crescimento da informação no sistema ao longo do tempo, medida que ficou conhecida como entropia de Kolmogorov-Sinai.

4.1.1 Entropia de Kolmogorov-Sinai

Com a entropia de Shannon, as ideias de entropia e informação foram associadas. Expandindo um pouco mais esta definição, surge uma nova expressão que calcula a taxa média de crescimento de entropia (ou informação) ao longo do tempo, conhecida como entropia de Kolmogorov-Sinai (KS).

Considerando um sistema dinâmico discreto x(n) evoluindo no tempo, a entropia KS poderia ser calculada por [33]

$$S_{KS} = \lim_{n \to \infty} \frac{S_{BGS}(n)}{n} \tag{4.1}$$

no qual o limite indica que a taxa calculada é uma média ao longo do tempo.

Para calcular a entropia em cada instante n é preciso definir a probabilidade do sistema no instante n. Em sistemas dinâmicos, uma maneira de definir esta probabilidade (p_i) é através do espaço de fases do sistema. Primeiramente, divide-se o espaço de fases em caixas, cubos ou hipercubos (no caso de sistemas com dimensão maior que 3) de tamanho ε , de maneira que pontos pertencentes à mesma caixa são considerados estados iguais. O valor de ε define o grau de similaridade que será considerado. Com isso, definimos p_i como a probabilidade conjunta do sistema estar no estado k_1 no tempo t=1, em k_2 no tempo t=2 e em k_n no tempo t=n. Neste caso, p_i é melhor representado por $p(k_1,...,k_n)$ e a entropia do sistema no tempo n é definida por

$$S(n) = -\sum_{k_1, \dots, k_n} p(k_1, \dots, k_n) \log p(k_1, \dots, k_n)$$
(4.2)

A equação acima acumula as probabilidades de ocorrência de cada trajetória do sistema até o instante n. Associando as Equações (4.2) e (4.1), podemos definir a forma discreta da entropia KS por

$$S_{KS} = -\lim_{\epsilon \to 0} \lim_{n \to \infty} \frac{1}{n} \sum_{k_1, \dots, k_n} p(k_1, \dots, k_n) \log p(k_1, \dots, k_n)$$
 (4.3)

no qual, por definição, seu valor é obtido quando $\varepsilon \to 0$.

A entropia KS nos fornece uma medida da taxa de informação que está sendo criada no sistema com o tempo. Quanto mais informação os sistema gera, menos se sabe a seu respeito, o que aumenta nossa incerteza ao longo de sua evolução.

Sistemas caóticos são exemplos de sistemas onde há sempre uma grande incerteza a respeito de seus estados futuros, devido à sensibilidade às condições iniciais. Valores positivos e finitos de S_{KS} são indicadores de caos, pois indicam que o sistema está produzindo novas informações constantemente. Além disso, a relação de Pesin [93] demonstra que a entropia KS corresponde à soma dos expoentes positivos de Lyapunov.

Valores de S_{KS} iguais a zero indicam que não há informação sendo criada no sistema, e por conseguinte, não há incertezas quanto à sua dinâmica. Por exemplo, sistemas com regimes periódicos são altamente previsíveis, não havendo nenhuma incerteza quanto a seus estados futuros. No caso de sistemas aleatórios, a entropia KS tende a infinito, dado que a incerteza sobre estados futuros é máxima nestes sistemas.

Apesar de suas características interessantes, a entropia KS não é aplicável em séries temporais finitas devido aos limites envolvidos em sua equação. Com isso, surgiram algumas alternativas para a entropia KS, como por exemplo a entropia aproximada, entropia amostral e entropia multiescala. Como os métodos propostos no presente projeto baseiam-se na generalização dessas medidas, abordaremos cada uma com mais detalhes a seguir.

4.1.2 Entropia Aproximada

A entropia aproximada (ApEn) é uma família de medidas de entropia aplicável em séries temporais pequenas, proposta em 1991 por Pincus [94]. Sua definição é baseada em trabalho anterior de Eckmann e Ruelle [95] que havia proposto uma aproximação para a entropia KS, mas que ainda não se aplicava a séries pequenas ou com ruídos. A ApEn é definida por:

$$ApEn(m,r) = \lim_{N \to \infty} \left[\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \right]$$
 (4.4)

sendo que para uma série de tamanho N, a ApEn é estimada pela estatística

$$ApEn(m,r,N) = \Phi^{m}(r) - \Phi^{m+1}(r). \tag{4.5}$$

Considere uma série temporal dada por u(1), u(2), ..., u(n). Definamos o vetor $x_m(i)$ como sendo o conjunto de pontos em u de i até i+m-1, ou seja, $x_m(i)=[u(i), u(i+1), u(i+2), ..., u(i+m-1)]$. Assim, temos que

$$\Phi^{m}(r) = \frac{1}{(N-m+1)} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_{i}^{m}(r)$$
(4.6)

no qual

$$C_i^m(r) = \frac{[\text{número de vetores } x_m(i) \text{ tais que } d[x_m(i), x_m(j)] \le r]}{(N - m + 1)}$$
(4.7)

e

$$d[x_m(i), x_m(j)] = \max_{k=1,\dots,m} (|u(i+k-1) - u(j+k-1)|).$$
(4.8)

A Eq. (4.7) calcula a probabilidade de ocorrência do padrão i, de tamanho m, dada uma tolerância r. A Figura 4.1 ilustra um exemplo desta etapa. Isto é feito para todos os padrões de tamanho m presentes na série, sendo calculada a média logarítmica desses valores na Eq. (4.6). O mesmo é feito para os padrões de tamanho m+1 e a Eq. (4.5) fornece o resultado final.

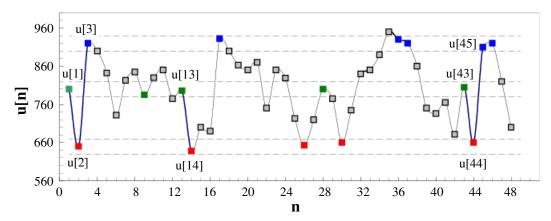


Figura 4.1: Exemplo de contagem de padrões da Eq. (4.7). Considerando o caso em que m=3, temos $x_3(i)=[u(1),u(2),u(3)]$ como o primeiro padrão. As linhas serrilhadas horizontais indicam a tolerância (r) para cada um dos três pontos do padrão. Como mostra a Eq. (4.8), a função de distância considera o módulo da diferença entre dois pontos e por isso o intervalo de tolerância em cada ponto é $x_m(i)\pm r$. Todos os pontos da série que estão no intervalo de tolerância do ponto u(1) são mostrados em verde. O mesmo foi feito para os pontos u(2) e u(3), sendo representados em vermelho e azul, respectivamente. Como pode ser observado, existe apenas um padrão no qual os três pontos reaparecem em sequência dentro das tolerâncias definidas ([u(43),u(44),u(45)]). No caso de m=2, teremos que $x_2(i)=[u(1),u(2)]$ e neste caso existem 2 padrões que serão considerados iguais ([u(13),u(14)] e [u(43),u(44)]). Adaptado de [96].

Em termos práticos, a ApEn quantifica a probabilidade (logarítmica) de que padrões próximos de tamanho m continuarão próximos para m+1, ou seja, dentre os padrões similares de tamanho m, qual porcentagem continuará similar para m+1. A fração da Eq. (4.5) quantifica exatamente essa proporção. Altas probabilidades dos

padrões continuarem próximos indica regularidade, produzindo valores baixos de ApEn. De fato, se $C_i^{m+1}(r)$ for muito próximo de $C_i^m(r)$, isso indica que a série tende a ser muito repetitiva. Se, por outro lado, $C_i^{m+1}(r)$ for muito pequeno em relação a $C_i^m(r)$, isso indica que a série tende a ser mais imprevisível, pois padrões similares (de tamanho m) tem valores subsequentes diferentes [97].

O autor demonstra que a ApEn é capaz de distinguir diferentes periodicidades dos sistemas, mas que valores positivos não são suficientes para indicar caos. Com isso, a ApEn é entendida como uma medida de irregularidade de séries temporais.

Para a definição dos parâmetros m e r da estatística ApEn, o autor comenta que a escolha de m=2 é a mais indicada por ser melhor que m=1 e o fato de que m>2 produz probabilidades condicionais pobres na maioria das vezes. Com isso, para m=2 e séries temporais em torno de N=1000 pontos, a escolha de r entre 10% e 20% do desvio padrão da série produziriam uma validade estatística razoável para a ApEn. Para valores de r muito pequenos, as probabilidades condicionais são também muito pobres, enquanto que para r muito grande, muitos detalhes do sistema são perdidos. Além disso, para desprezar uma contribuição significante de ruídos na ApEn, é preciso escolher valores de r maiores que o ruído [97].

Conhecidamente, a ApEn possui dois *bias*. O primeiro é o fato que ela cresce assintoticamente com N (número de pontos da série). Logo, comparações entre conjuntos de dados devem ser feitas para o mesmo valor de N. O segundo provém do fato que na definição de $C_i^m(r)$ [Eq. (4.7)], há a contagem da própria ocorrência do padrão em análise. Isto é feito para garantir que o logaritmo seja finito, mas acaba subestimando o valor da probabilidade condicional. Isso faz com que seja adicionado 1 à contagem tanto do numerador como do denominador na equação da probabilidade condicional. Se existem poucos padrões $x_m(j)$ dentro do limite r de $x_m(i)$, então essa adição de 1 pode gerar um bias de 20 a 30% no valor da ApEn.

4.1.3 Entropia Amostral

Como uma alternativa para tentar corrigir os *bias* presentes na ApEn, Richman e Moorman propuseram uma formulação parecida com a ApEn, desta vez baseada na definição de Grassberger e Proccacia [98], medida esta que ficou conhecida como entropia amostral (SampEn) [99]. As principais diferenças para a entropia aproximada são duas. A

primeira é que na SampEn não há mais a contagem da própria ocorrência de um padrão. A segunda é que sua equação não está mais baseada na soma de logaritmos, mas no logaritmo de uma divisão.

Considerando os mesmos vetores definidos na seção anterior, a estatística da SampEn é definida por:

$$SampEn(m,r,N) = -\ln \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)}$$
(4.9)

sendo que

$$U^{m}(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} U_{i}^{m}$$
(4.10)

$$U_i^m = \frac{[\text{núm. vetores } x_m(i) \neq x_m(j) \text{ tais que } d[x_m(i), x_m(j)] \leq r]}{N - m - 1}$$
(4.11)

e

$$U^{m+1}(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} U_i^{m+1}$$
(4.12)

$$U_i^{m+1} = \frac{[\text{núm. vetores } x_m(i) \neq x_m(j) \text{ tais que } d[x_{m+1}(i), x_{m+1}(j)] \leq r]}{N - m - 1}$$
(4.13)

A função de distância utilizada é a mesma da Eq. (4.8). As Equações (4.11) e (4.13) mostram que não há mais a contagem da própria ocorrência $[x_m(i) \neq x_m(j)]$ e as Equações (4.10) e (4.12) mostram que os limites dos somatórios são iguais, o que significa que a contagem dos padrões de tamanho m e m+1 são feitas no mesmo espaço da série (de 1 a N-m). Isso permite ainda que a razão $U^{m+1}(r)/U^m(r)$ seja simplificada, de maneira que a Eq. (4.9) pode ser escrita por:

$$SampEn(m,r,N) = -\ln\frac{A}{B}$$
(4.14)

no qual A e B são as contagens de padrões similares presentes na série com tamanhos m+1 e m, respectivamente, respeitando o espaço de busca da série de 1 a N-m para ambos os valores de m.

As características da entropia amostral são as mesmas da entropia aproximada, com a diferença de que seus resultados são mais consistentes. Ambas avaliam a taxa de aumento da entropia, e quanto maior o valor da entropia, mais irregular é a série temporal.

Assim como a ApEn, a SampEn é uma medida útil para fenômenos de baixa dimensão, no qual um valor pequeno para m é suficiente. Em estudos com séries de VFC fetal, um dos autores da SampEn comenta que vária regras existentes definem que para séries com 100 a 5000 pontos, são utilizados valores de m=1 ou m=2 e 10% < r < 25% do desvio padrão da série [100]. Apesar de não existir nenhum roteiro confiável para se determinar os valores ótimos de m e r, alguns estudos tem proposto maneiras de se estimar estes valores ótimos [101, 102].

4.1.4 Entropia Multiescala

A entropia amostral, como visto, é uma melhoria da entropia aproximada. Valores altos indicam alta irregularidade ou alta imprevisibilidade da série avaliada. Apesar disso, nem sempre um valor alto de irregularidade reflete alta complexidade fisiológica, conceito que foi discutido no Capítulo 3. Por exemplo, séries de fibrilação atrial geralmente possuem valor de entropia maior que saudáveis, ao passo que sua complexidade fisiológica é considerada menor, por se tratar de um sistema degradado pela doença.

Seguindo o conceito de complexidade fisiológica, em que os sistemas possuem estruturas operando em múltiplas escalas, Madalena e coautores propuseram uma nova abordagem para cálculo da entropia em uma medida que ficou conhecida com entropia multiescala (MSE) [46, 103]. Nesta definição, a entropia amostral é calculada para um sinal em várias escalas, sendo que a complexidade se revela pela dependência da entropia com a escala.

Considere a série temporal u(1), u(2), ..., u(n) utilizada nos exemplos anteriores. Para calcular a MSE, primeiramente são construídas as séries *coarse-grained* em diferentes escalas. Cada elemento de uma série em escala τ é definido por:

$$u^{\tau}(j) = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} u(i), \qquad 1 \le j \le N/\tau$$
 (4.15)

A Figura 4.2 ilustra esta etapa. Uma vez geradas as séries para várias escalas ($1 \le \tau \le \tau_{max}$), calcula-se a entropia amostral para cada uma e os resultados são apresentados em um gráfico de entropia *versus* escala.

Para exemplificar, a Figura 4.3 reproduz os resultados obtidos pelos autores utilizando sinais reais de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sinais simulados. É possível perceber o ganho de informações ao analisar o sinal em diferentes escalas. A

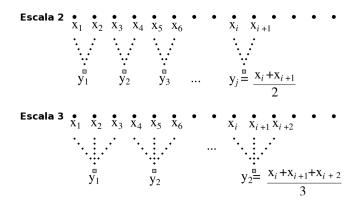


Figura 4.2: Ilustração da construção de séries em diferentes escalas para a MSE. Esta etapa é conhecida por coarse-graining. Para cada escala, a série y resultante equivale aos N/τ pontos obtidos pela média a cada τ pontos consecutivos, sem sobreposições. A figura ilustra o caso para $\tau = 2$ e $\tau = 3$. Adaptado de [103].

entropia do indivíduos com fibrilação atrial diminui com a escala, assim como acontece para a série de ruído branco (série aleatória). Outros padrões surgem para os indivíduos com insuficiência cardíaca, saudáveis e para a série de ruído 1/f, revelando as estruturas com correlações em múltiplas escalas.

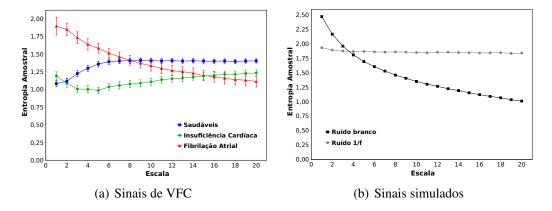


Figura 4.3: Resultados da entropia multiescala para (a) sinais de variabilidade cardíaca e (b) ruídos simulados. Os valores para as séries de VFC correspondem à média \pm erro padrão do grupo.

4.2 Dados Substitutos

A presença ou não de dinâmica não linear em um sistema pode ser testada utilizando a técnica de dados substitutos (*surrogate data*) [104]. Basicamente, o teste con-

siste em quatro etapas: definição da hipótese nula, construção do conjunto de séries substitutas, cálculo do discriminante estatístico e teste estatístico que irá dizer se a hipótese nula será rejeitada ou não [105].

Na definição da hipótese nula, considera-se que a série temporal analisada é originada por algum tipo de processo linear. Esta é a hipótese que se procura rejeitar. Em seguida, um conjunto de séries substitutas é gerado, que compartilha algumas propriedades da série original, dependendo da hipótese nula definida, mas que tem por característica ser estocástica. Um discriminante estatístico, uma medida que retorne um único valor, é então calculado para a série original e para todas as séries substitutas. Finalmente, através de um teste de hipóteses, verifica-se se a diferença entre o valor do discriminante estatístico para a série original e o conjunto de séries substitutas é significativa. Caso seja, a hipótese nula é então rejeitada.

Uma das hipóteses nulas mais simples consiste em considerar os dados como sendo gerados por variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas (IID). Neste caso, as séries substitutas podem ser obtidas pelo embaralhamento da série original, o que faz com que as séries substitutas tenham a mesma distribuição da série original (mesmo conjunto de pontos), mas que qualquer correlação temporal existente seja destruída. Com isso, é fácil notar que caso não seja detectada diferença entre os dois casos, isto indica que a série original é de fato obtida por um processo IID, pois o embaralhamento dos pontos não altera o valor do discriminante estatístico e a série não apresenta correlações temporais (ruído branco).

Além desta, outras duas hipóteses nulas são bastante utilizadas. A primeira considera a série temporal como resultado de um processo linear gaussiano autocorrelacionado. Neste caso, as séries substitutas devem ter o mesmo espectro de potência da série original. Na prática, isto pode ser obtido de várias maneiras. Uma delas é calcular a transformada de Fourier da série original, embaralhar os componentes de fase da frequência, e aplicar a transformada inversa. A resultado será uma série com distribuição diferente da original, mas com as mesmas propriedades de autocorrelação, refletida pela mesma potência espectral.

Outra hipótese nula bastante utilizada é um pouco mais geral do que a anterior e considera a possibilidade da série ter sido mensurada por uma medida não linear estática e invertível. Nestes casos, séries substitutas típicas devem conter tanto o espectro de potên-

cias como a distribuição iguais aos da série original. Um método otimizado para cálculo de séries substitutas deste tipo, comumente chamado de IAAFT (*Iterated Amplitude Adjusted Fourier Transform*), utiliza um processo iterativo [106]. Abaixo são descritos os passos para construção de séries substitutas do tipo IAAFT.

- 1. Dada a série temporal u(n), armazenar seu espetro potências (P_u) .
- 2. Gerar uma cópia de u(n), com seus valores embaralhados aleatoriamente $[u_a(n)]$.
- 3. Aplicar a transformada de Fourier em $u_a(n)$, substituir seu espectro de potências por P_u e aplicar a transformada inversa $[\bar{u}_a(n)]$.
- 4. Ordenar os valores em $u_a(n)$ de acordo com os valores em $\bar{u}_a(n)$. Isso fará com que $u_a(n)$ contenha os pontos da série original, porém ordenados de tal forma que a posição do maior valor esteja na mesma posição que o maior valor em $\bar{u}_a(n)$, e assim por diante.
- 5. Repetir os passos 3 e 4 até ocorrer convergência. Essa convergência é atingida quando o passo 4 não altera a série de uma iteração para outra.

Neste projeto não foram realizados testes de não linearidade nos dados avaliados. Contudo, as séries substitutas foram utilizadas na definição de uma nova medida, a *q*SDiff. Essa medida consiste da diferença de entropia entre uma série temporal e suas séries substitutas e sua definição é detalhada no próximo capítulo.

CAPÍTULO 5

MATERIAIS E MÉTODOS

O principal intuito deste projeto é explorar uma nova abordagem para análise de sinais biomédicos, especificamente de séries de VFC, utilizando os conceitos da entropia não aditiva Tsallis. A proposta inicial foi dividida em duas partes: 1) aplicação de uma *q*-Transformada de Fourier, já definida anteriormente por outros autores, e 2) definição de novas medidas de entropia em múltiplas escalas, baseadas em definições e resultados prévios. A descrição dos conjuntos de dados utilizados nas análises, bem como a definição de todos os métodos, será feita a seguir.

5.1 Dados de VFC

As séries temporais reais de variabilidade da frequência cardíaca utilizadas neste projeto estão divididas em dados clínicos e experimentais. Os dados clínicos foram obtidos de duas fontes: o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) e um banco de dados da internet, o *Physiobank*, que faz parte de um portal conhecido por *Physionet*. Já os dados experimentais foram obtidos no Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

5.1.1 HCRP - FMRP

Os dados deste conjunto foram obtidos junto ao Laboratório de Fisiologia do Exercício do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Divisão de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, através do Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior e do especialista de laboratório Júlio César Crescêncio. No total, foram obtidos dados de 57 indivíduos, sendo 15 saudáveis (idade $39,2\pm10,5$ anos e peso $78,9\pm11,7$ Kg), 23 chagásicos (idade

5.1 - Dados de VFC 40

 $35,1\pm9,3$ anos e peso $67,8\pm7,6$ Kg) e 19 hipertensos (idade $42,6\pm7,5$ anos e peso $90,9\pm15,8$ Kg). Os valores de idade e peso correspondem à média \pm desvio padrão. As séries RR de cada um foram obtidas tanto em condição de repouso como após manobra postural passiva (*tilt test*).

O grupo de chagásicos é formado por indivíduos na fase indeterminada da doença ou cardiopatas com graus pequenos ou moderados de comprometimento do miocárdio. Já o grupo de hipertensos consiste de indivíduos com hipertensão arterial primária sem comprometimento dos órgãos alvos, com exceção daqueles extensivos ao sistema cardiovascular, e sem passado de insuficiência cardíaca congestiva [107].

O protocolo de obtenção dos sinais de cada paciente consiste em um período de repouso supino de 25 minutos, onde não há coleta de dados, seguido por um período de coleta de 15 minutos na mesma posição. Em seguida, o paciente é colocado passivamente na posição vertical (70°), permanecendo nesta durante 20 minutos, sendo que os 5 primeiros minutos desse período são desprezados e os últimos 15 coletados. Após esse período, o paciente volta para posição supina para recuperação, período em que não há coleta. Os períodos iniciais são desprezados para remoção de transientes.

Os registros feitos foram de eletrocardiograma (ECG). Posteriormente, um software de detecção de picos R foi utilizado para criação das séries RR. Artefatos remanescentes foram removidos manualmente das séries, sem uso de interpolação.

Todas as coletas seguiram um rigoroso controle de qualidade, pois sabe-se que variações nas condições, como por exemplo na temperatura ambiente da sala e nível de estresse do paciente, podem causar inconsistência ao comparar os dados de vários pacientes.

5.1.2 PhysioBank - PhysioNet

Os dados obtidos no HCRP-FMRP são provenientes de coletas de 15 minutos, gerando séries RR que variam em torno de 1.000 intervalos RR. Esse tamanho de série, contudo, é insuficiente para análises com a generalização do método de entropia multiescala proposto, que em geral exige 20.000 pontos para análises até escala 20 [103], fazendo-se necessário a utilização de outros conjuntos de dados.

O *PhysioNet* é um portal na internet que reúne uma grande coleção de dados fisiológicos e ferramentas computacionais para análise de sinais, através do *PhysioBank*

5.1 - Dados de VFC 41

e *PhysioToolkit*, respectivamente [108]. Os dados obtidos pelo *PhysioBank* foram processados e agrupados em três grupos, sendo composto por 70 indivíduos saudáveis, 44 indivíduos com insuficiência cardíaca e 11 indivíduos com fibrilação atrial.

O grupo de saudáveis é formado por 34 homens, com idade média $54,85\pm16,15$ e 36 mulheres, com idade média $53,72\pm16,35$ (média \pm desvio padrão). Destes sinais, 18 foram obtidos no banco de dados MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database e 52 no Normal Sinus Rhythm RR Interval Database. O grupo de dados de insuficiência cardíaca (IC) é composto por 19 homens, com idade média $55,72\pm11,94$, 6 mulheres, com idade média $55,67\pm9,16$ e 19 indivíduos cujo gênero é desconhecido, com idade média $55,26\pm12,13$ (média \pm desvio padrão). Destes, 15 foram obtidos pelo banco de dados BIDMC Congestive Heart Failure Database e 29 do Congestive Heart Failure RR Interval Database. Por fim, todos os 11 indivíduos do grupo de fibrilação atrial (FA) foram obtidos pelo banco de dados MIT-BIH Atrial Fibrillation Database, onde não há informações de gênero nem idade para nenhum dado.

Todas as séries RR foram obtidas utilizando uma ferramenta do *PhysioToolkit* (*ann2rr*) que gera as séries RR a partir de anotações de batimentos contidas em cada banco. Foram selecionados apenas os batimentos classificados como normais. Intervalos entre batimentos normais vizinhos a um batimento ectópico foram descartados.

Após a obtenção da séries RR, todos os sinais foram truncados para 2×10^4 pontos. A seleção dos trechos teve como critério utilizar trechos com o menor número de transientes e o período de vigília do indivíduo, identificado pelo horário de início da coleta. Quando esse horário não estava disponível, buscou-se identificar visualmente este período, uma vez que a média dos intervalos RR tende a aumentar durante o sono. Em seguida, as séries foram processadas para excluir artefatos e falhas de detecção. Nesta etapa, uma linha de base foi calculada para cada série através de uma média janelada de 2.000 pontos. Valores da série maiores ou menores do que uma certa porcentagem desta linha de base foram removidos. No total, 22 séries tiveram pontos removidos, sendo que o máximo de pontos removidos em uma série foi 20.

5.1.3 Depto Biomecânica - FMRP

Além das séries de VFC obtidas no PhysioBank e HCRP, provenientes de humanos, também foram utilizadas séries de modelos experimentais de ratas, obtidos através

do Depto. de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor. Estes dados são parte de um conjunto estudado na tese de doutorado de Geisa Cristina Singolani Vaccari Tezini [109].

Os animais deste grupo consistem de 15 ratas velhas (82 semanas), submetidas à ovariectomia na 10^a semana de vida, e foram divididos em dois grupos: treinadas e sedentárias. No grupo de treinadas, composto por 6 séries, as ratas foram submetidas a um protocolo de treinamento físico aeróbio (natação) nas últimas dez semanas do experimento (72-82), com aumento gradual no período das sessões de treinamento nas primeiras duas semanas e um período fixo de 60 minutos para as semanas restantes. No grupo de sedentárias, composto por 9 séries, as ratas permaneceram em repouso no período em que o grupo anterior realizou o treinamento físico.

Todas as séries de VFC foram obtidas no final do período experimental, em um período de coleta de 60 minutos em condições basais.

5.2 Dados simulados

Aparte dos sinais de VFC, os métodos propostos também foram avaliados utilizando sinais simulados de características bem conhecidas. No total foram utilizados sete sinais simulados, obtidos através de mapas determinísticos e geradores de ruídos artificiais, que são detalhados a seguir.

Ruído 1/f. Série cujo espectro de potências é a função 1/f, onde f representa a frequência. No gerador construído, primeiramente são criados os espectros de magnitude e de fase do sinal, onde o primeiro é dado pela função $1/\sqrt{f}$ e o segundo por valores aleatórios no intervalo $[-\pi,\pi]$. Em seguida, utiliza-se a transformada de Fourier inversa para gerar o sinal no domínio do tempo, sendo a parte real da transformada inversa utilizada como sinal resultante.

Importante observar que, por definição, a potência espectral deve ser a função 1/f, o que torna a magnitude $1/\sqrt{f}$. Outro fato importante é que a transformada de Fourier de sinais puramente reais possui magnitude simétrica e fase antissimétrica no domínio da frequência. Os espectros gerados seguem essa propriedade.

Ruído branco Gaussiano. Série de valores aleatórios com uma distribuição de

probabilidades Gaussiana. O gerador utilizado é dado pela expressão

$$x_n = \sqrt{-2\ln(r_1)}\sin(2\pi r_2)$$
 (5.1)

sendo r_1 e r_2 dois números aleatórios no intervalo [0,1[com distribuição uniforme.

Mapa logístico. Mapa cuja regra de evolução foi definida na Eq. (3.3) e que é reproduzida abaixo [30]:

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n)$$

Nas simulações foram utilizados dois valores diferentes para o parâmetro de controle: r = 4,0 e r = 3,2, o que torna o mapa caótico e periódico com período dois, respectivamente.

Mapa de Henon. Mapa com regra de evolução dada pelas equações [110]:

$$x_{n+1} = y_n + 1 - ax_n^2 (5.2)$$

$$y_{n+1} = bx_n (5.3)$$

Em todas as simulações os parâmetros a e b foram fixados em a=1,4 e b=0,3, condição que torna o mapa caótico. A série x é utilizada como sinal resultante.

Mapa cúbico. Mapa cuja regra de evolução é dada por [33]:

$$x_{n+1} = ax_n(1 - x_n^2) (5.4)$$

Em todas as simulações o parâmetro a foi fixado em a=3, o que torna o mapa caótico.

Mapa de Spence. Mapa cuja regra de evolução é dada por

$$x_{n+1} = |\ln(x_n)| \tag{5.5}$$

Este mapa é caótico por natureza, não possuindo parâmetro de controle [33].

Todos os sinais simulados foram gerados com $16.384~(2\times10^{14})$ amostras, e cada sinal foi simulado 20 vezes. No caso dos ruídos, cada nova simulação gera uma série diferente devido ao sorteio de números aleatórios no seu processo. No caso dos mapas, em cada simulação variou-se a condição inicial, utilizando valores igualmente espaçados no intervalo de 0,1~a~0,9.

5.3 Resumo dos Conjuntos de Dados

A Tabela 5.1 mostra um resumo de todos os conjuntos de sinais descritos acima, mostrando também a quantidade média de pontos das séries de cada um.

Tabela 5.1: Resumos dos conjuntos de sinais utilizados. Para cada grupo, são mostradas as quantidades de séries e o número médio de pontos $(\pm desvio padrão)$ de cada subgrupo.

Grupo	Qtde de Séries	Num. Médio de Pontos
Simulados		
Ruído branco	20	16.384 ± 0.0
Ruído 1/f	20	16.384 ± 0.0
Mapa logístico periódico	20	16.384 ± 0.0
Mapa logístico caótico	20	16.384 ± 0.0
Mapa de Henon	20	16.384 ± 0.0
Mapa cúbico	20	16.384 ± 0.0
Mapa de Spence	20	16.384 ± 0.0
Physionet		
Saudáveis	70	$20.000 \pm 0, 1$
Insuficiência Cardíaca	44	$19.999 \pm 3,9$
Fibrilação Atrial	11	$19.995 \pm 3,6$
HCRP		
Saudáveis (repouso)	15	971 ± 137
Hipertensos (repouso)	19	1.056 ± 178
Chagásicos (repouso)	23	939 ± 200
Saudáveis (tilt)	15	1.200 ± 232
Hipertensos (tilt)	19	1.277 ± 240
Chagásicos (tilt)	23	1.160 ± 263
Ratas (FMRP)		
Treinadas	6	19.592 ± 3.864
Sedentárias	9	18.315 ± 3.882

5.4 Métodos

5.4.1 *q*-Transformada de Fourier

Uma das propostas deste trabalho consistia em aplicar uma definição de transformada de Fourier generalizada (*q*-Transformada de Fourier ou *q*-FT) em sinais de VFC. A

q-FT foi introduzida em [111] como uma transformada não linear para $1 \leqslant q < 3$, cuja generalização se dá em termos das funções q-produto e q-exponencial. Sua equação para funções discretas é dada por

$$F_q[f](\boldsymbol{\omega}) = \sum_{n \in \mathbb{Z}_f} e_q^{in\boldsymbol{\omega}} \otimes_q f[n], \tag{5.6}$$

onde $n \in \mathbb{Z}$, f[n] é uma série discreta não negativa e $\mathbb{Z}_f = \{n \in \mathbb{Z} : f[n] \neq 0\}$. É possível ainda expressar a Eq. (5.6) sem utilizar a função q-produto, através da equação

$$F_q[f](\boldsymbol{\omega}) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} e_q^{in\boldsymbol{\omega}(f[n])^{q-1}} f[n]. \tag{5.7}$$

As representações de Fourier clássicas estão divididas em quatro classes [24]. Para sinais contínuos e periódicos no tempo utiliza-se a série de Fourier (FS), que leva a uma representação discreta e não periódica na frequência. Para sinais contínuos e não periódicos no tempo utiliza-se a transformada de Fourier (FT), que leva a uma representação contínua e não periódica na frequência.

No caso de sinais discretos, quando estes são periódicos utiliza-se a série discreta de Fourier (DTFS), que leva a uma representação discreta e periódica na frequência. Quando estes forem não periódicos, utiliza-se a transformada discreta de Fourier (DTFT), que leva a uma representação contínua e periódica na frequência.

Analisando a Eq. (5.6) da q-FT, percebe-se tratar-se de uma representação de sinais discretos no tempo e contínuos na frequência. Com isso, a q-FT pode ser vista como uma generalização da DTFT, no qual sua forma clássica é retomada quando q=1. Contudo, das quatro representações de Fourier, a única que pode ser implementada em computador é a DTFS, pois nela tanto o sinal no tempo como na frequência são funções discretas. Com isso, era preciso definir uma versão generalizada da q-FT baseada na DTFS.

A análise das representações clássicas de Fourier permite relacionar a DTFT com a DTFS. Considerando uma série discreta contendo N amostras, os coeficientes da DTFS consistem de amostras espaçadas em intervalos de $2\pi/N$ da DTFT, ponderadas em 1/N. Em forma de equação, isto equivale a

$$X[k] = \frac{1}{N}X(k\omega_0),\tag{5.8}$$

onde X[k] representa a DTFS, $X(\omega)$ a DTFT e $\omega_0 = 2\pi/N$.

De maneira similar, podemos definir uma forma generalizada para a DTFS $(X_q[k])$ a partir da definição da q-FT, obtendo

$$X_q[k] = \frac{1}{N} F_q[f](k\omega_0). \tag{5.9}$$

Assim, dado um sinal discreto x[n] com N amostras, definimos a expressão da q-FT obtida a partir da DTFS por

$$X_{q}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \otimes_{q} e_{q}^{ik\frac{2\pi}{N}n}$$

$$= \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x[n] e_{q}^{ik\frac{2\pi}{N}n(x[n])^{q-1}}$$
(5.10)

Em paralelo com o presente trabalho foi desenvolvido um outro estudo sobre as aplicações da q-FT em processamento de sinais [112]. Neste estudo, o autor (Juliano), colega de grupo do autor do presente trabalho, estudou analiticamente e numericamente a definição da q-FT e sua extensão dada pela Eq. (5.10). Durante esse estudo, os dois autores interagiram trocando impressões e discutindo a respeito das características dessa transformada.

No referido estudo de Juliano, os resultados das aplicações tanto em sinais simulados como em sinais reais de VFC mostraram que esta extensão da q-FT definida na Eq. (5.10) não é adequada para análise de sinais. Os q-espectros de potências obtidos para diferentes valores de q não revelaram nenhuma característica não linear que possa estar associada à natureza dos sinais estudados. Talvez o maior motivo para isso esteja na definição das funções q-seno e q-cosseno que compõem a q-exponencial complexa. Essas duas funções não são periódicas, o que altera a noção de frequência considerada em análises espectrais. Além disso, quando q > 1 essas funções são atenuadas, causando atenuação nas altas frequências.

Apesar dos resultados mostrarem que esta extensão da *q*-FT não é um método de análise espectral adequado para análise de sinais, outras propostas de *q*-transformadas não lineares, baseadas no paradigma não aditivo, ainda precisam ser avaliadas com outros estudos.

Devido aos resultados obtidos no estudo de Juliano, o presente estudo está focado no desenvolvimento e aplicação de métodos de entropia utilizando o paradigma de Tsal-

lis, não sendo apresentados resultados utilizando a q-FT, que podem ser encontrados em [112].

5.4.2 *q*SampEn e *q*SDiff

A definição da SampEn foi mostrada na Eq. (4.9). Uma proposta de generalização deste método foi feita pelos autores em trabalho anterior [113], chamada de qSampEn, e definida por

$$SampEn_{q}(m, r, N) = log_{q}[U^{m}(r) \oslash_{q} U^{m+1}(r)]$$

= $log_{q} U^{m}(r) - log_{q} U^{m+1}(r)$ (5.11)

sendo $U^m(r)$ e $U^{m+1}(r)$ definidos da mesma forma que na SampEn [Eqs. (4.10) e (4.12)]. Essa generalização consiste da substituição das funções logaritmo e divisão clássicas pela suas formas generalizadas [Eqs. (3.14) e (3.29)].

Para avaliar as possíveis generalizações da SampEn, no referido trabalho, os autores utilizaram a técnica de dados substitutos para calcular diferenças de entropia entre as séries reais e séries substitutas. Isso permitiu identificar a Eq. (5.11) como a proposta mais interessante dentre as possíveis generalizações. No presente trabalho, essa medida de diferença de entropia foi revista e explorada como uma medida de análise de séries temporais, que passou a ser chamada de *q*SDiff [114].

Os passos para o cálculo da qSDiff são descritos a seguir.

- 1. Para cada sinal, 100 séries substitutas são geradas. Aqui, as séries substitutas consistem do embaralhamento da série original;
- 2. Calcula-se os valores $A = U^m(r)$ e $B = U^{m+1}(r)$ para o sinal original;
- 3. Calcula-se os valores de $U^m(r)$ e $U^{m+1}(r)$ para cada série substituta, obtendo-se os valores médios $C = \overline{U^m(r)}$ e $D = \overline{U^{m+1}(r)}$;
- 4. A qSDiff é calculada pela Eq. (5.12).

$$SDiff_q = \log_q(A) - \log_q(B) - [\log_q(C) - \log_q(D)]$$

= $\log_q(A) + \log_q(D) - \log_q(B) - \log_q(C)$. (5.12)

A qSDiff é uma medida de diferença de entropia entre o sinal original e o sinal descorrelacionado (séries substitutas), em função do parâmetro entrópico q. Para q=1, o q-logaritmo tem a forma do logaritmo clássico, e com isso, a qSampEn retoma sua forma clássica (SampEn).

A qSDiff também foi testada utilizando séries substitutas do tipo IAAFT. Os resultados com o sinais simulados foram praticamente os mesmo comparado com os resultados utilizando séries substitutas geradas por embaralhamento. Considerando que a geração de séries IAAFT é um processo muito mais lento, por consistir de um processo iterativo que utiliza a transformada de Fourier direta e inversa a cada iteração, na prática a utilização de séries substitutas por embaralhamento é mais viável. Além disso, como estamos trabalhando com uma medida derivada da entropia amostral, acreditamos que alterar a ordenação dos pontos, mantendo os valores originais, é uma boa representação para a perda das correlações temporais que a qSDiff busca representar.

Pela definição de $U^m(r)$ e $U^{m+1}(r)$ [Eqs. (4.10) e (4.12)], é fácil perceber que, em qualquer sinal, tem-se que $A \geqslant B$, uma vez que todos os padrões similares de tamanho m+1 necessariamente também são similares para tamanho m, mas que não necessariamente todos os padrões similares de tamanho m continuarão similares para m+1. Sabe-se ainda que A e B são valores de probabilidade, o que permite escrever $0 < B \leqslant A < 1$. O mesmo ocorre no caso das séries substitutas, no qual tem-se que $0 < D \leqslant C < 1$.

A Figura 5.1 ilustra o comportamento da função q-logaritmo, plotado em função do parâmetro q para vários valores de x no intervalo de 0 a 0,1. Como se vê na figura, para $x_1 < x_2$, tem-se $\log_q(x_1) < \log_q(x_2)$. Isso ocorre para todo o intervalo 0 < x < 1, o que implica que $\log_q(A) \geqslant \log_q(B)$, e consequentemente que a qSampEn será sempre positiva, exceto quando A = B. Além disso, a qSampEn é também crescente com q, uma vez que a diferença entre as funções q-logaritmo aumentam com o aumento de q.

A Figura 5.2 mostra dois exemplos de curva qSDiff, uma obtida de uma série RR real e outra de um sinal periódico com oscilação entre dois valores. No sinal periódico ocorre que A = B (mantendo-se $C \ge D$), fazendo com que a qSampEn do sinal original seja zero. Com isso, o resultado da qSDiff torna-se o negativo da qSampEn utilizando os valores médios C e D, obtidos pelas séries substitutas, resultando na curva apresentada (decrescente e negativa). No caso da série RR, o resultado da diferença entre as duas curvas qSampEn causa o comportamento observado, no qual a diferença de entropia atinge

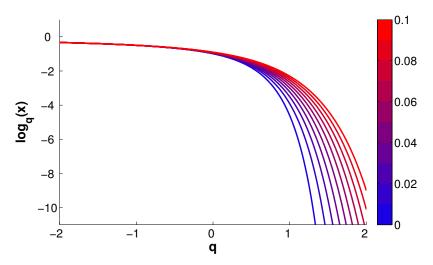


Figura 5.1: Exemplos da função q-logaritmo plotada versus o parâmetro q para vários valores de x no intervalo entre 0 e 0,1. O mapa de cores indica o valor de x, onde azul indica x=0 e vermelho indica x=0,1.

um ponto de máximo positivo para um determinado valor de q.

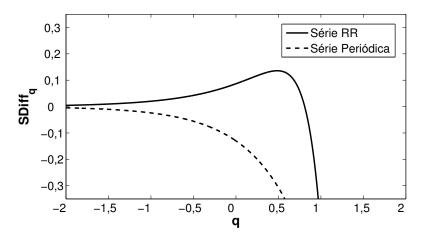


Figura 5.2: Exemplos de curvas qSDiff para uma série RR real e uma série periódica com oscilação entre dois valores.

Esse perfil da qSDiff no caso da série RR ocorre porque, apesar de as duas séries qSampEn computadas serem crescentes, elas crescem de maneira diferente, existindo um valor de q no qual a diferença de entropia entre elas é máxima e positiva (qSampEn do sinal original é maior). Após esse ponto, a diferença diminui monotonicamente, atingindo valores negativos para valores de q grandes.

A Figura 5.3 mostra as séries qSampEn da série RR utilizada e da média de suas

séries substitutas. Percebe-se que a diferença entre elas, inicialmente, cresce com o aumento de q até um determinado ponto, a partir do qual começa a diminuir até que a série qSampEn média das séries substitutas passe a ser maior do que a do sinal original, causando valores negativos na qSDiff.

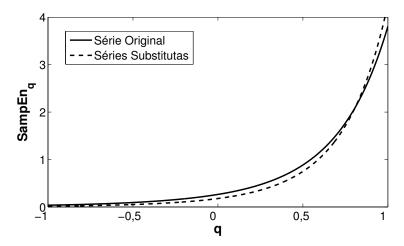


Figura 5.3: Gráfico com a qSampEn do sinal original e a qSampEn média obtida com as séries substitutas. Inicialmente a qSampEn do sinal original é maior e essa diferença cresce até atingir um valor máximo próximo de q=0,5. A partir de então a diferença diminui monotonicamente.

Para entender o motivo pelo qual a qSampEn pode apresentar diferentes perfis de crescimento, a ponto de gerar o comportamento da qSDiff, é preciso voltar a atenção para a função q-logaritmo novamente. A Figura 5.4 ilustra, com um pouco mais de detalhes, dois trechos das curvas q-logaritmo apresentadas na Figura 5.1. No primeiro trecho, onde -0.4 < q < -0.2 [Figura 5.4(a)], percebe-se que a diferença entre as curvas para os menores valores de x (azul) são menores do que as diferenças entre as curvas com os maiores valores de x (vermelho). Contudo, se analisarmos um trecho mais a frente, onde 0 < q < 0.5 [Figura 5.4(b)], percebe-se que ocorre uma inversão deste comportamento, ou seja, as curvas azuis (menores x) passam a ter diferenças maiores entre si do que as vermelhas (maiores x).

Como a qSampEn consiste da diferença entre duas curvas q-logaritmo, percebese pela Figura 5.4 que duas funções q-logaritmo podem ser inicialmente bem próximas e se distanciarem bastante com o aumento de q (azuis), como podem ser inicialmente um pouco mais distantes e não se distanciarem tanto com o aumento de q (vermelhas). Essas duas situações acontecem na qSampEn das séries substitutas e série original, re-

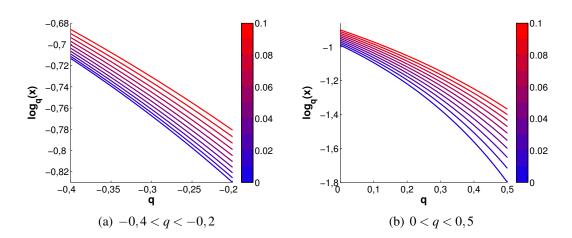


Figura 5.4: Ampliação de trechos da Figura 5.1. Note que em (a) as séries azuis estão mais próximas entre si que as vermelhas. Em (b) ocorre o oposto, as séries azuis estão mais distantes entre si que as vermelhas. O mapa de cores indica o valor de x, onde azul indica x = 0 e vermelho indica x = 0, 1.

spectivamente, apresentadas na Figura 5.3. Inicialmente a qSampEn do sinal original é maior do que a das séries substitutas (média), indicando que a diferença entre as funções q-logaritmo do sinal original é maior nesta situação. Essa diferença entre as funções q-logaritmo aumenta a uma taxa maior no sinal original até o ponto de máximo da qSDiff. Neste ponto, a diferença de entropia começa a diminuir, indicando que a diferença entre as funções q-logaritmo das séries substitutas (média) passa a ter uma taxa de crescimento maior que da série original.

Analisemos dois extremos de dinâmicas que as séries temporais podem apresentar: regime periódico e regime aleatório. Nas séries periódicas, em teoria, tem-se A=B, uma vez que todos os padrões de tamanho m irão se manter iguais também para m+1, sendo a série totalmente previsível. Apesar disso, espera-se que $C \geqslant D$, com exceção de séries com período 1, pois neste caso as séries substitutas serão idênticas à original. Isso faz com que a qSDiff de sinais periódicos seja decrescente e negativa, não apresentando pico de máximo positivo.

No caso de séries aleatórias, as séries substitutas utilizadas são, em essência, iguais à série original. Isso faz com que, em teoria, A = C e B = D, e com isso a qSDiff seja nula [ver Eq. (5.12)]. Na prática, contudo, como será mostrado no capítulo de resultados, a qSDiff de um sinal aleatório não é exatamente zero. Os valores de A e C, e B e D são apenas aproximados ($A \approx C$ e $B \approx D$).

Os sinais que não são periódicos nem aleatórios, exibindo algum tipo de correlação temporal, geralmente irão satisfazer as relações A>C e B>D, além das outras relações já comentadas. Isso acontece porque nos sinais originais é mais provável encontrar padrões repetidos do que após um embaralhamento dos pontos.

Com isso, percebemos que o comportamento no qual a qSDiff exibe um pico de máxima diferença de entropia deve surgir nos sinais que possuem estruturas correlacionadas em sua dinâmica, de forma a filtrar sinais periódicos e aleatórios. Assim, a qSDiff demonstra ser é uma potencial medida de complexidade fisiológica, como ilustrado na Figura 3.8.

Para permitir uma comparação quantitativa entre sinais, foram extraídos três atributos das séries qSDiff, sendo eles: qSDiff $_{max}$, valor da diferença de entropia no pico de máximo; q_{max} , valor do parâmetro q onde o pico de máximo ocorre; e q_{zero} , valor do parâmetro q no qual a qSDiff é nula, ou seja, onde não há diferença de entropia entre o sinal original e as séries substitutas. Para cálculo do q_{zero} foi feita uma regressão linear utilizando os dois pontos da qSDiff exatamente antes e exatamente após o eixo q. Estes três atributos foram avaliados como possíveis medidas de complexidade fisiológica.

Em todos os cálculos, os parâmetros m e r da qSampEn e qSDiff foram fixados em m=2 e r=15% do desvio padrão da série. Estes valores foram escolhidos por serem muito utilizados na literatura, permitindo melhor comparação entre a SampEn e a nova abordagem proposta. O intervalo de q analisado foi $-2 \le q \le 2$ por ser o intervalo onde ocorrem as características interessantes observadas na qSDiff.

Finalizamos esta seção mostrando uma forma mais simplificada de calcular a qSDiff. Utilizando a definição do q-logaritmo, desenvolvemos a Eq. (5.12) de modo a obter

$$SDiff_{q} = \log_{q}(A) + \log_{q}(D) - \log_{q}(B) - \log_{q}(C)$$

$$= \frac{A^{1-q} - 1}{1 - q} + \frac{D^{1-q} - 1}{1 - q} - \frac{B^{1-q} - 1}{1 - q} - \frac{C^{1-q} - 1}{1 - q}$$

$$= \frac{A^{1-q} + D^{1-q} - B^{1-q} - C^{1-q}}{1 - q}.$$
(5.13)

5.4.3 *q*MSE e *q*SDiff Multiescala

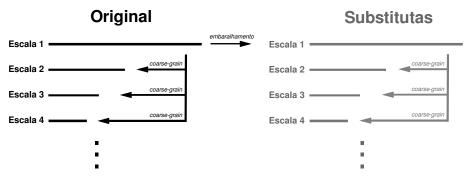
A extensão da qSampEn para uma análise multiescala (qMSE) se dá de maneira similar à extensão da SampEn para a MSE. A diferença é que, no caso da MSE, o resultado é uma série de valores de entropia em função da escala. Na qMSE, contudo, para cada escala haverá uma série de valores de entropia em função de q. As séries escalonadas são calculadas da mesma forma como na MSE, por *coarse-graining* [Eq. (4.15)].

No caso da qSDiff, a extensão para uma análise multiescala pode ser feita de duas maneiras. Em uma delas, as séries substitutas de um sinal são geradas apenas uma vez, a partir da escala original do sinal. Em seguida, as séries escalonadas, tanto do sinal original como das séries substitutas, são geradas por *coarse-graining*, para então calcular a qSDiff de cada escala. Uma outra maneira é gerar as séries substitutas em cada escala, sempre através do sinal original escalonado, calculando em seguida a qSDiff. Neste segundo caso, o método de *coarse-graining* é aplicado apenas no sinal original e não nas séries substitutas. A Figura 5.5 ilustra a diferença deste dois procedimentos.

Além destas duas variações no cálculo da qSDiff multiescala, também foi avaliada parte de uma proposta de modificação para a MSE [115]. A modificação avaliada consiste em variar o parâmetro r da SampEn a cada escala, sendo que por definição dos autores, esse parâmetro deve ser constante para todas as escalas, sendo calculado apenas uma vez, a partir do sinal original. [116, 117].

Combinando as duas variações da MSE (r fixo ou variável) com as duas variações de geração de séries substitutas, obtemos quatro formulações diferentes para a qSDiff multiescala. Além das próprias curvas qSDiff, os atributos qSDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero} também foram avaliados em cada variação. Neste caso, o que se obteve foram séries de valores desses três atributos em função da escala. Os resultados de todas essas abordagens serão ilustradas no capítulo de resultados.

Os parâmetros da qMSE e qSDiff multiescala utilizados foram os mesmos dos utilizados na qSampEn e qSDiff (m=2, r=15% do desvio padrão da série e $-2 \le q \le 2$). Além disso, foram avaliadas escalas de 1 a 20, uma vez que os sinais longos possuem tamanho da série próximos de 20.000 pontos, fazendo com que as séries da última escala tenham em torno de 1.000 pontos para cálculo da entropia [103].



(a) Séries substitutas escalonadas geradas a partir das próprias séries substitutas



(b) Séries substitutas escalonadas geradas a partir das séries originais escalonadas

Figura 5.5: Duas abordagens para o cálculo da qSDiff multiescala. Na primeira (a) as séries substitutas são geradas apenas uma vez, e as séries substitutas escalonadas são calculadas por coarse-graining da série substituta em escala 1. Na segunda maneira (b) as séries substitutas escalonadas são provenientes do embaralhamento das séries originais escalonadas. Note que a qSDiff em escala 1 equivale à qSDiff descrita na seção anterior.

5.5 Avaliação Estatística

Os três atributos extraídos das séries qSDiff, bem como alguns dos métodos clássicos de análise da VFC, foram avaliados estatisticamente utilizando a análise de variância não paramétrica de Kruskal-Wallis. Valores de p < 0.05 foram considerados significativos.

Além disso, uma possível correlação entre os atributos q_{max} e q_{zero} foi avaliada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson. Tanto os testes de significância como a análise de correlação foram feitas utilizando o software Matlab, da MathWorks.

CAPÍTULO 6

RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 qSDiff

A Figura 6.1 mostra as curvas qSDiff médias para cada um dos grupos de sinais descritos no Capítulo 5.

Percebe-se que todas as curvas dos sinais de VFC possuem o perfil demonstrado na Figura 5.2, no qual a qSDiff é baixa para valores negativos de q, crescendo com este até um valor máximo (qSDiff $_{max}$), para então decrescer indefinidamente. Este perfil só não acontece para o mapa logístico com regime periódico (r = 3, 2) e para o ruído branco. No primeiro, como já discutido no Capítulo 5, isso ocorre porque a qSampEn do sinal original é nula, fazendo com que o perfil da curva seja o negativo da qSampEn média dos sinais substitutos.

No caso do ruído branco, sabe-se que, em essência, o sinal original e suas séries substitutas (usando embaralhamento) são iguais. Contudo, como os sinais gerados são finitos, os valores de $U^m(r)$ e $U^{m+1}(r)$ [Eqs. (4.10) e (4.12)] calculados para as séries substitutas podem ser ligeiramente diferentes dos calculados para o sinal original. Isso faz com que a qSDiff não seja nula e apresente dois tipos de perfil: o mesmo observado nas séries de VFC ou o negativo deste (invertido). A Figura 6.1(a) mostra a série qSDiff média do ruído branco, que neste caso, possui um perfil invertido e um ponto de mínimo ao invés de ponto de máximo. Contudo, este valor é tão pequeno que não aparece na figura.

Uma das principais limitações da SampEn como medida de complexidade é que ela associa valores de entropia maiores para séries substitutas (descorrelacionadas) do que para o sinal original de VFC. Isso pode ser notado na qSDiff quando q=1, no qual a

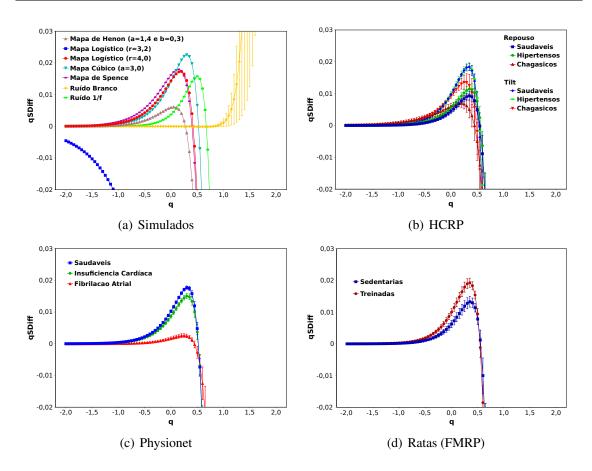


Figura 6.1: Curvas médias da qSDiff para cada grupo de sinais avaliados. Valores correspondem à média \pm erro padrão, onde o erro padrão (SE) é obtido pelo desvio padrão (SD) através da fórmula $SE = SD/\sqrt{n}$, sendo n a quantidade de sinais. Para r = 3,2, o mapa logístico é periódico. Em todas as outras simulações ilustradas na figura, os mapas são caóticos. Importante notar que os valores dos atributos qSDiff_{max}, q_{max} e q_{zero} das curvas médias apresentadas podem não ser os mesmos dos valores médios obtidos a cada sinal separadamente.

diferença de entropia é negativa. Contudo, para $q < q_{zero}$, percebe-se que a qSDiff é positiva, indicando que a qSampEn do sinal original é maior do que a das séries substitutas. Isso mostra que a introdução do parâmetro entrópico de Tsallis amplia a capacidade de avaliação da SampEn.

As Tabelas 6.1 e 6.2 mostram os valores médios de qSDiff_{max}, q_{max} e q_{zero} para os grupos de sinais simulados e de VFC, respectivamente.

Um fato importante a considerar é que a Figura 6.1 representa curvas médias de qSDiff, e isso pode levar a uma interpretação equivocada dos atributos da qSDiff. Na realidade, as curvas qSDiff de cada sinal apresentam diferentes posições de pico (q_{max}) e de q_{zero} , e o valor médio destes atributos (mostrados nas Tabelas 6.2 e 6.1) podem não ser

Tabela 6.1: Valores médios \pm desvio padrão dos três atributos extraídos das curvas qSDiff dos sinais simulados: diferença de entropia máxima (qSDiff_{max}), valor de q no ponto de máximo (q_{max}) e valor de q quando qSDiff = 0 (q_{zero}). Foram geradas 20 simulações para cada sinal.

Sinal	q SDiff _{max} (10^{-2})	$q_{\mathbf{max}}$	$q_{ m zero}$
Ruído branco	$-0,497 \pm 1,838$	$0,74\pm0,37$	$0,84 \pm 0,26$
Ruído 1/f	$1,578 \pm 0,088$	$0,50\pm0,00$	$0,67 \pm 5 \times 10^{-3}$
Mapa logístico periódico	_	_	_
Mapa logístico caótico	$1,729 \pm 0,018$	$0,20\pm0,01$	$0,42 \pm 4 \times 10^{-3}$
Mapa de Henon	$0,610 \pm 0,004$	$0,05\pm0,00$	$0,27 \pm 1 \times 10^{-3}$
Mapa cúbico	$2,259 \pm 0,016$	$0,30\pm0,00$	$0.52 \pm 2 \times 10^{-3}$
Mapa de Spence	$1,798 \pm 0,025$	$0,15\pm0,00$	$0,40 \pm 3 \times 10^{-3}$

Tabela 6.2: Valores médios \pm desvio padrão dos três atributos extraídos das curvas qSDiff das séries de VFC: diferença de entropia máxima (qSDiff_{max}), valor de q no ponto de máximo (q_{max}) e valor de q quando qSDiff = 0 (q_{zero}). A condição de repouso no grupo HCRP é abreviada por rep.

Grupo	q SDiff _{max} (10^{-2})	q_{max}	$q_{ m zero}$
Physionet*			
Saudáveis	$2,016 \pm 0,371$	$0,33\pm0,11$	$0,53 \pm 0,08$
IC	$1,757 \pm 0,506$	$0,33\pm0,12$	$0,53 \pm 0,09$
FA	$0,290 \pm 0,197$	$0,32\pm0,11$	$0,51\pm0,10$
\mathbf{HCRP}^{\dagger}			
Saudáveis (rep)	$1,081 \pm 0,477$	$0,37\pm0,11$	$0,56 \pm 0,09$
Hipertensos (rep)	$1,338 \pm 0,580$	$0,38\pm0,11$	$0,58\pm0,08$
Chagásicos (rep)	$1,321 \pm 0,575$	$0,30\pm0,25$	$0,52 \pm 0,18$
Saudáveis (tilt)	$1,924 \pm 0,331$	$0,34\pm0,07$	$0,54 \pm 0,06$
Hipertensos (tilt)	$1,938 \pm 0,518$	$0,35\pm0,07$	$0,55\pm0,05$
Chagásicos (tilt)	$1,903 \pm 0,587$	$0,29\pm0,20$	$0,51\pm0,16$
Ratas (FMRP)*			
Treinadas	$1,951 \pm 0,329$	$0,35\pm0,05$	$0,55 \pm 0,03$
Sedentárias	$1,391 \pm 0,469$	$0,39\pm0,07$	$0,58 \pm 0,05$

^{*} Diferenças significativas entre os grupos para qSDiff $_{max}$.

[†] Diferenças significativas entre protocolos para qSDiff $_{max}$.

os mesmos dos observados nas curvas médias. A Figura 6.2 ilustra alguns exemplos de qSDiff individuais dentro do grupos do HCRP.

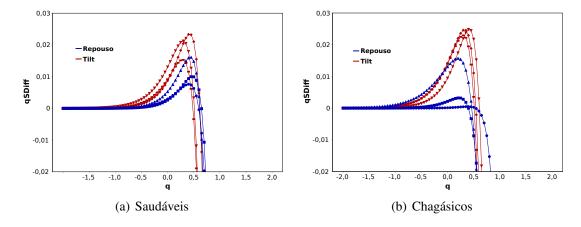


Figura 6.2: Exemplos de curvas qSDiff de alguns indivíduos do grupo do HCRP.

Dos três atributos calculados, q_{max} e q_{zero} não apresentaram diferenças significativas para nenhum dos grupos de sinais de VFC analisados. Contudo, a qSDiff $_{max}$ demonstrou ser capaz de diferenciar os três grupos de dados do Physionet, com $p=3,0\times 10^{-8}$ para o teste com os três grupos juntos. Para testes em pares obteve-se $p=5,1\times 10^{-3}$ (saudáveis e IC), $p=1,1\times 10^{-7}$ (saudáveis e FA) e $p=5,5\times 10^{-6}$ (IC e FA). No grupo de dados experimentais de ratas da FMRP, a qSDiff $_{max}$ também foi capaz de diferenciar os grupos (sedentárias e treinadas), com $p=2,5\times 10^{-2}$. Para o grupo de dados do HCRP, a qSDiff $_{max}$ não demonstrou diferenças significativas entre os grupos, mas demonstrou entre protocolos dentro de um mesmo grupo, ou seja, os valores de qSDiff $_{max}$ para repouso e tilt são diferentes para os três grupos, com $p=1,0\times 10^{-4}$ para os saudáveis, $p=4,8\times 10^{-3}$ para os hipertensos e $p=1,3\times 10^{-3}$ para os chagásicos.

Além das diferenças entre protocolos no grupo do HCRP, outra característica interessante é a diferença absoluta entre a qSDiff $_{max}$ de repouso e tilt. Pela Tabela 6.2 percebese que essa diferença média é maior para o grupo de saudáveis do que para os outros dois, indicando que a transição da posição supina para vertical causa maiores modificações na regulação cardiovascular nos indivíduos saudáveis, de acordo com a qSDiff $_{max}$.

No caso dos sinais simulados, percebe-se que o ruído branco apresenta desvio padrão muito alto para os três atributos, comparado com os outros sinais, o que era de se esperar. Por exemplo, os valores de qSDiff $_{max}$ podem ser negativos ou positivos a cada simulação, intercalando o perfil das curvas qSDiff. Essas variações, contudo, re-

fletem as ligeiras variações entre a qSampEn do sinal original e dos sinais substitutos, que em essência, são iguais. No mapa logístico periódico (r = 3,2), nota-se que não é possível calcular nenhum dos três atributos, uma vez que sua qSDiff é negativa e decresce monotonicamente. Em todos os outros sinais, os três atributos são obtidos, onde a maior qSDiff $_{max}$ surge no mapa cúbico e o maior q_{max} e q_{zero} surge no ruído 1/f. Por outro lado, o mapa de Henon foi o que apresentou os menores valores dos três atributos.

Para comparação, algumas medidas clássicas de VFC foram calculadas para os conjuntos de dados analisados: SDNN, RMSSD, potência da banda LF e potência da banda HF, ambas em unidades normalizadas (nu). A Tabela 6.3 mostra o valor de cada uma para os grupos de sinais de VFC. As componentes espectrais LF e HF representam a atividade simpática e vagal do SNA no coração, respectivamente. Contudo, em indivíduos com fibrilação atrial, a atividade elétrica do músculo cardíaco está irregular, gerando flutuações erráticas dos intervalos RR que não refletem a atividade do SNA. Por isso, as componentes LF e HF não foram calculadas para este grupo.

As componentes de frequência (LF e HF) foram calculadas pelo software CardioSeries¹, que calcula o espectro de potência utilizando periodograma de Welch (sobreposição de 50%) com janela de Hanning. Foi fixado o valor de 512 pontos por janela, sendo o espectro final dado pela média dos espectros das janelas. A interpolação das séries é feita por Spline cúbica e foi fixado valores de frequência de 3 Hz para humanos e 10 Hz para ratos. As bandas de frequência LF e HF utilizadas para cada caso foram as descritas no Capítulo 5. Uma das grandes vantagens de uso do CardioSeries para análise espectral é a possibilidade de visualização e remoção dos segmentos que serão utilizados para cálculo dos espectros. Assim, trechos que apresentam não estacionariedade ou algum transiente podem ser removidos, o que afetaria de maneira negativa os resultados finais.

No grupo do *Physionet*, todas as medidas clássicas apresentaram diferenças significativas entre os grupos (p < 0.05). Por outro lado, no grupo do HCRP, nenhuma das medidas clássicas foi capaz de diferenciar os grupos na condição de repouso. Em posição vertical (tilt), o SDNN apresentou diferença significativa apenas entre os grupos saudáveis e hipertensos ($p = 5.8 \times 10^{-3}$). Comparando entre as condições de repouso e tilt, o RMSSD e as componentes LF e HF foram capazes de diferenciar as posições para os

¹http://sites.google.com/site/cardioseries

Tabela 6.3: Valores médios ± desvio padrão de medidas clássicas de VFC: SDNN, RMSSD, LFnu e HFnu. As componentes espectrais LF e HF não foram calculadas para o grupo FA, uma vez que seus valores não representam a atividade do SNA do grupo. IC representa o grupo de insuficiência cardíaca e FA o de fibrilação atrial. A condição de repouso no grupo HCRP é abreviada por rep.

Grupo	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	LF (nu)	HF (nu)
Physionet*				
Saudáveis	$72,95 \pm 19,93$	$24,63 \pm 11,06$	$75,73 \pm 9,51$	$24,27 \pm 9,51$
IC	$42,57 \pm 22,20$	$18,12 \pm 16,88$	$53,24 \pm 18,74$	$46,76 \pm 18,74$
FA	$148,59 \pm 37,63$	$191,99 \pm 56,48$	_	_
HCRP ^{†‡}				
Saudáveis (rep)	$57,31 \pm 29,68$	$46,07 \pm 41,61$	$59,00 \pm 16,56$	$41,00 \pm 16,56$
Hipertensos (rep)	$51,62 \pm 27,36$	$34,54 \pm 22,42$	$58,95 \pm 15,31$	$41,05 \pm 15,31$
Chagásicos (rep)	$46,96 \pm 27,70$	$31,20 \pm 18,00$	$57,74 \pm 14,54$	$42,26 \pm 14,54$
Saudáveis (tilt)	$54,89 \pm 20,10$	$23,19 \pm 13,60$	$81,73 \pm 10,31$	$18,27 \pm 10,31$
Hipertensos (tilt)	$37,47 \pm 13,21$	$18,62 \pm 15,13$	$78,68 \pm 13,50$	$21,32 \pm 13,50$
Chagásicos (tilt)	$49,83 \pm 31,58$	$18,68 \pm 11,84$	$74,09 \pm 14,91$	$25,91 \pm 14,91$
Ratas (FMRP)§				
Treinadas	$10,00 \pm 2,25$	$3,60 \pm 0,82$	$25,17 \pm 8,57$	$74,83 \pm 8,57$
Sedentárias	$4,20 \pm 2,15$	$2,26\pm0,79$	$16,00 \pm 9,72$	$84,00 \pm 9,72$

^{*} Diferenças significativas entre os grupos para todas as medidas.

três grupos, sendo $p=1,4\times 10^{-2}$ (RMSSD) e $p=3,6\times 10^{-4}$ (LF e HF) para saudáveis, $p=5,3\times 10^{-3}$ (RMSSD) e $p=7,0\times 10^{-4}$ (LF e HF) para hipertensos e $p=1,2\times 10^{-2}$ (RMSSD) e $p=8,3\times 10^{-4}$ (LF e HF) para chagásicos. No grupo de dados de ratas, apenas o SDNN ($p=3,2\times 10^{-3}$) e o RMSSD ($p=1,3\times 10^{-2}$) apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Além das medidas lineares clássicas, a entropia amostral clássica (SampEn) também foi calculada para todas as séries, sendo mostrada na Tabela 6.4, juntamente com a qSDiff $_{max}$, para comparação. Comparando entre grupos, a SampEn foi capaz de diferenciar apenas os grupos saudáveis e FA ($p=9,6\times10^{-6}$) e IC e FA ($p=1,5^{-4}$), do conjunto de dados do *Physionet*. Comparando entre os protocolos no grupo do HCRP, a SampEn é capaz de diferenciar as posições nos três grupos, sendo $p=7,5\times10^{-5}$ para saudáveis, $p=1,0\times10^{-3}$ para hipertensos e $p=1,9\times10^{-2}$ para chagásicos.

Uma característica interessante pode ser observada comparando os valores de SampEn e qSDiff $_{max}$. No grupo do Physionet, tanto a SampEn como a qSDiff $_{max}$ ap-

[†] Diferenças significativas entre os grupos para SDNN em posição vertical.

[‡] Diferenças significativas entre protocolos para RMSSD, LF e HF.

[§] Diferenças significativas entre grupos para SDNN e RMSSD.

Tabela 6.4: Valores médios \pm desvio padrão da entropia amostral clássicas (SampEn) comparada com a $qSDiff_{max}$.

Grupo	SampEn	q SDiff _{max} (10^{-2})
Physionet*		
Saudáveis	$1,08 \pm 0,35$	$2,016 \pm 0,371$
IC	$1,19 \pm 0,39$	$1,757 \pm 0,506$
FA	$1,90 \pm 0,43$	$0,290 \pm 0,197$
HCRP [†]		
Saudáveis (rep)	$1,65 \pm 0,34$	$1,081 \pm 0,477$
Hipertensos (rep)	$1,63 \pm 0,39$	$1,338 \pm 0,580$
Chagásicos (rep)	$1,55 \pm 0,65$	$1,321 \pm 0,575$
Saudáveis (tilt)	$1,11\pm0,22$	$1,924 \pm 0,331$
Hipertensos (tilt)	$1,18 \pm 0,34$	$1,938 \pm 0,518$
Chagásicos (tilt)	$1,12 \pm 0,40$	$1,903 \pm 0,587$
Ratas (FMRP)		
Treinadas	$1,16 \pm 0,31$	$1,951 \pm 0,329$
Sedentárias	$1,52 \pm 0,46$	$1,391 \pm 0,469$

^{*} Diferenças significativas entre os grupos saudáveis e FA e IC e FA para SampEn.

resentou diferenças significativas entre os grupos. Contudo, a SampEn é crescente na ordem saudáveis, IC e FA, ocorrendo exatamente o oposto com a qSDiff $_{max}$. Avaliando em termos de complexidade fisiológica, sabe-se que o grupo de saudáveis é o que apresenta maior complexidade, o que torna a qSDiff $_{max}$ mais consistente do que a SampEn como uma medida de complexidade fisiológica. Além disso, sabe-se que o grupo AF possui uma dinâmica similar à do ruído branco. Os baixos valores de qSDiff $_{max}$ para este grupo comprovam isso, mas também mostram que suas dinâmicas não são totalmente idênticas. Os valores de qSDiff $_{max}$ para o grupo AF e ruído branco são bem diferentes, indicando que ainda há mecanismos regulatórios na AF, mesmo que degradados [114].

No grupo de ratas ocorre algo parecido. Além de não terem sido identificadas diferenças significativas com a SampEn, maiores valores de *q*SDiff_{max} são associados ao grupo de ratas treinadas, ocorrendo o oposto para a SampEn. Neste caso, é razoável pensar que o grupo treinado, através de um protocolo bem definido de exercícios físicos regulares, tende a apresentar maior capacidade de adaptação física, e com isso, maior complexidade fisiológica.

No grupo do HCRP, nenhuma das duas medidas apresentou diferenças entre os grupos. Neste caso, contudo, na situação de repouso a $qSDiff_{max}$ é menor para o grupo de

[†] Diferenças significativas entre protocolos para SampEn.

saudáveis do que para os outros, contrariando um pouco os outros resultados. Na situação de tilt, os valores são praticamente iguais para os grupos. Comparando os protocolos, observa-se um aumento geral da qSDiff $_{max}$ de repouso para tilt, ocorrendo o oposto para a SampEn.

Com estes resultados, percebemos que na maioria dos casos a *q*SDiff_{max} é consistente como uma medida de complexidade fisiológica. Dessa forma, poderíamos dizer que a situação de *tilt* é caracterizada por um aumento na complexidade do sistema fisiológico. Apesar da grande ativação simpática no *tilt*, levando a um aumento na periodicidade de baixa frequência, acreditamos que os mecanismos de adaptação ativados para suprir as demandas fisiológicas da nova posição possam expressar uma maior complexidade fisiológica. Além disso, a diferença entre a *q*SDiff_{max} em repouso e *tilt* é maior para o grupo de saudáveis, indicando que este grupo apresenta maior diferença fisiológica entre as posições. Isto pode ser entendido como maior capacidade de adaptação do organismo saudável para a nova condição, o que esta de acordo com o conceito de complexidade fisiológica explorado.

Avaliando as medidas lineares clássicas (Tabela 6.3) em termos de complexidade fisiológica, percebe-se que o SDNN, o RMSSD e o HF (nu) variam entre os subgrupos de maneira similar à SampEn no grupo do *Physionet*, sendo que apenas o LF (nu) varia de maneira similar à *q*SDiff_{max}. No grupo de ratas, o SDNN, o RMSSD e o LF (nu) variam de maneira similar à *q*SDiff_{max} entre os grupos. No grupo do HCRP, observa-se uma variação do LF (nu) entre os protocolos também similar à *q*SDiff_{max}, apresentando valores maiores para *tilt* do que repouso. Além disso, a diferença de LF (nu) entre repouso e *tilt* é ligeiramente maior para o grupo de saudáveis. Todos esses resultados apontam uma possível relação entre a *q*SDiff_{max} e a potência normalizada da banda de baixa frequência LF. Contudo, isto precisa ser melhor investigado.

Para tentar identificar as possíveis relações dos atributos extraídos da qSDiff com a presença de caos, foi realizado um experimento utilizando o mapa logístico. Para cada valor do parâmetro r no intervalo de 3,5 a 4,0, com passo 5×10^{-4} , uma série com 2^{14} pontos do mapa foi gerada e os três atributos calculados. Antes de obter os 2^{14} pontos de cada série, o mapa foi iterado 1000 vezes, a partir da condição inicial r=0,1, sendo estes 1000 pontos desprezados para garantir estabilização. Ao final, obteve-se um gráfico de cada atributo em função de r, mostrado na Figura 6.3.

Para comparação, o expoente de *Lyapunov* (λ) do mapa logístico, que representa a presença ou não e o nível de caos no mapa, também foi calculado e é mostrado na Figura 6.3(d). Para calcular os valores de λ , utilizou-se a Eq. (3.5), no qual $f'(x_i) = r(1-2x_i)$ e fixou-se $N=10^5$ iterações para cada valor de r. O intervalo de r utilizado foi o mesmo para cálculo dos atributos da qSDiff, ou seja, de 3,5 a 4,0, com passo 5×10^{-4} .

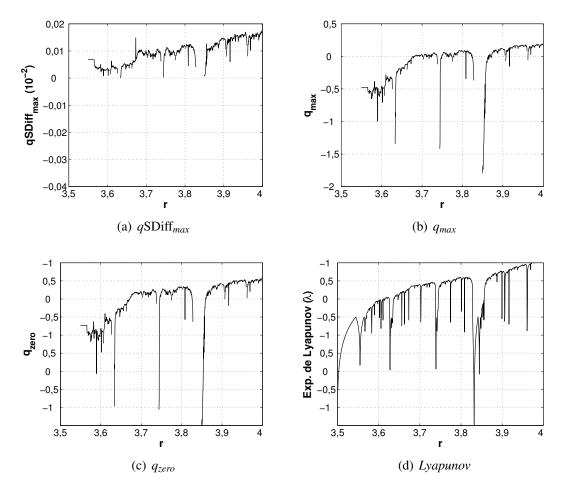


Figura 6.3: Valores de (a) $qSDiff_{max}$, (b) q_{max} e (c) q_{zero} para o mapa logístico em função do parâmetro de controle r no intervalo de 3,5 a 4,0, com passo 5×10^{-4} . Para cada valor de r, uma série do mapa logístico com 2^{14} pontos foi construída e os três atributos calculados. Para comparação, em (d) é mostrado, no mesmo intervalo de r, os valores do expoente de Lyapunov do mapa, calculados utilizando a Eq. (3.5).

Pela Figura 6.3 nota-se algumas semelhanças de comportamento entre o expoente de Lyapunov e os atributos da qSDiff. Nas ilhas de periodicidade, onde o mapa logístico retoma o regime periódico, o expoente de Lyapunov é negativo. Na maioria destes valores de r, a qSDiff apresenta um perfil decrescente, similar ao apresentado pelo mapa logístico

periódico da Figura 6.1(a), não apresentando pico de máximo. Por consequência, não há valores de qSDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero} nestes valores, surgindo buracos (gaps) nas séries de valores desses atributos. Outra característica similar ao expoente de Lyapunov é que os três atributos tendem a crescer com o aumento de r.

Com esses resultados, identificamos que os três atributos extraídos da qSDiff apresentam algumas semelhanças com o expoente de Lyapunov, indicando uma possível relação entre eles e a presença ou não de caos. Apesar disso, a qSDiff $_{max}$ foi a única que apresentou resultados interessantes em relação a complexidade fisiológica, mostrando que os atributos extraem características diferentes nas séries. Ainda assim, como comentado em capítulo anterior, a presença ou não de caos nas séries de VFC ainda gera controvérsias [37].

6.2 *q***MSE**

A extensão da qSampEn para a qMSE se dá de forma similar à extensão da SampEn para a MSE. Nesta última, a MSE consiste de uma curva de entropia em função da escala. Na primeira, como para cada sinal há uma curva de qSampEn, para cada escala também haverá uma curva de qSampEn.

A qMSE pode ser visualizada de duas maneiras. Na primeira, similar à MSE, fixado um valor de q obtém-se uma série de entropia versus escala. Por outro lado, podemos fixar um valor de escala e plotar a entropia em função do parâmetro q.

Um ponto importante a se considerar é que a *q*MSE, assim como a MSE, exige séries com um número grande de pontos. Para análise até escala 20, séries em torno de 20.000 pontos geralmente são utilizadas, de modo que a série na maior escala ainda possua 1000 pontos para cálculo da entropia. Com isso, o grupo de dados do HCRP não se aplica para a *q*MSE e *q*SDiff multiescala.

A Figura 6.5 mostra as curvas qMSE médias do grupo de sinais simulados, plotada em função da escala, para alguns valores de q.

A MSE clássica é obtida para q=1 [Figura 6.4(b)]. Neste caso, as curvas para o ruído branco e ruído 1/f reproduzem os resultados apresentados em [46, 103]. Nota-se que o perfil das curvas qMSE variam mais no intervalo 0 < q1. Para q > 1, o perfil das curvas tende a não variar muito em relação ao caso clássico. De maneira similar, para q < 0 os

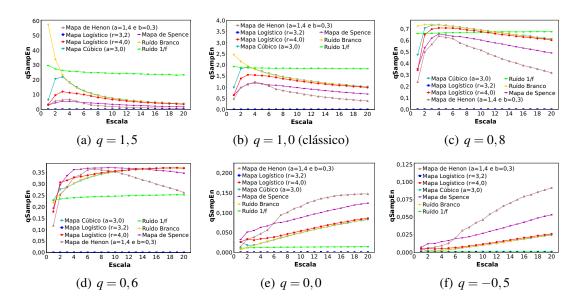


Figura 6.4: Curvas qMSE médias do grupo de sinais simulados, plotadas em função da escala. Valores correspondem à média \pm erro padrão (SE). O erro padrão é obtido pelo desvio padrão (SD) através da fórmula $SE = SD/\sqrt{n}$, sendo n a quantidade de sinais.

perfis tendem a não variar, comparados com q=0. Porém, entre 0 e 1 percebe-se que a maioria das curvas mudam bastante, com exceção do ruído 1/f, que tende a ficar constante com a escala. Todos os outros sinais, que no caso clássico apresentavam queda nos valores de entropia a partir da escala 6, aproximadamente, tendem a apresentar crescimento da entropia com a diminuição de q.

A seguir são apresentadas as curvas qMSE médias das séries de VFC. A Figura 6.5 mostra as curvas do grupo do *Physionet*, plotada em função da escala, para os mesmos valores de q mostrados nos sinais simulados.

O gráfico da Figura 6.5(b) mostra a MSE clássica (q=1), que novamente reproduz os achados em [46, 103]. De maneira similar aos resultados com os sinais simulados, para q>1 e q<0, o perfil das curvas qMSE não variam muito comparados à q=1 e q=0, respectivamente. Contudo, para 0< q<1 percebe-se que o perfil das curvas muda bastante [Figuras 6.5(c), 6.5(d) e 6.5(e)]. No caso clássico, a entropia do grupo FA decresce monotonicamente. Para q=0,6 já é possível notar a inversão deste comportamento, e para q=0 percebe-se que a qMSE dos grupos saudáveis e IC se alternam.

A Figura 6.6 mostra as curvas qMSE para o grupo de dados experimentais (ratas), em função da escala, para os mesmos valores de q utilizados anteriormente.

De maneira análoga ao observado para os outros dois grupos, as curvas qMSE das

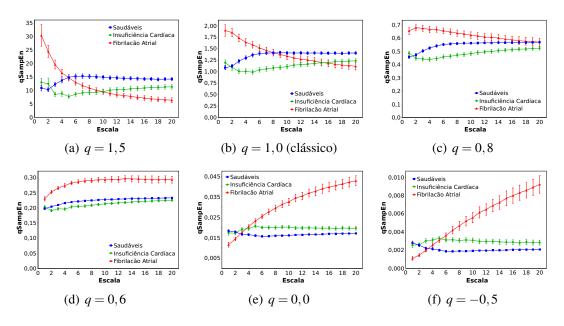


Figura 6.5: Curvas qMSE médias do grupo Physionet, plotadas em função da escala. Valores correspondem à média \pm erro padrão (SE). O erro padrão é obtido pelo desvio padrão (SD) através da fórmula $SE = SD/\sqrt{n}$, sendo n a quantidade de sinais.

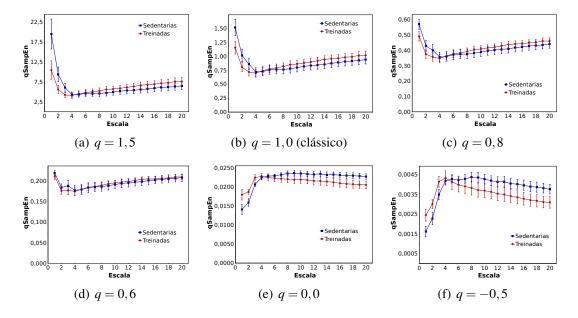


Figura 6.6: Curvas qMSE médias do grupo de dados experimentais (ratas), plotadas em função da escala. Valores correspondem à média \pm erro padrão (SE). O erro padrão é obtido pelo desvio padrão (SD) através da fórmula $SE = SD/\sqrt{n}$, sendo n a quantidade de sinais.

ratas apresentaram as maiores variações para 0 < q < 1. No caso clássico [Figura 6.6(b)], tanto no grupo de sedentárias como no de treinadas, a entropia decresce até a escala 4, a partir do qual começa a crescer. Para q = 0 [Figura 6.6(e)] ocorre o oposto, no qual a

entropia cresce até uma determinada escala, para então começar a decrescer.

No caso clássico, a MSE demonstrou-se ser uma medida capaz de diferenciar regimes complexos em situações onde uma única escala (SampEn) não era capaz. Por exemplo, a Figura 6.5(b) mostra que a entropia do grupo FA diminui com a escala, ao passo que os outros dois aumentam com esta. Sob o prisma da complexidade fisiológica, o perfil das curvas MSE identifica o grupo FA como o menos complexo, dado que a entropia diminui ao longo das escalas, sendo menor do que a dos outros dois grupos. Isso aponta para uma perda de correlações de longo alcance e estruturas fractais na FA em escalas maiores.

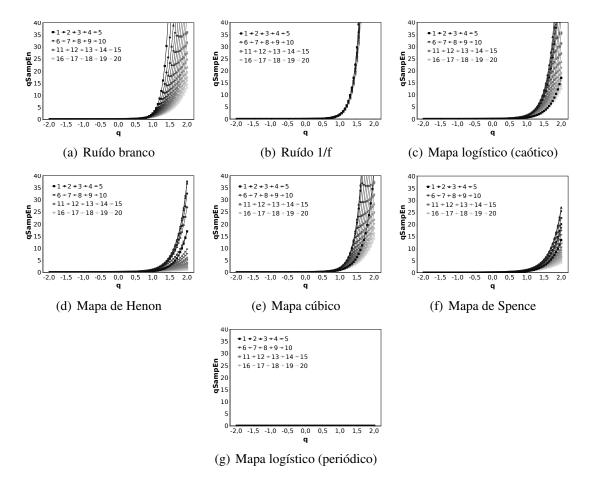


Figura 6.7: Curvas qMSE médias do grupo de sinais simulados, plotadas em função do parâmetro q. Cada curva representa uma escala (1-20). Valores correspondem à média \pm erro padrão (SE). O erro padrão é obtido pelo desvio padrão (SD) através da fórmula $SE = SD/\sqrt{n}$, sendo n a quantidade de sinais.

Os resultados com dados experimentais confirmam o poder da MSE, considerando

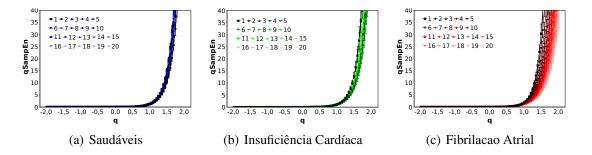


Figura 6.8: Curvas qMSE médias do grupo Physionet, plotadas em função do parâmetro q. Cada curva representa uma escala (1-20). Valores correspondem à média \pm erro padrão (SE). O erro padrão é obtido pelo desvio padrão (SD) através da fórmula $SE = SD/\sqrt{n}$, sendo n a quantidade de sinais.

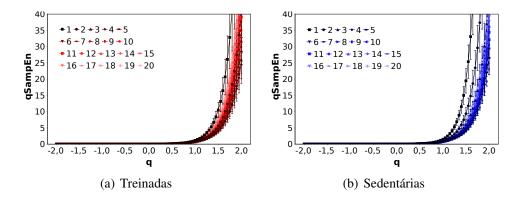


Figura 6.9: Curvas qMSE médias do grupo de dados experimentais (ratas), plotadas em função do parâmetro q. Cada curva representa uma escala (1-20). Valores correspondem à média \pm erro padrão (SE). O erro padrão é obtido pelo desvio padrão (SD) através da fórmula $SE = SD/\sqrt{n}$, sendo n a quantidade de sinais.

o grupo de treinadas mais complexo do que o de sedentárias. A Figura 6.6(c) mostra que em escala 1, a entropia do grupo de sedentárias é maior do que o de treinadas. Contudo, com o aumento da escala, o grupo de treinadas passa a ter valor de entropia ligeiramente maior.

Outra forma de visualizar a *q*MSE é plotar os valores de entropia em função de *q*. Neste caso, a cada escala haverá uma série de valores de entropia. As Figuras 6.7, 6.8 e 6.9 mostram a *q*MSE em função do parâmetro entrópico para todas as escalas (1-20), dos grupos de sinais simulados, *Physionet* e ratas, respectivamente.

As curvas qMSE apresentadas aqui mostram que o parâmetro q altera os valores de entropia nas diferentes escalas, alterando os perfis das curvas. Isso é mais facilmente observado pelos gráficos da qMSE em função da escala, que nos permite comparar a

qMSE com a abordagem clássica. Contudo, as alterações observadas não demonstram vantagem em relação a MSE, no contexto de avaliação da complexidade fisiológica. A seguir serão mostrados os resultados utilizando a qSDiff multiescala.

6.3 *q*SDiff multiescala

Como descrito no Capítulo 5, a qSDiff multiescala consiste do cálculo da qSDiff para as diferentes escalas de um sinal. Contudo, as séries substitutas nas diferentes escalas podem ser calculadas de duas formas, como ilustrado na Figura 5.5. Combinando essas duas abordagens para geração das séries substitutas com a variação ou não do parâmetro r da qMSE, obtêm-se quatro abordagens diferentes para o cálculo da qSDiff multiescala. Para facilitar a visualização dos resultados, nomeamos cada uma como descrito a seguir.

- **Tipo 1.** Neste tipo, as séries substitutas escalonadas são séries *coarse-grained* da gerada sob o sinal original [Figura 5.5(a)]. O parâmetro *r* neste caso é mantido fixo para todas as escalas (proposta original).
- **Tipo 2.** Neste tipo, as séries substitutas são iguais às do Tipo 1 [Figura 5.5(a)]. Contudo, o parâmetro *r* é variado ao longo das escalas, sempre como uma porcentagem do desvio padrão da série escalonada (15%).
- **Tipo 3.** Neste tipo, as séries substitutas escalonadas são geradas a partir das séries escalonadas do sinal original [Figura 5.5(b)]. O parâmetro *r* neste caso é mantido fixo para todas as escalas (proposta original).
- **Tipo 4.** Neste tipo, as séries substitutas são iguais às do Tipo 3 [Figura 5.5(b)] e o parâmetro *r* é variado ao longo das escalas, sempre como uma porcentagem do desvio padrão da série escalonada (15%).

Assim como a qMSE, a qSDiff multiescala também pode ser visualizada em função da escala ou do parâmetro q. A seguir serão mostrados os gráficos em função da escala.

6.3.1 *q*SDiff multiescala *versus* escala

Para ilustrar as curvas qSDiff multiescala em função da escala, foram escolhidos os valores de q = 1,5; q = 1,0; q = 0,5; q = 0,0; e q = -0,5. As figuras a seguir mostram

as curvas geradas utilizando as abordagens tipo 1 (Fig. 6.10), tipo 2 (Fig. 6.11), tipo 3 (Fig. 6.12) e tipo 4 (Fig. 6.13).

Pelas figuras podemos perceber que, similarmente à qMSE, o intervalo 0 < q < 1 é onde ocorrem as maiores variações no perfil da qSDiff multiescala. Isso acontece para todos os tipos de abordagens (1 a 4).

Analisando sob o prisma da complexidade fisiológica, no tipo 1 temos para q=1,0 e q=1,5 um comportamento similar aos da MSE. Para estes valores, as séries consideradas de maior complexidade tende a a possui maiores valores de qSDiff com o aumento da escala [Figuras 6.10(b), 6.10(c), 6.10(e) e 6.10(f)]. Para os tipos 2, 3 e 4, um comportamento parecido ocorre para q=0,5 [Figuras 6.11(h), 6.11(i), 6.12(h), 6.12(i), 6.13(h) e 6.13(i)].

Destacamos aqui os resultados com as séries de VFC para q=0,5 no tipo 3. No grupo do *Physionet* [Figura 6.12(h)], nota-se uma queda na qSDiff do grupo FA ao longo das escalas e os maiores valores de qSDiff para o grupo de saudáveis, em todas as escalas. Além disso, percebe-se que nas primeiras escalas ocorre uma melhor distinção entre os grupos de saudáveis e IC. Considerando estes resultados, poderíamos pensar na hipótese de que na IC ocorre maior degradação nos mecanismos de baixa escala, de curto período, ao passo que na FA o prejuízo se estende para as escalas maiores.

A queda de entropia no grupo FA e uma maior separação entre os grupos saudáveis e IC nas primeiras escalas também é observado na MSE clássica, o que reforça as hipóteses citadas no parágrafo anterior. Contudo, no caso da qSDiff multiescala, o grupo FA apresenta os menores valores de qSDiff desde a primeira escala, assim como o grupo de saudáveis apresenta os maiores, fato que não acontece com a MSE (q = 1).

No caso das ratas [Figura 6.11(i)], não são observadas diferenças entre os padrões das curvas ao longo da escala, apenas valores de *q*SDiff maiores para o grupo de treinadas. Esses resultados são coerentes se considerarmos que não há diferenças fisiopatológicas entre elas (curvas semelhantes). Contudo, o nível de complexidade fisiológica do grupo de treinadas é maior do que o de sedentárias (valores diferentes).

Para os sinais simulados, observa-se que nos tipos 3 e 4 a qSDiff do mapa logístico com regime periódico (r=3,2) oscila entre dois valores ao longo da escala. No tipo 3 essa oscilação cessa na escala 14, e no tipo 4 se mantém até a escala máxima. Os tipos 3 e 4 utilizam a segunda abordagem de geração de séries substitutas, no qual essas séries são

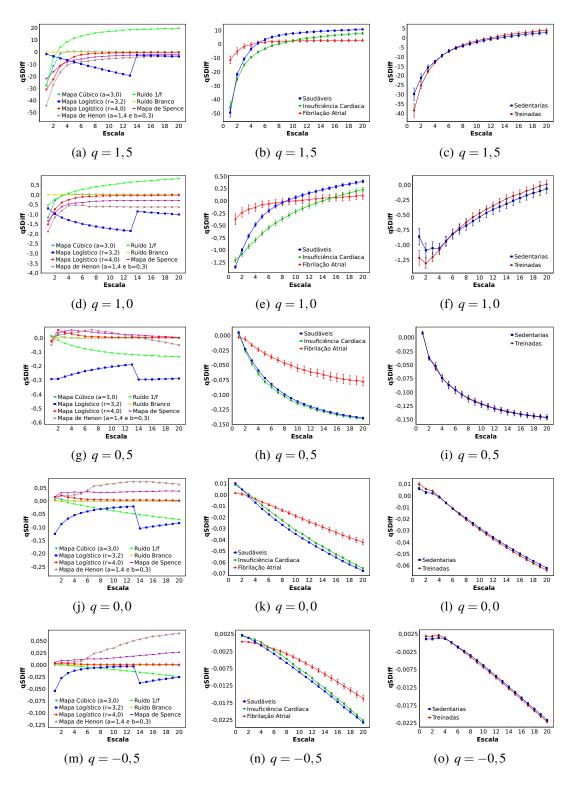


Figura 6.10: Exemplos de curvas qSDiff multiescala do **tipo 1**, para o grupo de sinais simulados (primeira coluna), Physionet (segunda coluna) e ratas (terceira coluna). Valores equivalem à média de cada grupo \pm erro padrão.

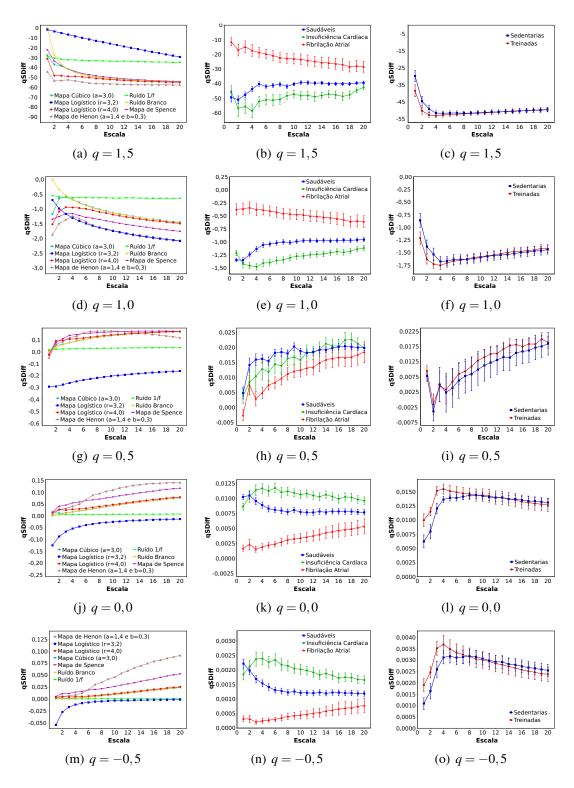


Figura 6.11: Exemplos de curvas qSDiff multiescala do **tipo 2**, para o grupo de sinais simulados (primeira coluna), Physionet (segunda coluna) e ratas (terceira coluna). Valores equivalem à média de cada grupo \pm erro padrão.

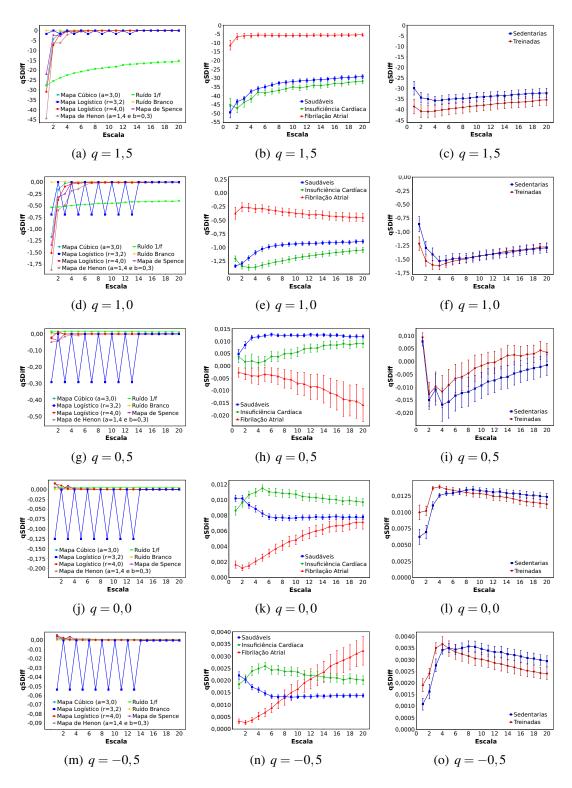


Figura 6.12: Exemplos de curvas qSDiff multiescala do **tipo 3**, para o grupo de sinais simulados (primeira coluna), Physionet (segunda coluna) e ratas (terceira coluna). Valores equivalem à média de cada grupo \pm erro padrão.

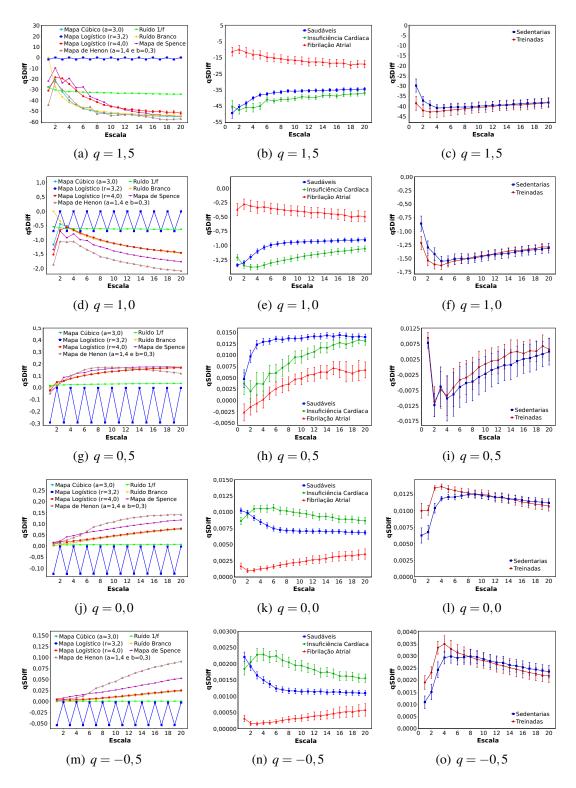


Figura 6.13: Exemplos de curvas qSDiff multiescala do **tipo 4**, para o grupo de sinais simulados (primeira coluna), Physionet (segunda coluna) e ratas (terceira coluna). Valores equivalem à média de cada grupo \pm erro padrão.

obtidas a partir da série original escalonada. Como a série original trata-se de um sinal com período 2, as séries escalonadas em escalas pares serão sempre séries de valores constantes. Nestes casos, as séries substitutas serão idênticas à original, fazendo com que a *q*SDiff nas escalas pares sejam zero.

O fato da qSDiff do mapa logístico periódico oscilar apenas até a escala 14 no tipo 3 está relacionado ao parâmetro r da qMSE. No tipo 3, esse parâmetro é mantido fixo para todas as escalas, ou seja, é sempre 15% do desvio padrão do sinal original. As séries escalonadas consistem de médias janeladas do sinal, de maneira que as escalas maiores são suavizações dos valores da escala original. No caso do mapa logístico periódico, a partir da escala 14 deve ocorrer que os valores das séries escalonadas estão tão suavizados que todos eles estão dentro da tolerância r dos outros pontos, de maneira que são considerados iguais, como se a série fosse composta por apenas um valor (o que ocorria apenas em escalas pares). Com isso, a qSDiff torna-se zero para todas as escalas iguais ou maiores que 14. Isso também explica a transição da qSDiff do mesmo sinal observada no tipo 1 (Figura 6.10).

Uma característica interessante é que o ruído 1/f apresentou, na maioria dos casos, valores de qSDiff ao longo da escala bem próximos aos obtidos nas séries de VFC. Isso reforça a característica de fractalidade muitas vezes associada às séries de VFC [3]. Outra característica interessante observada é que nos casos onde o parâmetro r era variável (tipos 2 e 4), as curvas qSDiff do ruído branco não eram zero para todas as escalas. Como o ruído branco e suas séries substitutas são iguais em essência, espera-se valores de qSDiff próximos de zero para todas as escalas. Isso ocorre apenas para os tipos 1 e 3, onde a abordagem original foi mantida (r fixo para todas as escalas).

A seguir são mostrados os gráficos da qSDiff multiescala em função do parâmetro entrópico (q).

6.3.2 *q*SDiff multiescala *versus q*

As curvas qSDiff (escala única) apresentadas no começo dos resultados mostram a contribuição do parâmetro q para a medida de diferença de entropia entre um sinal e suas séries substitutas. Nos gráficos de qSDiff multiescala $versus\ q$ a ideia é a mesma, com a diferença de que para cada escala haverá uma série qSDiff.

As Figuras 6.14, 6.15, 6.16 e 6.17 mostram os gráficos para as abordagens tipo 1,

2, 3 e 4, respectivamente.

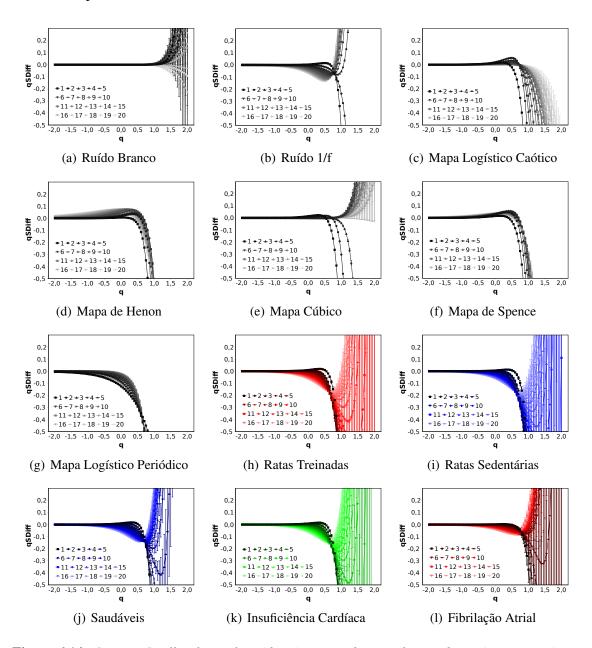


Figura 6.14: Curvas qSDiff multiescala médias \pm erro padrão em função do parâmetro entrópico (q) para a abordagem do **tipo 1**. Cada gráfico representa as curvas qSDiff em escala de 1 a 20.

Na abordagem tipo 1 (Figura 6.14), percebe-se que todas as curvas qSDiff de VFC apresentam um comportamento similar. Com o crescimento da escala, o pico da qSDiff (qSDiff $_{max}$) tende a diminuir até que a qSDiff inverte seu comportamento, passando a apresentar um vale no lugar de um pico. Nota-se ainda que para $q \approx 0,7$, as séries qSDiff se cruzam, indicando que neste tipo de abordagem, essa região de q apresenta uma carac-

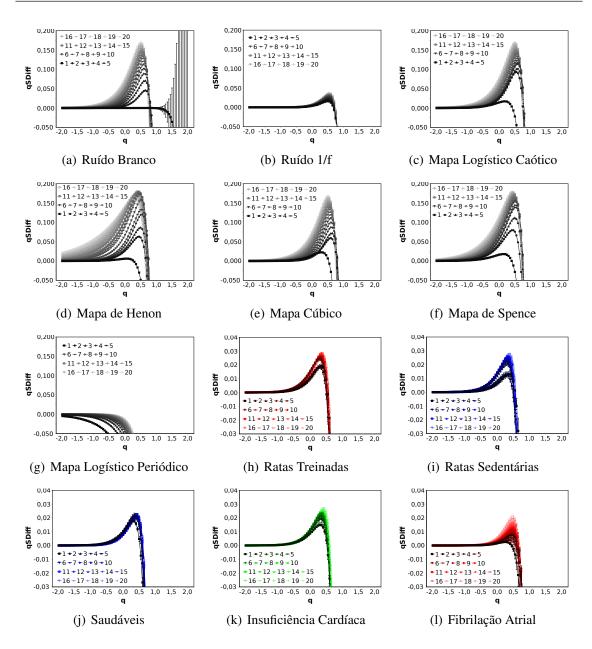


Figura 6.15: Curvas qSDiff multiescala médias \pm erro padrão em função do parâmetro entrópico (q) para a abordagem do **tipo 2**. Cada gráfico representa as curvas qSDiff em escala de 1 a 20.

terística de invariância à escala.

No caso dos sinais simulados, as mesmas características observadas para as séries de VFC também são observadas para o ruído 1/f. O mapa logístico caótico, mapa de Henon e mapa de Spence apresentaram apenas curvas de um perfil, com pico de máximo. No primeiro, a maioria das escalas cruzam na região em $q \approx 0,7$, no segundo em $q \approx 1,1$ e no último em $q \approx 0,1$. No mapa cúbico e no ruído branco não há uma região característica

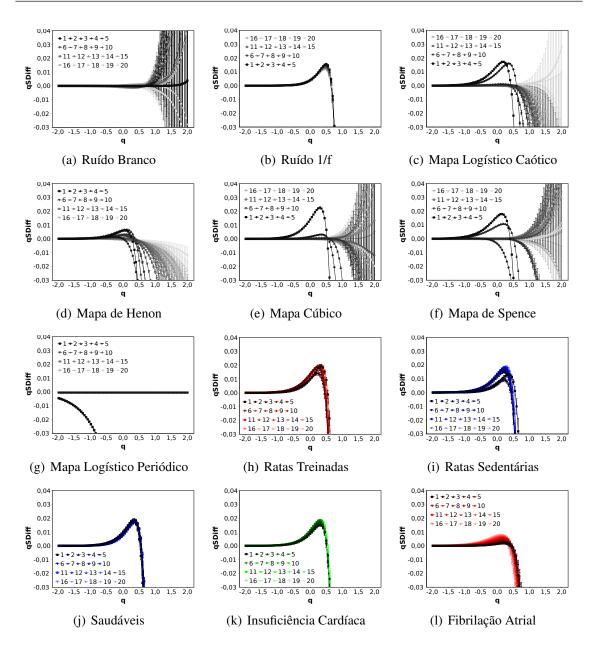


Figura 6.16: Curvas qSDiff multiescala médias \pm erro padrão em função do parâmetro entrópico (q) para a abordagem do **tipo 3**. Cada gráfico representa as curvas qSDiff em escala de 1 a 20.

para o cruzamento das curvas qSDiff. Além disso, no ruído branco os picos (e vales) são bem menores que nos outros sinais. No caso do mapa logístico periódico, todas as curvas qSDiff tem o mesmo comportamento já apresentado para escala 1, decrescendo sempre e não apresentando pico de máximo. Além disso, as curvas tendem a se cruzar em $q \approx 0.7$, o que não é possível ver pela Figura 6.14(g).

Na abordagem tipo 2 (Figura 6.15), todos os grupos passam a apresentar qSDiff

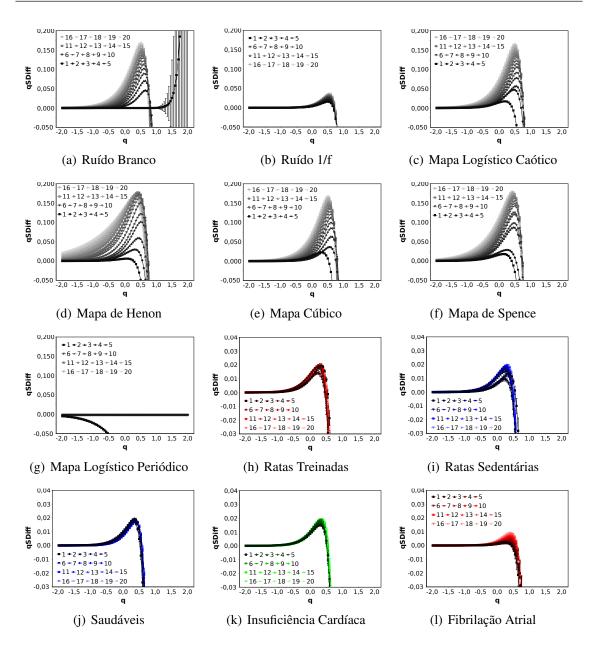


Figura 6.17: Curvas qSDiff multiescala médias \pm erro padrão em função do parâmetro entrópico (q) para a abordagem do **tipo 4**. Cada gráfico representa as curvas qSDiff em escala de 1 a 20.

com o mesmo perfil da escala 1, com exceção do mapa logístico periódico, que continua não apresentando pico de máximo. No geral, observa-se uma tendência de crescimento da qSDiff $_{max}$ com o aumento da escala.

No tipo 3 (Figura 6.16), nota-se que os grupos de sinais de VFC e o ruído 1/f apresentam todas as curvas qSDiff com o perfil similar ao da primeira escala (com pico de máximo). O mapa de Henon também só apresentou curvas qSDiff deste tipo, contudo a

amplitude a posição dos picos é bastante variável para este mapa, o que não acontece para os sinais de VFC e para o ruído 1/f. Uma característica interessante que pode ser visualizada nestes gráficos é que o mapa logístico periódico possui curvas *q*SDiff constantes para várias escalas, com valores muito próximos de zero.

Finalmente, no tipo 4 (Figura 6.17) observa-se um perfil das curvas qSDiff muito próximo aos observados no tipo 2. A grande diferença é, talvez, a presença de algumas curvas qSDiff constantes para o mapa logístico periódico, o que foi observado também no tipo 3.

Apesar das características interessantes observadas nas curvas qSDiff em função do parâmetro q, a interpretação destes resultados no contexto de complexidade fisiológica é ainda um pouco difícil. Da mesma forma como foram definidos três atributos a partir da qSDiff (qSDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero}), os mesmos atributos foram extraídos das séries qSDiff multiescala. Isso nos permite avaliar a variação destes atributos em função da escala, buscando identificar se algum deles, em alguma das quatro abordagens, é consistente com o conceito de complexidade fisiológica em múltiplas escalas.

6.4 q**SDiff**_{max}, q_{max} e q_{zero} multiescala

As curvas de qSDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero} para a abordagem do tipo 1 são mostradas na Figura 6.18.

Os valores mostrados na figura correspondem ao valor média de cada atributo, obtido pela qSDiff de cada sinal. Como comentado no início deste capítulo, esses valores diferem dos observados nas curvas médias. No caso do mapa logístico periódico, vimos pela Figura 6.14(g) que sua qSDiff média não apresenta pico no intervalo analisado para nenhuma escala, o que faz com que ela não possua qSDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero} . Porém, observando os valores médios na Figura 6.18, percebe-se que nas escalas 9, 11 e 13 o mapa logístico periódico apresentou valores nos três atributos. Na verdade, isso acontece para apenas uma dentre as vinte simulações e apenas nestas três escalas.

No caso do ruído 1/f, nota-se pela figura que não há valores dos atributos para escala 2. Isso significa que nesta escala, nenhuma série apresentou pico (ou vale) no qual pudessem ser extraídos os três atributos. Para todos os outros sinais, pelo menos um indivíduo (ou uma simulação) apresentou valores para os atributos. Os valores mostrados na

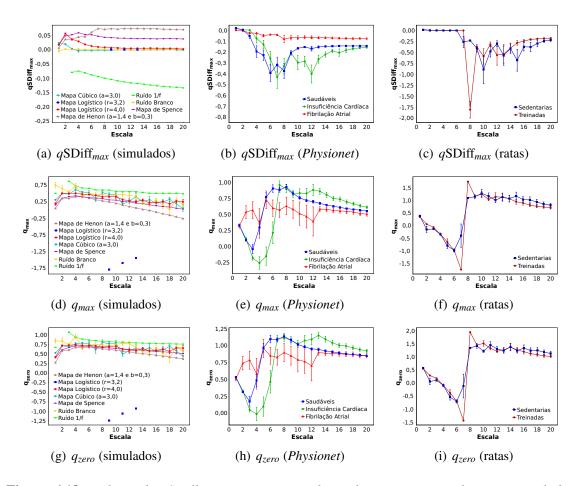


Figura 6.18: Valores de $qSDiff_{max}$, q_{max} e q_{zero} multiescala para o grupo de sinais simulados (primeira coluna), Physionet (segunda coluna) e ratas (terceira coluna), utilizando a abordagem tipo 1. Valores equivalem à média do grupo \pm erro padrão.

Figura 6.18 correspondem à média \pm erro padrão de cada atributo, considerando apenas os sinais nos quais foi detectado um pico (ou vale) no intervalo avaliado.

No cálculo das médias, o número mínimo de séries utilizadas foi 39 no grupo de saudáveis (escala 5), 20 no IC (escala 7), 8 no FA (escala 2), 1 nos grupos de ratas treinadas e sedentárias (escala 8), 17 no mapa logístico caótico (escala 15), 16 no ruído branco (escala 5) e 14 no mapa cúbico (escala 10). Todas as simulações do mapa de Henon e de Spence apresentaram os três atributos.

Analisando os valores de qSDiff_{max}, percebemos que seu valor médio é negativo na maioria das escalas para os sinais de VFC e também para o ruído 1/f. Valores negativos de qSDiff_{max} indicam um vale ao invés de pico. Com as curvas qSDiff médias do tipo 1 (Figura 6.14) foi possível perceber que com o aumento da escala o perfil da qSDiff

tendia a inverter. Isso foi confirmado de maneira mais detalhada com as curvas qSDiff_{max} multiescala do mesmo tipo (Figura 6.18).

Nota-se ainda que o perfil das curvas de q_{max} e q_{zero} são muito próximos para todos os grupos, embora não sejam idênticos.

A Figura 6.19 mostra os gráficos dos três atributos para a abordagem do tipo 2.

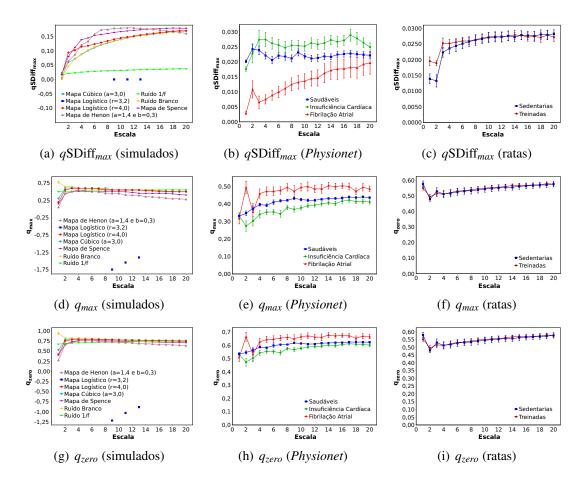


Figura 6.19: Valores de $qSDiff_{max}$, q_{max} e q_{zero} multiescala para o grupo de sinais simulados (primeira coluna), Physionet (segunda coluna) e ratas (terceira coluna), utilizando a abordagem tipo 2. Valores equivalem à média do grupo \pm erro padrão.

Nos resultados com o tipo 2 de qSDiff multiescala, praticamente todos os indivíduos e simulações possuem os três atributos, com exceção do mapa logístico periódico, que apresentou os mesmos resultados observados no tipo 1. Nos sinais simulados, apenas uma simulação do ruído branco, em escala 1, não possuía os atributos. No grupo de saudáveis (*Physionet*), apenas um sinal, em escala 3, não possuía os atributos. No grupo de IC, cinco escalas apresentaram um sinal sem possuir os atributos e apenas uma escala

onde dois sinais não possuía os atributos. No grupo FA, três escalas também apresentaram um sinal sem valor para os atributos. No grupo de ratas, todos os sinais possuíam atributos para todas as escalas.

Analisando o perfil das curvas, nota-se uma grande diferença entre as curvas do tipo 1 e tipo 2. No tipo 1, os valores oscilam mais, com erro padrão grande. No tipo 2, as curvas apresentam menos transições e menores erros.

Uma característica interessante é que, da mesma forma como observado para a qMSE com q < 1 (Figura 6.4) e para a qSDiff multiescala tipo 2 e 4 (também com q < 1) (Figuras 6.11 e 6.13), a qSDiff_{max} do ruído branco tende a aumentar com a escala no tipo 2. Contudo, uma medida de complexidade fisiológica consistente deve apresentar valores próximos de zero para esse sinal, devido à sua essência.

A Figura 6.20 mostra os resultados dos três atributos utilizando a abordagem tipo 3.

Na abordagem do tipo 3, todos os sinais de VFC possuíam os atributos, para todas as escalas. Dos sinais simulados, o único que apresentou valores dos atributos para todas as simulações foi o ruído 1/f. O mapa logístico periódico, desta vez, apresentou apenas uma série, em escala 4, no qual era possível extrair os três atributos. Em todos os outros, o número de simulações que possuíam os três atributos variou, de uma escala para outra, entre 6 e 20 sinais.

Os resultados com o tipo 3 parecem ser os mais interessantes. Em primeiro lugar, percebemos que a qSDiff $_{max}$ do ruído branco flutua em torno de zero e no ruído 1/f ela tende a ser constante e positiva. Estes resultados parecem consistentes com uma medida de complexidade fisiológica, uma vez que o ruído 1/f tem características fractais e o ruído branco seria um dos extremos caracterizados como não complexo. Para os mapas caóticos, a qSDiff $_{max}$ é inicialmente alta, decrescendo para próximo de zero com o aumento da escala. Isso indica uma possível diminuição da complexidade em escalas maiores nestes mapas.

Em segundo lugar, no conjunto de ratas, a $qSDiff_{max}$ é maior para o grupo de treinadas do que sedentárias, o que é consistente para uma medida de complexidade fisiológica. No grupo do Physionet, o grupo de FA possui os menores valores de $qSDiff_{max}$ para todas as escalas. Já o grupo de saudáveis possui o maior valor para escalas 1, 2 e 3, a partir da qual o grupo de IC passa a ter os maiores valores, ainda que próximos aos do

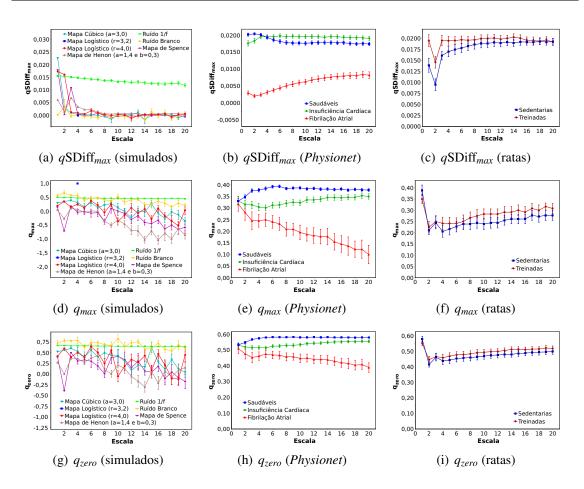


Figura 6.20: Valores de $qSDiff_{max}$, q_{max} e q_{zero} multiescala para o grupo de sinais simulados (primeira coluna), Physionet (segunda coluna) e ratas (terceira coluna), utilizando a abordagem tipo 3. Valores equivalem à média do grupo \pm erro padrão.

grupo de saudáveis.

Uma outra característica muito interessante está relacionada aos atributos q_{max} e q_{zero} . Analisando apenas uma escala, como foi feito no início deste capítulo, nenhum dos dois atributos é capaz de diferenciar os grupos de sinais em nenhum dos conjuntos de dados avaliados. Contudo, com uma análise multiescala, revelou-se que esses atributos assumem comportamentos diferentes da qSDiff $_{max}$ com o crescimento da escala, consistentes também como uma medida de complexidade fisiológica. Nos dois atributos o grupo de saudáveis possui os maiores valores, há uma queda no grupo FA com a escala, e novamente, as maiores diferenças entre saudáveis e IC estão nas escalas menores.

A Figura 6.21 mostra os mesmos atributos para a abordagem do tipo 4.

Na abordagem tipo 4, todos os grupos de sinais, exceto o mapa logístico periódico

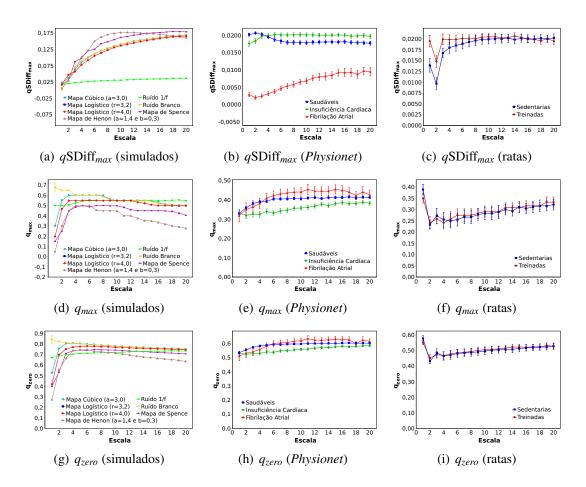


Figura 6.21: Valores de $qSDiff_{max}$, q_{max} e q_{zero} multiescala para o grupo de sinais simulados (primeira coluna), Physionet (segunda coluna) e ratas (terceira coluna), utilizando a abordagem tipo 4. Valores equivalem à média do grupo \pm erro padrão.

e o ruído branco, possuíam os atributos para todos os indivíduos (ou simulações). No mapa logístico periódico, nenhuma simulação, em nenhuma escala, possuía os atributos. No ruído branco, apenas uma simulação, em escala 1, não possuía os atributos.

Comparando os resultados da qSDiff $_{max}$ tipo 3 e 4, percebe-se um fato muito interessante. Para os sinais de VFC, os resultados são praticamente idênticos. Contudo, para os sinais simulados, as curvas de qSDiff $_{max}$ multiescala mudam consideravelmente de um tipo para o outro. Outro fato interessante é que as curvas de q_{max} e q_{zero} também são bem diferentes nos tipos 3 e 4. No grupo do Physionet, por exemplo, no tipo 3 tanto q_{max} e q_{zero} apresentam maiores valores para o grupo de saudáveis, sendo ainda decrescente para o grupo de FA. Já no tipo 4, tanto q_{max} como q_{zero} são crescentes para os três grupos, apresentando os maiores valores para o grupo FA na maioria das escalas.

Analisando o comportamento de qSDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero} nas quatro abordagens, identificamos o tipo 3 como a mais consistente com o conceito de complexidade fisiológica. Isso também havia sido observado nos resultados com a qSDiff multiescala. Nas abordagens tipo 2 e 4, nota-se que a qSDiff $_{max}$ do ruído branco cresce com a escala, além de outras inconsistências. Isso reforça o fato de que a formulação original da entropia multiescala (r fixo para todas as escalas) parece ser mesmo mais adequada, como colocado pelos próprios autores quando questionados sobre isso [117].

Além disso, o processo de geração das séries substitutas nos tipos 3 e 4 [Figura 5.5(b)] parece mais coerente com a ideia de calcular a diferença entrópica entre uma dinâmica e sua versão descorrelacionada. O escalonamento de séries substitutas aparenta não ser uma boa representação da dinâmica descorrelacionada do sinal naquela escala. Como trata-se de medir a diferença entre dinâmicas, é mais coerente gerar séries substitutas a partir do sinal escalonado.

Com isso, utilizando a abordagem tipo 3, verificou-se o poder de discriminação dos grupos de VFC através dos três atributos, para todas as escalas. A Figura 6.22 reproduz os gráficos dos três atributos para os grupos do *Physionet* e das ratas, indicando em quais escalas e entre quais grupos foram encontradas diferenças significativas (p < 0.05).

No grupo de ratas, foram encontrada diferença significativa apenas para a qSDiff_{max}, nas escalas 1, 2 e 3. O pequeno número de amostras deste grupo (15 sinais) talvez seja uma limitação para os resultados.

No grupo do *Physionet*, nota-se que a *q*SDiff_{max}, que em escala única havia demonstrado grande potencial como medida de complexidade fisiológica, para uma análise multiescala passa a associar maiores valores de *q*SDiff_{max} ao grupo de IC. Contudo, em algumas escalas não foi possível diferenciar este grupo dos saudáveis. Por outro lado, observa-se diferenças significativas entre os grupos saudáveis e FA e também entre IC e FA, para todas as escalas avaliadas.

Para q_{max} e q_{zero} , percebe-se um grande potencial de distinção dos grupos do *Physionet* para escalas maiores que 6. Nestas escalas, com exceção da escala 19 para q_{max} , os três grupos possuem valores de q_{max} ou q_{zero} diferentes entre si. Além disso, ambos são consistente como medida de complexidade fisiológica, associando valores saudáveis, IC e FA em ordem crescente.

Os resultados mostram que a $qSDiff_{max}$ aparenta ser uma boa medida de com-

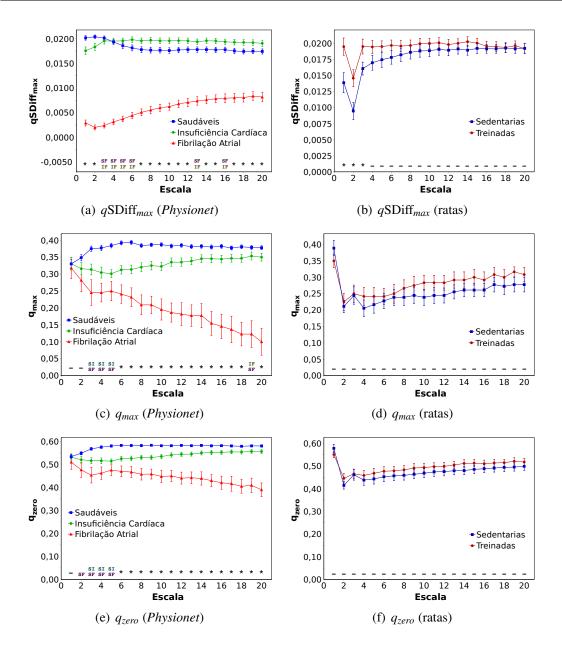


Figura 6.22: Reprodução dos valores de qSDiff_{max}, q_{max} e q_{zero} multiescala para os grupos do Physionet (primeira coluna) e ratas (segunda coluna), utilizando a abordagem **tipo 3**. Em cada escala, SI indica diferenças significativas entre o grupo saudáveis e insuficiência cardíaca, SF entre saudáveis e fibrilação atrial e IF entre insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Diferenças significativas para as três combinações foram representadas por '*' e ausência de diferenças significativas foram representadas por '-'.

plexidade fisiológica em baixas escalas (1 e 2). Por outro lado, q_{max} e q_{zero} apresentaram resultados satisfatórios apenas em escalas maiores. A melhor distinção entre os grupos saudáveis e IC ocorre para q_{max} e q_{zero} na escala em torno de 5. Isso nos leva a crer

que esses atributos são complementares, no qual uma análise combinada destes pode revelar estruturas diferentes que ajudem na caracterização dos sinais. Essas características também são observadas no grupo de ratas, contudo não foram detectadas diferenças significativas para q_{max} e q_{zero} .

A análise destes três atributos é uma tentativa de extrair características representativas da qSDiff, que possivelmente estão relacionadas com o grau de complexidade dos sinais. Percebe-se que quase todos os valores do atributo q_{zero} e q_{max} , e por consequência também qSDiff $_{max}$, ocorrem no intervalo 0 < q < 1, indicando esta região como provavelmente a de maior interesse na qSampEn e qSDiff.

Sabemos que na entropia de Tsallis, para q < 1 ocorre uma amplificação, uma espécie de privilégio aos eventos mais raros, devido à potência de q nas probabilidades. O mesmo pode ser pensado para a qSampEn, que utiliza a função q-logaritmo [Eq. (3.14)]. Apesar da potência nesta função ser 1-q, para 0 < q < 1 a transformação leva no mesmo intervalo. No caso da qSampEn, o parâmetro do q-logaritmo consiste da probabilidade média de ocorrência de padrões de tamanho m e m+1.

O significado prático do parâmetro q, no contexto deste projeto, é difícil de ser identificado. Contudo, uma possível explicação dos picos de máximo na qSDiff seria que naquele valor específico de q, as probabilidades raras (o pico ocorre para q < 1) mais importantes do sinal, quando comparadas aos eventos aleatórios das séries substitutas, são maximizadas. Porém esta é apenas uma hipótese, que ainda precisa ser melhor explorada.

6.4.1 Correlação entre q_{max} e q_{zero}

Os resultados dos três atributos multiescala mostraram que o perfil das curvas dos atributos q_{max} e q_{zero} são muito próximos (ver Figura 6.22, por exemplo). Para verificar se existe uma correlação entre esses atributos, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Para cada sinal dos grupos de VFC, a correlação de Pearson (ρ) entre q_{max} e q_{zero} multiescala foi calculada, utilizando a abordagem tipo 3, que é a de maior interesse. Ao final, o coeficiente médio de cada grupo foi calculado.

No grupo do *Physionet* obteve-se $\rho=0.844\pm0.177$ para saudáveis, $\rho=0.943\pm0.038$ para IC e $\rho=0.890\pm0.154$ para FA. No grupo de ratas obteve-se $\rho=0.930\pm0.029$ para ratas sedentárias e $\rho=0.907\pm0.044$ para treinadas. Os valores correspondem à média \pm desvio padrão. Como em geral considera-se uma forte

correlação direta (mesmo sentido) para $\rho > 0,7$, podemos dizer que há realmente uma forte correlação entre essas duas variáveis.

A Figura 6.23 mostra os gráficos de q_{max} versus q_{zero} médios de cada escala, para os grupos de sinais de VFC. Importante ressaltar que os coeficientes médios de correlação calculados anteriormente diferem do valor calculado sobre as curvas médias de q_{max} e q_{zero} . Utilizando as curvas médias, os coeficientes de correlação são maiores que 0,96 para todos os grupos. Contudo, acreditamos que os valores médios do coeficiente (ρ) , obtidos pela correlação a cada sinal, refletem mais fielmente a correlação entre os atributos.

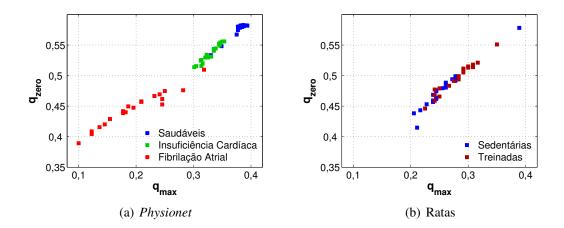


Figura 6.23: Valores médios de q_{max} versus q_{zero} de cada grupo para as 20 escalas avaliadas. A tendência linear indica uma forte correlação entre a média dos dois atributos.

Como em todas as análises foi utilizado o mesmo intervalo em q (de -2 a 2 com passo 0,05), os valores de q_{max} estão limitados a resolução de 0,05. Mesmo o atributo q_{zero} , que é calculado através de regressão linear entre os valores da qSDiff logo antes e logo depois o cruzamento do eixo de q, também é afetado pela resolução. Mesmo assim, percebe-se que há uma forte correlação entre esses dois atributos. Contudo, como não houve uma correlação perfeita ($\rho = 1$), não podemos afirmar que eles são equivalentes, a ponto de se poder descartar um dos dois.

CAPÍTULO 7

CONCLUSÕES

Os resultados mostraram que a qSampEn onde $q < q_{zero}$ é maior para os sinais originais de VFC do que para suas séries substitutas. Isso mostra que a introdução do parâmetro q amplia a capacidade de avaliação da SampEn.

A partir da qSampEn definimos a qSDiff, que mede a diferença de entropia entre a dinâmica original e descorrelacionada. As curvas qSDiff apresentaram perfis interessantes, dos quais foram extraídos os atributos qSDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero} . Destes três atributos, a qSDiff $_{max}$ mostrou-se bem consistente como uma medida de complexidade fisiológica.

Uma possível correlação entre a qSDiff $_{max}$ e a potência LF (nu) foi notada, mas que precisa ser melhor investigada. Os três atributos também apresentaram semelhanças com o expoente de Lyapunov do mapa logístico, apontando uma possível relação entre esses atributos com a presença de caos. Contudo, isso também precisa ser melhor investigado.

Os resultados com a qMSE, definida a partir da qSampEn, não indicaram nenhuma vantagem em relação à MSE clássica no contexto de complexidade fisiológica. Contudo, a extensão da qSDiff para uma análise multiescala apresentou resultados que podem contribuir bastante na análise da VFC.

Dos quatro tipos de qSDiff multiescala avaliados, o tipo 3 demonstrou ser o mais consistente. Neste tipo, as séries substitutas são geradas por embaralhamento da série original escalonada, o que é mais coerente, comparado com o outro método, para uma série que representará a perda de correlações temporais (Figura 5.5). Além disso, no tipo 3 o parâmetro r é mantido fixo, seguindo a formulação clássica da MSE. Os resultados mostraram que quando o parâmetro r é variável, a qSDiff do ruído branco é crescente

7 - Conclusões 91

com a escala, o que não era de se esperar. Isso também foi observado na qMSE com r variável. Com isso, definimos a abordagem do tipo 3 como a mais indicada para análise da complexidade fisiológica em séries temporais.

Usando a abordagem tipo 3, os gráficos da qSDiff em função da escala (para 0 < q < 1), assim como os de q_{max} e q_{zero} multiescala, apresentaram algumas similaridades com a MSE clássica. Em todos, observou-se queda nos valores das séries de FA com a escala e a maior separação dos grupos saudáveis e IC nas baixas escalas. Isso confirma a importância da MSE clássica e nos leva a pensar na hipótese de que na IC ocorre maior degradação nos mecanismos de baixa escala, de curto período, ao passo que na FA o prejuízo se estende para escalas maiores. A vantagem da qSDiff para a MSE clássica é que, nesta última, nas primeiras escalas, a série MSE média do grupo AF é maior que nos outros grupos. Na qSDiff, q_{max} e q_{zero} multiescala, o grupo AF tem os menores valores desde a primeira escala, o que é mais consistente com a ideia de complexidade fisiológica.

Além disso, os q-atributos multiescala (qSDiff $_{max}$, q_{max} e q_{zero}) apresentaram outros resultados interessantes. Analisando apenas uma escala, descobrimos a qSDiff $_{max}$ como uma medida de complexidade fisiológica consistente, e que q_{max} e q_{zero} não apresentaram nenhum resultado satisfatório. Contudo, ao estender esses atributos para uma análise multiescala, descobrimos que os perfis de q_{max} e q_{zero} são consistentes com a perda de complexidade identificada na qSDiff versus escala e também na MSE clássica. Os perfis da qSDiff $_{max}$ multiescala também colocam o grupo FA como o menos complexo. Contudo, seus valores crescem ligeiramente com a escala, além de o grupo IC apresentar valores ligeiramente maiores do que o grupo de saudáveis para a maioria das escalas. Isso tudo aponta a qSDiff $_{max}$ como uma boa medida para escalas menores e q_{max} e q_{zero} para escalas maiores.

Outra característica interessante é que o perfil das curvas dos q-atributos multiescala são diferentes para cada grupo do *Physionet*, mas muito parecidos entre si no grupo de ratas. Neste último, não há diferenças fisiopatológicas entre os grupos treinadas e sedentárias, o que seria uma possível explicação para os perfis semelhantes. Apesar dos perfis semelhantes, o grupo de treinadas apresentou valores ligeiramente maiores para os q-atributos, com diferenças significativas apenas para a qSDiff $_{max}$ nas escalas de 1 a 3, resultados também consistentes com o conceito de complexidade fisiológica.

Um outro resultado interessante está no gráfico da $qSDiff_{max}$ multiescala dos

7 - Conclusões 92

sinais simulados. Nota-se que seu valor é praticamente constante para o ruído 1/f, diferentemente do observado para os mapas caóticos, que decaem rapidamente com a escala para próximo de zero. O ruído 1/f é um sinal com características fractais, cujos resultados em sua maioria foram muito parecidos com os obtidos com as séries de VFC. Isso pode reforçar uma das linhas de pensamento que separa caos e complexidade, onde o primeiro é caracterizado por correlações de curto alcance e forte sensibilidade às condições iniciais, enquanto que o comportamento complexo seria caracterizado por correlações do tipo lei de potência de longo alcance e uma sensibilidade às condições iniciais mais fraca [38, 39].

Com todos estes resultados, podemos concluir que os métodos propostos neste trabalho, baseados na generalização da entropia amostral, podem ser muito úteis na avaliação de séries fisiológicas complexas, em especial de VFC. Apesar das vantagens observadas em relação aos métodos clássicos, não temos a pretensão de que os métodos propostos sejam, sozinhos, capazes de caracterizar um sinal complexo. Acreditamos, assim como outros autores [84], que uma análise multivariada será sempre mais rica, combinando vários métodos, lineares e não lineares, para extrair o máximo de informações dos sinais complexos.

Acreditamos que a aplicação dos métodos aqui propostos se estende a vários outros tipos de sinais biomédicos, o que contribuirá bastante para uma melhor caracterização e aperfeiçoamento dos métodos propostos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] GOLDBERGER, A. L. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspectives in Biology and Medicine*, v. 40, n. 4, p. 543, 1997.
- [2] GOLDBERGER, A. L.; PENG, C.-K.; LIPSITZ, L. A. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiology of Aging*, v. 23, n. 1, p. 23–26, 2002.
- [3] GOLDBERGER, A. L. et al. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Natl Acad Sciences, v. 99, p. 2466–2472, 2002.
- [4] GOLDBERGER, A. Giles f. filley lecture. complex systems. *Proc Am Thorac Soc*, v. 3, n. 6, p. 467–71, 2006.
- [5] GUYTON, A. C.; HALL, J. E. O músculo cardíaco; o coração como uma bomba e a função das valvas cardíacas. In: *Tratado de Fisiologia Médica*. 11. ed. [S.l.]: Elsevier, 2006. cap. 9, p. 103–115.
- [6] SöRNMO, L.; LAGUNA, P. Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications. [S.l.]: Elsevier, 2005.
- [7] GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Excitação rítmica do coração. In: *Tratado de Fisiologia Médica*. 11. ed. [S.l.]: Elsevier, 2006. cap. 10, p. 116–122.
- [8] GUYTON, A. C.; HALL, J. E. O papel dominante dos rins na regulação a longo prazo da pressão arterial e na hipertensão. In: *Tratado de Fisiologia Médica*. 11. ed. [S.l.]: Elsevier, 2006. cap. 19, p. 216–231.
- [9] NETTER, F. H. Atlas de anatomia humana. 3a. ed. [S.l.]: Artmed, 2004.

- [10] FRANCHINI, K. G.; Cowley Jr., A. W. Autonomic control of cardiac function. In: ROBERTSON, D. (Ed.). *Primer on the Autonomic Nervous System.* 2. ed. [S.1.]: Elsevier, 2004. cap. 34, p. 134–138.
- [11] ECKBERG, D. L. High-pressure and low-pressure baroreflexes. In: ROBERTSON, D. (Ed.). *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2. ed. [S.l.]: Elsevier, 2004. cap. 37, p. 147–151.
- [12] GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Regulação nervosa da circulação e o controle rápido da pressão arterial. In: *Tratado de Fisiologia Médica*. 11. ed. [S.l.]: Elsevier, 2006. cap. 18, p. 204–215.
- [13] COWLEY, A. W.; LIARD, J. F.; GUYTON, A. C. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circulation Research*, v. 32, n. 5, p. 564–576, 1973.
- [14] FRANCESCO, B. et al. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Computational and Mathematical Methods In Medicine*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2012, p. 219080, 2012.
- [15] MALIK, M. et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1996.
- [16] AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart-rate fluctuation a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, Amer Assoc Advancement Science, v. 213, n. 4504, p. 220–222, 1981.
- [17] PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, v. 59, n. 2, p. 178–193, 1986.
- [18] MONTANO, N. et al. 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, 1994.
- [19] MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, v. 84, n. 2, p. 482–492, 1991.

- [20] CERUTTI, C. et al. Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach. *Am J Physiol*, v. 261, n. 4 Pt 2, p. H1292–9, 1991.
- [21] CERUTTI, C.; BARRES, C.; PAULTRE, C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis. *Am J Physiol*, v. 266, n. 5 Pt 2, p. H1993–2000, 1994.
- [22] ROBERTSON, D. Clinical assessment of autonomic failure. In: ROBERTSON, D. (Ed.). *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2. ed. [S.l.]: Elsevier, 2004. cap. 56, p. 213–216.
- [23] MATHWORKS, Inc. *Spectral Analysis*. R2012b. [S.l.]. Disponível em: http://www.mathworks.com/help/signal/ug/spectral-analysis.html.
- [24] HAYKIN, S. S.; VEEN, B. V. Signals and Systems. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1998.
- [25] SMITH, S. W. *The scientist and engineer's guide to digital signal processing*. San Diego, CA, USA: California Technical Publishing, 1997.
- [26] BRUCE, E. N. Biomedical Signal Processing and Modeling. [S.1.]: Wiley-Interscience, 2001.
- [27] BARANGER, M. Chaos, Complexity, and Entropy: A physics talk for non-physicists. April 2001. New England Complex Systems Institute. Disponível em: http://necsi.edu/projects/baranger/cce.pdf>.
- [28] WILLIAMS, G. P. Chaos Theory Tamed. [S.l.]: Joseph Henry Press, 1997.
- [29] BOCCARA, N. Modeling Complex Systems. [S.l.]: Springer, 2004.
- [30] MAY, R. M. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature*, v. 261, p. 459–467, 1976.
- [31] FIEDLER-FERRARA, N.; PRADO, C. P. C. *Caos Uma Introdução*. [S.l.]: Edgard Blücher Ltda, 1995.
- [32] DAVIES, B. Exploring Chaos Theory and Experiment. [S.l.]: Westview Press, 2004.

- [33] SPROTT, J. C. Chaos and Time-Series Analysis. [S.1.]: Oxford University Press, 2003.
- [34] MANDELBROT, B. B. *The fractal geometry of nature*. [S.l.]: Freeman, New York, 1983.
- [35] GOLDBERGER, A. Non-linear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*, v. 347, n. 9011, p. 1312–1314, 1996.
- [36] BUCHMAN, T. G. Fractals in clinical hemodynamics. *Anesthesiology*, v. 117, n. 4, p. 699–700, 2012.
- [37] GLASS, L. Introduction to controversial topics in nonlinear science: Is the normal heart rate chaotic? *Chaos*, Amer Inst Physics, v. 19, n. 2, p. 028501, jun. 2009.
- [38] PENNA J. C. SARTORELLI, R. D. P. T. J. P.; GONÇALVES, W. M. A dripping faucet as a nonextensive system. In: GELL-MANN, M.; TSALLIS, C. (Ed.). *Nonextensive Entropy Interdisciplinary Applications*. [S.l.]: Oxford University Press, 2004. p. 195–206.
- [39] NUSSENZVEIG, H. M. Introdução à complexidade. In: NUSSENZVEIG, H. M. (Ed.). *Complexidade e Caos*. 2. ed. [S.l.]: Editora UFRJ / COPEA, 2003.
- [40] LEWIN, R. Complexity: Life at the Edge of Chaos. [S.l.]: University of Chicago Press, 1999.
- [41] HOLLAND, J. Sistemas complexos adaptativos e algoritmos genéticos. In: NUSSENZVEIG, H. M. (Ed.). *Complexidade e Caos*. 2. ed. [S.l.]: Editora UFRJ / COPEA, 2003.
- [42] BURGGREN, W.; MONTICINO, A. Assessing physiological complexity. *Journal of Experimental Biology*, v. 208, n. 17, p. 3221–3232, 2005.
- [43] KYRIAZIS, M. Practical applications of chaos theory to the modulation of human ageing: nature prefers chaos to regularity. *Biogerontology*, v. 4, p. 75–90, 2003.
- [44] VAILLANCOURT, D. E.; NEWELL, K. M. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiology of Aging*, v. 23, n. 1, p. 1–11, 2002.

- [45] VAILLANCOURT, D. E.; NEWELL, K. M. Complexity in aging and disease: response to commentaries. *Neurobiology of Aging*, v. 23, n. 1, p. 27–29, 2002.
- [46] COSTA, M.; GOLDBERGER, A. L.; PENG, C.-K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys. Rev. Lett.*, v. 89, n. 6, p. 068102, 2002.
- [47] BANDT, C.; POMPE, B. Permutation entropy: A natural complexity measure for time series. *Physical Review Letters*, v. 88, n. 17, p. 174102, 2002.
- [48] BORGES, E. P. Irreversibilidade, desordem e incerteza: Três visões da generalização do conceito de entropia. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 21, n. 4, p. 453–463, 1999.
- [49] TSALLIS, C. Computational applications of nonextensive statistical mechanics. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 227, n. 1, p. 51–58, 2009.
- [50] TSALLIS, C. Possible generalization of boltzmann-gibbs statistics. *Journal of Statistical Physics*, v. 52, p. 479–487, 1988.
- [51] TSALLIS, C. Is the entropy S_q extensive or nonextensive? *Astrophysics and Space Science*, Kluwer Academic Publishers, v. 305, n. 3, p. 261–271, 2006.
- [52] TSALLIS, C. *Introduction to Nonextensive Statistical Mechanics*. [S.l.]: Springer, 2009.
- [53] BORGES, E. P. Na sutil fronteira entre a ordem e o caos. *Ciencia Hoje*, v. 38, n. 233, p. 43–47, 2006.
- [54] BORGES, E. P. A possible deformed algebra and calculus inspired in nonextensive thermostatistics. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 340, n. 1-3, p. 95–101, 2004.
- [55] BEZERIANOS, a. et al. Nonadditive information theory for the analysis of brain rhythms. In: 23rd Annual International Conference of the IEEE/EMBS. [S.l.: s.n.], 2001. p. 1923–1925.
- [56] BEZERIANOS, a.; TONG, S.; THAKOR, N. Time-Dependent Entropy Estimation of EEG Rhythm Changes Following Brain Ischemia. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 31, n. 2, p. 221–232, 2003.

- [57] GEOCADIN, R. et al. Approaching brain injury after cardiac arrest: from bench to bedside. In: *Neuroengineering Workshop*. [S.l.: s.n.], 2003. p. 277–280.
- [58] MARTIN, M.; PLASTINO a.R.; PLASTINO, a. Tsallis-like information measures and the analysis of complex signals. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 275, n. 1-2, p. 262–271, 2000.
- [59] SHEN, M.; ZHANG, Q.; BEADLE, P. Nonextensive entropy analysis of non-stationary ERP signals. In: *IEEE International Conference Neural Networks & Signal Processing*. [S.l.: s.n.], 2003. p. 806–809.
- [60] THAKOR, N. et al. Entropy of Brain Rhythms: Normal versus Injury EEG. In: *Proceedings of the 11th IEEE Signal Processing Workshop*. [S.l.: s.n.], 2001. p. 261–264.
- [61] TONG, S.; BEZERIANOS, A. Monitoring brain injury with Tsallis entropy. In: *Proceedings of the 23rd Annual EMBS International Conference*. [S.l.: s.n.], 2001. p. 1926–1928.
- [62] TONG, S. et al. Parameterized entropy analysis of EEG following hypoxic-ischemic brain injury. *Physics Letters A*, v. 314, n. 5-6, p. 354–361, 2003.
- [63] TORRES, M.; nINO, M. A.; SCHLOTTHAUER, G. Automatic detection of slight parameter changes associated to complex biomedical signals using multiresolution q-entropy. *Medical Engineering & Physics*, v. 25, n. 10, p. 859–867, 2003.
- [64] ANINO, M.; TORRES, M.; SCHLOTTHAUER, G. Slight parameter changes detection in biological models: a multiresolution approach. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 324, n. 3-4, p. 645–664, 2003.
- [65] CAPURRO, a. et al. Human brain dynamics: the analysis of EEG signals with Tsallis information measure. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 265, n. 1-2, p. 235–254, 1999.
- [66] CAPURRO, a. et al. Tsallis entropy and cortical dynamics: the analysis of EEG signals. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 257, n. 1-4, p. 149–155, 1998.

- [67] PLASTINO, A.; ROSSO, O. A.; MALLORCA, P. D. Entropy and statistical complexity in brain activity. *Europhysics News*, v. 36, p. 224–228, 2005.
- [68] THAKOR, N. V.; TONG, S. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annual review of biomedical engineering*, v. 6, p. 453–95, 2004.
- [69] TORRES, M.; GAMERO, L. Relative complexity changes in time series using information measures. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 286, n. 3-4, p. 457–473, 2000.
- [70] ZHAO, P.; EETVELT, P. V.; GOH, C. EEG markers of Alzheimer's disease using Tsallis entropy. In: *Communicated at the 3rd International Conference on Computational Intelligence in Medicine and healthcare (CIMED2007)*. [S.l.: s.n.], 2007.
- [71] PLASTINO, M. T. M. A.; ROSSO, O. Generalized information measures and the analysis of brain electrical signals. In: GELL-MANN, M.; TSALLIS, C. (Ed.). *Nonextensive Entropy Interdisciplinary Applications*. [S.l.]: Oxford University Press, 2004. p. 261–294.
- [72] CAI, S.-M. et al. Scale invariance of human electroencephalogram signals in sleep. *Physical Review E*, v. 76, n. 6, p. 061903, 2007.
- [73] GAO, J. et al. Power-law sensitivity to initial conditions in a time series with applications to epileptic seizure detection. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 353, p. 613–624, 2005.
- [74] LYRA, M. L. Nonextensive entropies and sensitivity to initial conditions of complex systems. In: GELL-MANN, M.; TSALLIS, C. (Ed.). *Nonextensive Entropy Interdisciplinary Applications*. [S.l.]: Oxford University Press, 2004. p. 79–98.
- [75] BALDOVIN, F. Numerical analysis of conservative maps: a possible foundation of nonextensive phenomena. In: GELL-MANN, M.; TSALLIS, C. (Ed.). *Nonextensive Entropy Interdisciplinary Applications*. [S.l.]: Oxford University Press, 2004. p. 99–112.
- [76] GONZáLEZ, J. a.; RONDóN, I. Cancer and nonextensive statistics. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 369, n. 2, p. 645–654, 2006.

- [77] RAJKOVI, M. Entropic Nonextensivity as a Measure of Time Series Complexity. *Physica A*, v. 340, p. 327–333, 2004.
- [78] TONG, S. et al. Nonextensive entropy measure of EEG following brain injury from cardiac arrest. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 305, n. 3-4, p. 619–628, 2002.
- [79] RUFINER, H. L. et al. Introducing complexity measures in nonlinear physiological signals: application to robust speech recognition. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 332, n. 6036, p. 496–508, 2004.
- [80] POZA, J. et al. Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies. *Annals of biomedical engineering*, v. 36, n. 1, p. 141–52, 2008.
- [81] SCAFETTA P. GRIGOLINI, P. H. N.; WEST, B. J. Nonextensive diffusion entropy analysis and teen birth phenomena. In: GELL-MANN, M.; TSALLIS, C. (Ed.). *Nonextensive Entropy Interdisciplinary Applications*. [S.l.]: Oxford University Press, 2004. p. 295–304.
- [82] IVANOV, P. C. et al. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos*, v. 11, n. 3, p. 641–652, 2001.
- [83] ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: a review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, Springer Heidelberg, v. 44, n. 12, p. 1031–1051, 2006.
- [84] VOSS, A. et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, v. 367, n. 1887, p. 277–296, 2009.
- [85] HUIKURI, H. V. et al. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philosophical Transactions of the Royal Society A-mathematical Physical and Engineering Sciences*, v. 367, n. 1892, p. 1223–1238, 2009.
- [86] SEELY, A. J. E.; MACKLEM, P. T. Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical Care*, v. 8, n. 6, p. R367–R384, 2004.

- [87] PENG, C. K. et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time-series. *Chaos*, v. 5, n. 1, p. 82–87, 1995.
- [88] IVANOV, P. C. et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, Macmillan Magazines Ltd., v. 399, n. 6735, p. 461–465, 1999.
- [89] PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, v. 48, n. 11, p. 1282–1291, 2001.
- [90] PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded headup tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *American Journal of Physiologyheart and Circulatory Physiology*, v. 293, n. 1, p. H702–H708, 2007.
- [91] TOBALDINI, E. et al. Symbolic analysis detects alterations of cardiac autonomic modulation in congestive heart failure rats. *Autonomic Neuroscience-basic & Clinical*, v. 150, n. 1-2, p. 21–26, 2009.
- [92] CYSARZ, D. et al. Binary symbolic dynamics classifies heart rate variability patterns linked to autonomic modulations. *Computers in biology and medicine*, v. 42, n. 3, p. 313–8, 2012.
- [93] PESIN, Y. B. Characteristic lyapunov exponents and smooth ergodic theory. *Russian Mathematical Surveys*, v. 32, n. 4, p. 55, 1977.
- [94] PINCUS, S. M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 88, n. 6, p. 2297–2301, 1991.
- [95] ECKMANN, J. P.; RUELLE, D. Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Rev. Mod. Phys.*, v. 57, n. 3, p. 617–656, 1985.
- [96] COSTA, M.; GOLDBERGER, A. L.; PENG, C.-K. *Multiscale Entropy Analysis (MSE)*. 2005. Online Physionet Tutorial. Disponível em: http://www.physionet.org/physiotools/mse/tutorial/.

- [97] PINCUS, S. M.; GOLDBERGER, A. L. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 266, n. 4, p. H1643–1656, 1994.
- [98] GRASSBERGER, P.; PROCACCIA, I. Estimation of the kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Phys. Rev. A*, v. 28, n. 4, p. 2591–2593, 1983.
- [99] RICHMAN, J. S.; MOORMAN, J. R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 278, n. 6, p. H2039–2049, 2000.
- [100] LAKE, D. E. et al. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 283, n. 3, p. R789–797, 2002.
- [101] LIU, C. Y. et al. Comparison of different threshold values r for approximate entropy: application to investigate the heart rate variability between heart failure and healthy control groups. *Physiological Measurement*, v. 32, n. 2, p. 167–180, 2011.
- [102] RAMDANI, S. et al. On the use of sample entropy to analyze human postural sway data. *Medical Engineering & Physics*, v. 31, n. 8, p. 1023–1031, 2009.
- [103] COSTA, M.; GOLDBERGER, A. L.; PENG, C.-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review E*, v. 71, n. 2, p. 021906, 2005.
- [104] THEILER, J. et al. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D Nonlinear Phenomena*, v. 58, p. 77–94, 1992.
- [105] PORTA, A. et al. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: Comparison of methods based on local nonlinear prediction. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, v. 54, n. 1, p. 94 –106, 2007.
- [106] SCHREIBER, T.; SCHMITZ, A. Improved surrogate data for nonlinearity tests. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 77, n. 4, p. 635–, 1996.
- [107] NAKAZATO, K. C. et al. Análise de complexidade no estudo da variabilidade da frequência cardíaca por meio da entropia aproximada. In: NOGUEIRA, E. A.; MARTINS, L. E. B.; BRENZIKOFER, R. (Ed.). *Modelos Matemáticos nas Ciências Não Exatas*. [S.l.]: Blucher, 2012. v. 2, p. 53–70.

- [108] GOLDBERGER, A. L. et al. Physiobank, physiotoolkit, and physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, v. 101, n. 23, p. e215–e220, 2000.
- [109] TEZINI, G. C. S. V. Estudo experimental comparativo dos efeitos da menopausa precoce e fisiológica sobre o controle autonômico cardiovascular - papel do treinamento físico aeróbio. Tese (Doutorado) — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2012.
- [110] HENON, M. A two-dimensional mapping with a strange attractor. *Communications in Mathematical Physics*, v. 50, p. 69–77, 1976.
- [111] UMAROV, S.; TSALLIS, C.; STEINBERG, S. On a q-central limit theorem consistent with nonextensive statistical mechanics. *Milan Journal of Mathematics*, v. 76, n. 1, p. 307–328, 2008.
- [112] DUQUE, J. J. Avaliação da q-transformada de Fourier como ferramenta não linear de estudos de sinais biomédicos. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Dez 2012.
- [113] SILVA, L. E. V. Ferramentas computacionais na análise da variabilidade da frequência cardíaca através do paradigma não extensivo no estudo de cardiopatias. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Fev 2010.
- [114] SILVA, L. E. V.; MURTA, L. O. Evaluation of physiologic complexity in time series using generalized sample entropy and surrogate data analysis. *Chaos: An Inter-disciplinary Journal of Nonlinear Science*, v. 22, n. 4, p. 043105, 2012.
- [115] VALENCIA, J. F. et al. Refined multiscale entropy: application to 24-h holter recordings of heart period variability in healthy and aortic stenosis subjects. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, v. 56, n. 9, p. 2202–13, 2009.
- [116] NIKULIN, V.; BRISMAR, T. Comment on multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Physical Review Letters*, v. 92, n. 8, p. 89803, 2004.

[117] COSTA, M.; GOLDBERGER, A.; PENG, C.-K. Costa, goldberger, and peng reply. *Physical Review Letters*, v. 92, n. 8, p. 89804, 2004.