

**UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
CAMPUS ITAQUERA**

RICARDO MESQUITA LOBO

**USO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA AVALIAÇÃO DOS
PARÂMETROS DE MÉTODOS LINEARES E NÃO LINEARES
APLICADOS NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

**USE OF LOGISTICS REGRESSION TO EVALUATE THE
PARAMETERS OF LINEAR AND NON-LINEAR METHODS APPLIED
TO HEART RATE VARIABILITY**

São Paulo – SP
2022

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

RICARDO MESQUITA LOBO

**USO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA AVALIAÇÃO DOS
PARÂMETROS DE MÉTODOS LINEARES E NÃO LINEARES
APLICADOS NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Prof(a). Dr(a). Laurita dos Santos.
Orientador(a)

São Paulo – SP
2022

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

L785a LOBO, Ricardo Mesquita.

Uso de regressão logística para avaliação dos parâmetros de métodos lineares e não lineares aplicados na variabilidade da frequência cardíaca / Ricardo Mesquita Lobo -- São Paulo: Universidade Brasil, 2022.
62 f.: il. color.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.
Orientação: Profa. Dra. Laurita dos Santos.

1. Variabilidade da frequência cardíaca. 2. Processamento de sinais assistidos por computador. 3. Eletrocardiograma. 4. Infarto. 5. Taquicardia ventricular. I. Santos, Laurita dos. II. Título.

CDD 610.28

TERMO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE
BRASIL

TERMO DE APROVAÇÃO

RICARDO MESQUITA LOBO

“USO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE
MÉTODOS LINEARES E NÃO LINEARES APLICADOS NA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof(a). Dr(a) Laurita dos Santos (presidente-orientadora)

Prof(a). Dr(a) Carla Roberta Tim (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) José Luiz Rybarczyk Filho (UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA DE BOTUCATU)

São Paulo, 15 de dezembro de 2022.
Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Laurita dos Santos

Houve alteração do Título: sim () não (

FOLHA DE AUTORIZAÇÃO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha filha Marcela para que ela possa se espelhar e se tornar uma cidadã de bem, com princípios e respeito ao próximo. Dedico ainda aos meus pais, irmã e esposa que são pessoas essenciais na minha vida e também dedico à minha professora/orientadora Laurita dos Santos, pois através dela, o presente trabalho deu andamento após vários obstáculos.

Por fim dedico a todos que contribuíram direta ou indiretamente de maneira positiva neste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas as conquistas até aqui e por todas que ainda virão. Agradeço ainda a minha família e à minha esposa, pois devido os problemas durante o curso, só continuei graças a ela quem insistiu para que eu pudesse finalizar.

Agradeço aos professores da instituição que contribuíram para construção do meu conhecimento.

Agradeço a minha orientadora pela paciência e disponibilidade todo esse momento.

A todos o meu sincero Muito Obrigado!

*“Seja forte e corajoso! Não se apavore e nem desanime
pois o Senhor, o seu Deus estará com você por onde andar”*

(Josué 1:9)

RESUMO

Com o aumento das doenças cardiovasculares e com a necessidade de ferramentas não invasivas e específicas para diagnósticos e prognósticos, a Variabilidade da Frequência Cardíaca é uma alternativa que serve para analisar intervalos RR, que é um intervalo identificado a partir do Eletrocardiograma, tendo relação direta com o Sistema Nervoso Autônomo, podendo ser um marcador para doenças cardíacas. Para análise de séries temporais de intervalos RR, há uma diversidade de parâmetros que podem ser obtidos de métodos de análise lineares (domínio do tempo e da frequência) e não lineares. Assim, estabelecer possíveis parâmetros preditores de eventos cardíacos pode ser uma tarefa desafiadora, sendo apropriado uma abordagem multivariada, como a regressão logística para elaboração de um modelo de predição. O objetivo do trabalho é analisar as séries temporais de intervalos RR em indivíduos normais, infartados e com taquicardia ventricular e através desta análise, verificar se a partir dos intervalos RR é possível separar os indivíduos de acordo com o evento cardíaco ocorrido. Foram analisados intervalos RR, intervalos QT e intervalos TT, onde esses dados foram obtidos a partir do banco de dados Physionet. As análises foram realizadas através do software Kubios e GraphPad Prism 5. Os resultados apresentaram diferenças estatísticas entre todos os grupos, como no domínio do tempo onde teve diferenças em todos os parâmetros entre os grupos normais vs. infartados, no domínio da frequência a maior prevalência foi entre normais vs. taquicardia ventricular e no método não linear foi identificado na comparação de normais vs. infartados e infartados vs. taquicardia, enquanto os parâmetros do domínio da frequência, intervalos QT e intervalos TTP-e estabeleceram diferença estatística entre todos os grupos. Além disso, foi utilizada a regressão logística como análise complementar e dentre os modelos de predição elaborados verificou-se que a combinação de quatro variáveis possui valor médio de F1 score de 78,4% para acurácia dos eventos cardíacos. Destacou-se parâmetros do domínio do tempo e do domínio da frequência como possíveis preditores no modelo de regressão logística. O trabalho que, a partir das análises realizadas, é possível diferenciar os parâmetros preditores dos grupos comparados, sendo a variabilidade da frequência cardíaca fenômeno fisiológico que pode sugerir, a partir da sua análise, um diagnóstico e um prognóstico personalizado, a partir de métodos computacionais, contribuindo para a prática médica.

Palavras-chave: Variabilidade da Frequência Cardíaca. Processamento de sinais assistido por computador. Eletrocardiograma. Infarto. Taquicardia Ventricular.

ABSTRACT

With the increase in cardiovascular diseases and the need for non-invasive and specific tools for diagnosis and prognosis, Heart Rate Variability is an alternative that serves to analyze RR intervals, which is an interval identified from the Electrocardiogram, having a direct relationship with the Autonomic Nervous System, which may be a marker for heart disease. For time series analysis of RR intervals, there are a variety of parameters that can be obtained from linear (time and frequency domain) and non-linear analysis methods. Thus, establishing possible predictors of cardiac events can be a challenging task, and a multivariate approach, such as logistic regression, is appropriate for the elaboration of a prediction model. The objective of this work is to analyze the time series of RR intervals in normal, infarcted and ventricular tachycardia individuals and, through this analysis, to verify if from the RR intervals it is possible to separate the individuals according to the cardiac event that occurred. RR intervals, QT intervals and TP-e intervals were analyzed, where these data were obtained from the Physionet database. The analyzes were performed using the software Kubios and GraphPad Prism 5. The results showed statistical differences between all groups, as in the time domain where there were differences in all parameters between normal vs. normal groups, infarctions, in the frequency domain the highest prevalence was between normal vs. ventricular tachycardia and in the nonlinear method was identified in the comparison of normal vs. infarcted and infarcted vs. tachycardia, while the parameters of the frequency domain, QT intervals and TP-e intervals established a statistical difference between all groups. In addition, logistic regression was used as a complementary analysis and, among the prediction models developed, it was found that the combination of four variables has an average F1 score of 78.4% for the accuracy of cardiac events. Time domain and frequency domain parameters were highlighted as possible predictors in the logistic regression model. The work that, from the analyzes carried out, it is possible to differentiate the predictive parameters of the compared groups, being the heart rate variability a physiological phenomenon that can suggest, from its analysis, a diagnosis and a personalized prognosis, from computational methods, contributing to medical practice.

Key Words: Heart Rate Variability. Computer-assisted signal processing. Electrocardiogram. Heart Attack. Ventricular Tachycardia.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

A variabilidade da frequência cardíaca oferece a oportunidade de investigar indicadores bem mais objetivos, pois existe uma relação dos comportamentos cardíacos com o sistema nervoso autônomo. No presente estudo é analisado séries temporais de intervalos RR que são encontrados no ECG, essas séries temporais são estratificadas e analisadas suas variáveis. Através disso, foi possível verificar que a partir dessas análises, conseguimos separar os eventos ocorridos. O trabalho em questão serve como ajuda para pesquisas futuras, podendo ser um marcador exato para fechamento de diagnóstico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia do Coração	18
Figura 2 – Representação do posicionamento dos eletrodos	22
Figura 3 – Eletrocardiograma normal.....	23
Figura 4 – Intervalo RR	23
Figura 5 – Exemplo de análise no software	33
Figura 6 – Exemplo do relatório gerado pelo GraphPad	34
Figura 7 – a) média do intervalo RR; b) desvio padrão do intervalo RR	37
Figura 8 – c) média FC; d) desvio padrão da FC	38
Figura 9 – e) RMSSD; f) NN50	38
Figura 10 – g) pNN50	39
Figura 11 – a) pico de VLF; b) pico de LF	40
Figura 12 – c) pico de HF; d) muito baixa frequência cardíaca (VLF)	41
Figura 13 – e) VLF; f) baixa frequência cardíaca	41
Figura 14 – g) LF (%); h) LF (n.u.)	42
Figura 15 – i) HF (ms ²); j) HF (%).....	42
Figura 16 – l) HF (n.u); m) LF/HF (ms ²)	43
Figura 17 – a) Poincaré SD1; b) Poincaré SD2	44
Figura 18 – a) média QT; b) desvio QT	45
Figura 19 – c) covariância (ms); d) média QTc	45
Figura 20 – e) desvio QTc; f) covariância QTc	46
Figura 21 – a) média (ms); b) desvio (ms)	47
Figura 22 – c) covariância; d) média TTp-e / QT	47
Figura 23 – e) desvio TTp-e/QT; f) covariância TTp-e / QT	48
Figura 24 – g) média TTp-e; h) desvio TTp-e / QTc	48
Figura 25 – i) covariância TTp-e / QTc	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos parâmetros do domínio do tempo	29
Tabela 2 – Descrição dos parâmetros do domínio da frequência	30
Tabela 3 – Descrição dos parâmetros não-linear	31
Tabela 4 – Modelo 1 de predição de F1 score para 01 (uma) variável	49
Tabela 5 – Modelo 2 de predição de F1 score para 02 (duas) variáveis	51
Tabela 6 – Modelo 3 de predição de F1 score para 03 (três) variáveis	52
Tabela 7 – Modelo 4 de predição de F1 score para 04 (quatro) variáveis	53

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 CORAÇÃO.....	18
3.1.1 Infarto	19
3.1.2 Taquicardia Ventricular	20
3.2 ELETROCARDIOGRAMA.....	21
3.2.1 Intervalo QT	23
3.2.2 Intervalo Tpeak-Tend	24
3.3 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	25
3.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E VFC	26
3.5 MÉTODOS DE ANÁLISES DA VFC.....	27
3.5.1 Domínio do Tempo	28
3.5.2 Domínio da Frequência	29
3.5.3 Métodos não-lineares	30
4 METODOLOGIA	32
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	32
4.2 PRÉ-PROCESSAMENTO DE DADOS	32
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1 DOMÍNIO DO TEMPO	37
5.2 DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA	40
5.3 MÉTODOS NÃO-LINEARES	44
5.4 INTERVALO QT.....	45
5.5 INTEVALO TT	47
6 CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

De acordo com as estatísticas apresentadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), as Doenças Cardiovasculares (DCV) aparecem como uma das principais causas de mortalidade no mundo. Mais de 30% das mortes globais são causadas por doenças cardiovasculares a cada ano, e estima-se que mais de 130 milhões de adultos possam sofrer de doenças cardiovasculares futuramente (XIE et al., 2020).

Vários fatores como incapacidades funcionais, fatores socioeconômicos, culturais e ambientais podem desencadear essas doenças que são consideradas doenças crônico-degenerativas, apresentado inúmeras etiologias e com isso, é determinante na qualidade de vida da população e na morbimortalidade destas doenças (PEREIRA et al., 2011).

Essas doenças são responsáveis por maiores causas de óbito desde a década de 60. Sendo assim, as doenças cardiovasculares emergiram como um problema global de saúde, portanto, é importante a realização das investigações das cardiopatias na população (PINHEIRO; JARDIM, 2021).

O Brasil, nos últimos anos, foi possível organizar inúmeros fontes de dados que compõem os sistemas de informação sobre a morbimortalidade e os quesitos de saúde através de periódicos, que favorecem averiguar de forma contínua a morbimortalidade e os fatores de risco por DCV (MALTA et al., 2020). Portanto, foi possível observar nos últimos anos, uma importante mudança no perfil da mortalidade por DCV, podendo ser acidentes vascular cerebral, hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, taquicardia ventricular e outras cardiopatias (RIBEIRO; COTTA; RIBEIRO, 2012).

Para detectar essas doenças, faz-se o uso do Eletrocardiograma (ECG), que é uma ferramenta precisa e diagnóstica na cardiologia por ser um exame rápido e não invasivo. Sua utilidade é baseada no grau de efetividade da sua interpretação pelo profissional da saúde (BARROS et al., 2016). O ECG realiza-se por meio de um aparelho que mede os impulsos elétricos do músculo cardíaco fornecendo traçados característicos que permitem a o diagnóstico de doenças cardiovasculares (MANSUR et al., 2006).

Como consequência desse processo, os sinais elétricos identificados podem ser registrados e avaliados através de eletrodos inseridos em pontos específicos do corpo. Através desses sinais biológicos é possível identificar o sinal vital do coração,

sabendo que, o coração não bate uniformemente. O batimento cardíaco pode responder de acordo com a atividade a ser desenvolvida, seja uma corrida ou tomar uma xícara de café. Essas condições mudando, o corpo trabalha para manter a homeostase que, o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) entra em ação para este trabalho. Então, o SNA trabalha no ritmo acelerando e desacelerando nos batimentos cardíacos, variando o seu ritmo (SOUZA, 2015).

Por isso, o ritmo cardíaco é um processo com variações em seus batimentos e pode ser medido através dos intervalos RR. Nesse caso, como primeiro passo no processamento e entendimento do ECG é identificar a onda R. Após a identificação da primeira onda R, você identifica a próxima onda R e a partir daí é realizada a análise entre esses intervalos. A análise do intervalo RR é importante para monitoramento dos pacientes e muitos métodos tem sido empregado para o processamento, monitoração, compressão dos dados e classificação (ALMEIDA, 1997).

Uma análise mais aprofundada deste sinal compreende os estudos conhecidos como análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), embora, em especial, a avaliação clínica do ECG verse, sobre medições relativamente simples dos tempos e amplitudes entre as batidas do coração,

A VFC é apresentada como mudanças entre os intervalos, ou seja, a distância entre os batimentos cardíacos. O intervalo entre os batimentos é o tempo entre uma onda R (ou batimento cardíaco) e o próximo, que pode ser identificado em um traçado característico presente no ECG, que é determinada em milissegundos. Além disso, a VFC pode ser calculada através do traço das frequências diferentes onde o comprimento das ondas RR se alteram, apresentada no ECG. Essas diferenças podem refletir no sistema nervoso simpático e do sistema nervoso parassimpáticos (ROQUE, 2009), pois a eficácia do bombeamento cardíaco é controlada pelo SNA por meio dos nervos simpáticos e parassimpáticos que inervam extensivamente o coração (JIMENES et al, 2017).

Analisando a VFC, pode permitir uma avaliação não invasiva da função do SNA, constituindo assim, um indicador de algumas doenças cardíacas. A VFC considera o intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos, assim, reflete a modulação autonômica cardíaca (VALENTI, 2015), ou seja, a VFC reflete as mudanças batimento a batimento nos intervalos RR, que estão relacionados a interação contínua no SNA (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013).

Um método de avaliação não invasiva capaz de avaliar os sistemas do corpo, níveis de estresse físico e mental, performance e capaz de separar pessoas saudáveis

daquelas com condições crônicas de saúde. A variabilidade da frequência cardíaca é capaz de mostrar se um indivíduo está apto ou não ao enfrentar os desafios da sua vida.

Com isso, faz-se necessário também ter o conhecimento que, selecionando a forma de análise da VFC a ser aproveitada em determinadas patologias do sistema cardiovascular, é preciso considerar o os registros que foram realizados, podendo ser de curta ou longa duração, esses registros podem ser obtidos através de um sinal biológico para a avaliação (MARÃES, 2009).

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo analisar as séries temporais de intervalos RR de indivíduos normais, infartados e com taquicardia ventricular oriundas de um banco de dados público e partir dessas análises, verificar se é possível separar os indivíduos de acordo com o evento cardíaco ocorrido.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a variabilidade da frequência cardíaca usando métodos lineares e não lineares através de séries temporais de intervalos RR.
- Elaborar um modelo de predição dos eventos cardíacos baseados nos parâmetros de análise obtidos das séries temporais de intervalos RR.

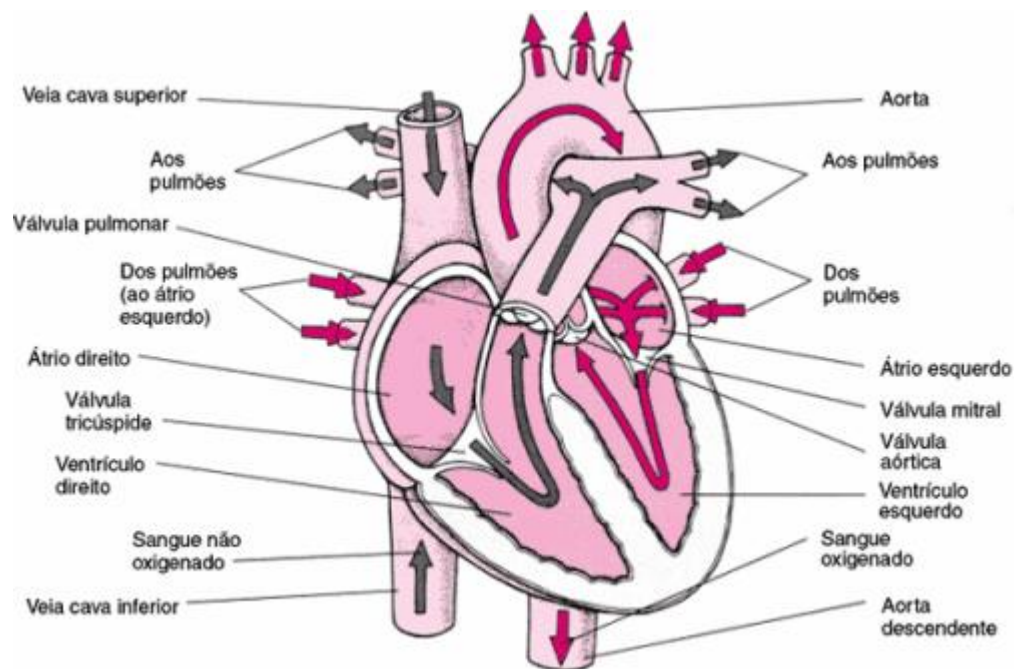
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CORAÇÃO

O sistema cardiovascular, responsável pela circulação do sangue, é formado pelos vasos sanguíneos, artérias, veias, capilares e pelo coração. Esse, transporta os nutrientes e oxigênio por todo o corpo, removendo gás carbônico e metabólitos (DUTRA et al, 2019).

O coração humano é formado cavidades internas chamadas de câmaras cardíacas. Sendo duas câmaras superiores, que são os átrios cardíacos e divididos em direito e esquerdo através do septo interatrial e sendo duas câmaras inferiores que são os ventrículos, também divididos em direito e esquerdo através do septo interventricular. Os ventrículos possuem uma parede bem mais espessa e musculosa que a dos átrios, pois na circulação sanguínea, cada átrio bombeia sangue apenas para os ventrículos e o ventrículo direito bombeia sangue para os pulmões e o esquerdo para todas as partes do corpo, ou seja, para o nosso sistema circulatório (MAIA, 2016). A figura-1 mostra as câmaras cardíacas, suas divisões e como a circulação sanguínea acontece.

Figura-1: Anatomia do Coração



Fonte: Planeta Biologia, 2022.

Possuindo um sistema para geração e transmissão de impulsos rítmicos que causam contrações do miocárdio (WANDERLEY, 2005), a contração cardíaca determina os movimentos cinéticos do sangue e das valvas, constituindo assim, o ciclo cardíaco. Este ciclo inclui todos os eventos mecânicos e elétricos de cada batimento, contribuindo diretamente para a homeostasia do organismo (GOMES, 2005).

Este ciclo é iniciado pelo potencial de ação no nó sinusal, que localizando-se na parede lateral do átrio direito. O potencial de ação se propaga pelos átrios e depois pelo feixe Atrio-Ventricular (A-V), para os ventrículos (GOMES 2005). O coração trabalha como uma bomba contrátil-propulsora, onde oferecendo pressão e “jogando” o sangue ao longo do sistema circulatório (OLIVEIRA; NETO, 2015).

Cada batimento é resultante de uma contração e relaxamento, que é chamado de sístole e uma diástole ventricular, respectivamente. Em cada batimento do coração, o ventrículo esquerdo recebe o sangue proveniente das veias pulmonares e do átrio esquerdo e então o ejeta para a aorta, que fornece sangue para o corpo. O ventrículo direito recebe sangue das veias sistêmicas e do átrio direito e ejeta nas artérias pulmonares, sendo assim, cada sístole é seguida de uma diástole (OLIVEIRA; NETO, 2015).

Este mesmo sistema atua também de forma eficiente nas presenças de infecções ou disfunções orgânicas, pois é por meio dele que se processa o transporte imunocomplexos e glóbulos brancos até o local da infecção, para defesa local e sistêmica. Para que essas múltiplas funções aconteçam de maneira harmônica dentro deste sistema, é fundamental que informações originárias de quimiorreceptores cardiopulmonares, quimiorreceptores musculares, bem como de outros sistemas, sejam enviados aos centros nervosos específicos. Ao analisarem essas informações, passam a enviar estímulos nervosos aos órgãos responsáveis pela homeostasia global do organismo, processando autonomicamente, os ajustes necessários a cada nova situação em andamento ou na presença de interferências ao estado de equilíbrio dinâmico das funções vitais (PASCHOAL, 2010).

3.1.1 Infarto

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) ou ataque cardíaco ocorre quando as artérias se tornam estreitas e bloqueadas com placas, colesterol e depósitos de gordura, resultando em coágulos sanguíneos que inibem o fluxo sanguíneo para o coração, isso é conhecido como endurecimento das paredes das artérias como

doença aterosclerose. O acúmulo de materiais gordurosos nas artérias coronárias é a causa do ataque cardíaco. O risco de ataque cardíaco aumenta com a idade, comumente após os 65 anos, e os homens correm mais risco do que as mulheres. Os outros riscos de ataques cardíacos incluem tabagismo, pressão alta, colesterol, dieta rica em gorduras saturadas, obesidade, falta de exercícios e diabetes (LU et al., 2015).

Um ataque cardíaco começa com uma dor leve ou pressão no peito, que pode se estender pelos ombros, braços e costas. Alguns outros sintomas podem incluir tontura, desmaios, falta de ar, náusea e fadiga. Os sintomas de um ataque cardíaco podem variar e podem ser semelhantes aos sintomas de outras doenças, e consequentemente uma pessoa pode pensar que tem outras doenças além do ataque cardíaco (FANG, 2010).

O ataque cardíaco ocasiona-se pela diminuição de fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, seu diagnóstico precoce é um fundamental para diminuição do número da mortalidade e das sequelas que podem gerar ao paciente. Um exame mais preciso e fácil de identificar é o ECG, realizado através de um aparelho que medindo os impulsos elétricos do músculo cardíaco e fornece ondas ou traçados, que são característicos para a identificação de eventuais cardiopatias (MANSUR et al, 2006).

Pode ser caracterizado no ECG, principalmente por oclusão coronariana, pode se apresentar com supradesnivelamento da onda ST persistente em duas derivações ou sem supradesnivelamento da onda ST com depressão isolada ou difusa (GONZALEZ et al.,2020).

Pode ser detectado também, em caso de infarto do miocárdio prévio, um intervalo PR curto e um intervalo QT longo, hipertrofia ventricular esquerda, hipertrofia ventricular direita, aumento atrial ou bloqueio atrioventricular. Na presença de um ECG anormal, testes diagnósticos adicionais são indicados para descartar doença cardíaca estrutural significativa (QUAN, 2019).

3.1.2 Taquicardia Ventricular

O termo Taquicardia Ventricular (TV) se refere a uma entidade clínica observada em crianças e adultos em que a avaliação diagnóstica não detecta uma cardiopatia estrutural (BJELAKOVIC et al., 2007). As TV são sustentadas quando tem uma duração maior que 30 segundos ou quando promovem uma instabilidade hemodinâmica e também, são incessantes quando se mantêm sustentadas (DARRIEUX; SCANAVACCA, 2018). Ou seja, uma taquicardia ventricular pode ser

definida como um ritmo cardíaco iniciado nos ventrículos, sucedendo em uma Frequência Cardíaca (FC) de 120 batimentos por minuto (bpm), onde a FC normal de 60 a 100 bpm.

KRITTAYAPHONG et al., 2013 afirmam que a TV é um ritmo que pode levar a parada cardíaca, isso porque a alteração na modulação autonômica pode ter um papel importante na ocorrência dos episódios desses pacientes (KRITTAYAPHONG et al., 2013).

Mas, pode ser classificada, de acordo com sua apresentação no ECG, podendo apresentar de forma sustentada ou não sustentada, monomórfica ou polimórfica. A TV geralmente está associada à presença de cardiopatia estrutural, ou seja, a partir de qualquer processo de doença que afeta o miocárdio (DARRIEUX; SCANAVACCA, 2018). O reconhecimento da TV como mecanismo da onda QRS larga é uma questão importante na análise do eletrocardiograma. Esse diagnóstico de TV permite o melhor manejo agudo e de longo prazo mais apropriado do paciente, prevenindo internações hospitalares e exames desnecessários (NETO et al., 2020).

Quando não há evidência de cardiopatias, abre diversas possibilidades, devendo ser analisado o histórico familiar, uso de fármacos, presença de alterações no intervalo QT que são demonstrados no eletrocardiograma (DARRIEUX; SCANAVACCA, 2018), além de outros marcadores eletrocardiográficos de repolarização ventricular, como o intervalo do pico até o final da onda T (*T_{peak} – T_{end}*) que também foram recentemente propostos para prever eventos arrítmicos ventriculares (TSE et al., 2017) e que pode ser útil também para mortalidade cardiovascular. Esses métodos de análise são explicados, pois, correspondem a repolarização miocárdica (MERT et al., 2018).

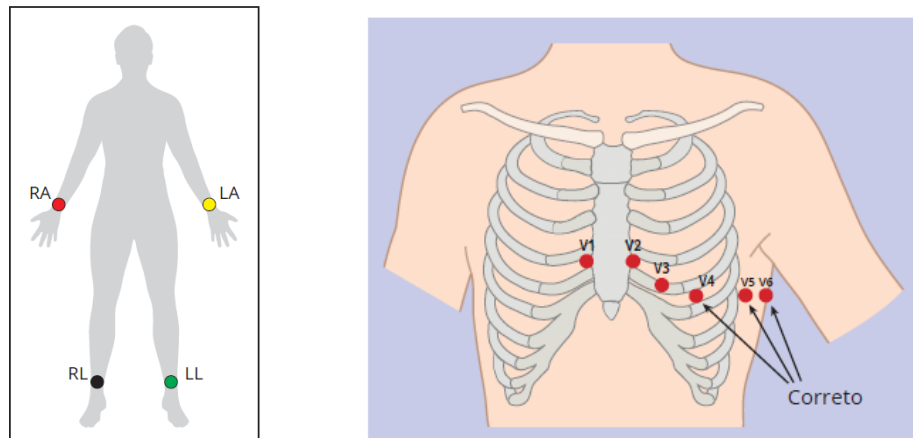
3.2 ELETROCARDIOGRAMA

A eletrocardiografia foi descrita como um dos maiores avanços na ciência cardiovascular do século XX e o monitoramento eletrocardiográfico é um padrão de prática em unidades de cuidados intensivos. O conhecimento do eletrocardiograma e a interpretação precisa do ritmo cardíaco fornecem informações vitais sobre as condições fisiológicas dinâmicas dos pacientes (HARRIS, 2016).

O equipamento que realiza o ECG é um dispositivo complexo que registra a propagação característica de eletricidade pelo coração durante cada ciclo cardíaco. Um eletrodo é colocado em cada membro e seis eletrodos são colocados em pontos

específicos no tórax. Quando os cabos são conectados aos eletrodos, a atividade elétrica pode ser registrada. O equipamento processa informações dos 10 cabos conectados aos eletrodos para gerar 12 visualizações diferentes ou derivações das formas de onda elétricas resultantes do coração, como mostrado na Figura-2. (MCSTAY, 2019).

Figura-2: Representação do posicionamento dos eletrodos



Autor: MCSTAY, 2019.

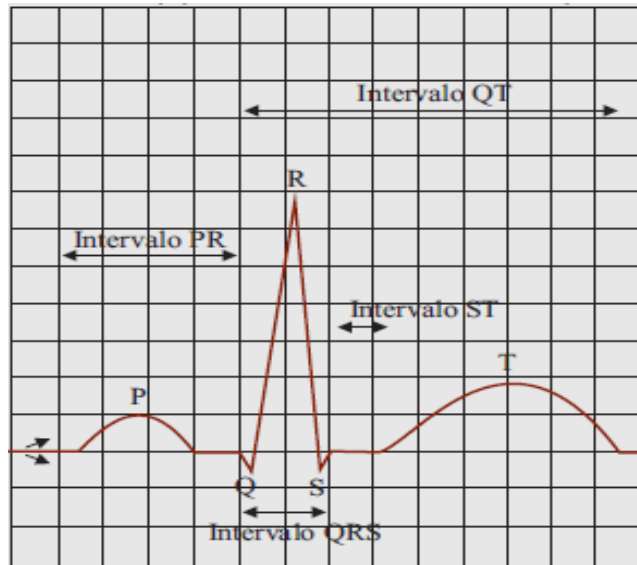
O ECG constitui-se basicamente de registro que são chamadas de derivações, onde são apresentadas doze derivações de registro, seis do eixo frontal: as derivações periféricas D1, D2, D3 (bipolares), aVR, aVL e aVF (unipolares), e seis do eixo horizontal: as derivações precordiais: V1 a V6 (unipolares) (FELDMAN; GOLDWASSER, 2004). No eletrocardiograma normal é formado por ondas, sendo uma onda P, um complexo QRS e uma onda T (BRITO, 2013).

Para o entendimento do ECG é necessário saber as informações que cada onda e complexo são repassadas. A primeira onda registrada é a onda P, onde corresponde a despolarização ou contração atrial, que representa a ativação dos átrios, representando uma única onda. Após a onda P, aparece o complexo QRS que representa a despolarização ventricular, representando uma morfologia mais pontiaguda, completamente diferente das ondas. E, finalizando, é apresentado a onda T, que significa a repolarização ou relaxamento ventricular, que é uma onda arredonda e assimétrica (REIS et al., 2013).

O ECG é interpretado pelos médicos, de maneira visual, através dos traçados eletrocardiográficos que possuem habilidades de definição e compreensão de possíveis anormalidades. Então, a avaliação cardiológica de rotina é útil na

comparação de vários eventos (GUIMARÃES et al., 2003). A figura-3 representa os traçados eletrocardiográficos normais.

Figura-3: Eletrocardiograma normal

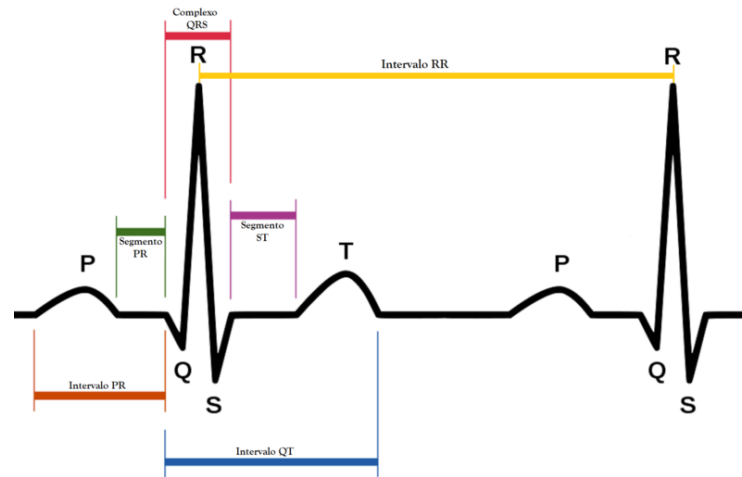


Autor: Reis et al., 2019.

É importante o entendimento das ondas representadas e de cada intervalo, pois eles são determinantes para descrever as doenças. A medida do intervalo PR inicia na onda P até o início do complexo QRS, significando o tempo de condução do nó Atrioventricular (AV). O segmento ST é observado no final do complexo QRS e início da onda T, adotando um caráter isoeletrico. Já o intervalo QT é o período de tempo entre o início do complexo QRS e final da onda T, correspondendo a duração total da sístole elétrica (REIS et al., 2019).

Outro intervalo também estudado é o intervalo RR, que está representado na Figura 4.

Figura-4: Intervalo RR



Autor: Anatomia, 2016.

O intervalo RR é definido como a distância entre duas ondas R, podendo ser medido desde o começo de uma onda R até o início da próxima onda R, sua duração depende da frequência cardíaca. No eletrocardiograma com ritmos regulares pode ser calculado através da VFC. A variabilidade do intervalo RR tem sido utilizada há muitos anos como ferramenta para avaliar a modulação do SNA (CHATTIPAKORN et al., 2017).

3.2.1 Intervalo QT

O intervalo QT, localizado no ECG, define-se como uma medida do complexo QRS até o final da onda T. Representa-se assim, neste intervalo, a duração total da atividade elétrica ventricular. A medida do intervalo QT varia com a frequência cardíaca (JUNIOR et al., 2004).

Este intervalo é uma medida da combinação da despolarização cardíaca e repolarização, pois abrange o complexo QRS. Da mesma forma também, o atraso da condução ventricular está frequentemente associado com um grau de alongamento do intervalo QT. A despolarização cardíaca é dependente da corrente de entrada rápida de sódio através dos canais de sódios cardíacos. A repolarização cardíaca é determinada pela interação entre a corrente de sódio interna persistente, lenta corrente de cálcio para dentro e correntes de potássio para fora (POSTEMA; WILDE, 2014).

Quando esses canais estão sujeitos a um ganho ou perda de função, isso será refletido na densidade da corrente, modulação subsequente do potencial de ação

cardíaca e finalmente em mudanças na duração do complexo QRS e/ou no intervalo QT (POSTEMA; WILDE, 2014).

Quando prolongado, pode estar associado ao maior risco de arritmias ventriculares, a medida deste intervalo, deve ser corrigida pela frequência cardíaca (QTc). Em adultos, é considerada normal quando $\leq 440\text{ms}$ em homens e $\leq 460\text{ms}$ em mulheres. Este intervalo pode ser medido visualmente, quando o final da onda T for de fácil definição, preferencialmente em derivações D2 ou V5. A correção dessa frequência pode ser feita pela fórmula de *Bazzet*, considerando o RR precedente ao intervalo QT medido ($QTc = \text{intervalo QT} / \text{raiz quadrada do intervalo RR}$), representado pela equação a seguir. (WU et al, 2020).

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

A ampla dispersão do QT, ou seja, um aumento da variabilidade no comprimento do intervalo QT entre as derivações do eletrocardiograma, reflete nos tempos de repolarização do miocárdio. A baixa VFC pode condicionar o coração a um início espontâneo de taquicardias ventriculares (PERKIOMAKI et al., 1997).

3.2.2 Intervalo Tpeak-Tend (TTP-e)

O intervalo *Tpeak-Tend* (TTP-e) é definido como o intervalo entre o pico e o final da onda T no ECG, sendo definido como um índice de dispersão transmural da repolarização ventricular, sendo afetado por variações na frequência cardíaca e peso corporal (KAPLAN, 2015). Um intervalo TTP-e aumentado pode ser um índice útil para prever arritmias ventriculares e mortalidade cardiovascular (MERT et al., 2018).

O aumento da dispersão da repolarização é um dos fatores que podem promover arritmias ventriculares malignas. Logo, o TTP-e maligno tem sido associado a arritmias malignas na síndrome do QT longo e na cardiomiopatia hipertrófica (ERIKSSEN et al., 2012).

Nos últimos anos, a dispersão TTP-e foram identificadas como índices prognósticos de risco arritmico em muitas condições fisiológicas. Isso porque a repolarização do epicárdio (potencial de ação mais curto) coincide com o pico da onda T e a repolarização das células, ou seja, um potencial de ação mais longo, coincide com o final da onda T, fornecendo uma medida de dispersão transmural, que é um

indicador de risco de arritmias. Essa medida quantifica a falta de homogeneidade do miocárdio (ANTZELEVITCH; DIEGO, 2019).

A partir desses intervalos registrados no ECG é possível identificar todas as ondas do ECG e identificar também os intervalos entre as ondas R, e através delas podem ser medidas o intervalo RR (CASTRO et al., 2000). Através deste intervalo estudado, apresenta uma técnica para avaliação e atuação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) que é a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) (ALMEIDA, 2016).

3.3 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é definida como uma medida não invasiva relacionada ao equilíbrio das atividades das divisões simpática e parassimpática do SNA. Essa variabilidade é normal e pode indicar a capacidade do sistema cardiovascular a ter repostas aos estímulos ambientais e fisiológicos. O equilíbrio das sistemáticas nervosas resulta em um comportamento não linear da série temporal da VFC. Em geral, as atividades autonômicas e parassimpáticas atenuam com a idade, que está relacionado com a redução da VFC (comparando o adulto saudável normal e o adulto mais velho) (SANTOS et al., 2014).

Por ser uma alternativa não invasiva para analisar a ação autonômica do coração, a VFC é baseada na diferença de tempo entre os batimentos cardíacos seguidos, ou seja, os intervalos entre as ondas RR, também conhecidos como séries temporais de intervalo RR, onde a onda R representa a despolarização ventricular. A variação entre os intervalos RR é um fenômeno individual, podendo variar de acordo com certas características, como gênero, idade e tempo circadiano (BELFORT et al., 2019).

A VFC representa um grau evolutivo vital de liberdade de um organismo autônomo com um sistema circulatório, que fornece uma adaptação responsiva imediata às demandas de oxigênio (CALVO; LÓPEZ, 2016).

A FC varia de batimento para batimento durante um ritmo cardíaco e a VFC é resultado da interação dinâmica entre os múltiplos mecanismos que favorecem na regulação da FC. Como a regulação da FC de curto prazo é predominantemente governada pela atividade neural simpática e parassimpática, sendo assim, o exame das flutuações da FC fornece uma janela para observar o estado e integridade do SNA (BILCHICK, 2006). A medição da VFC primeiro requer a detecção de cada batimento

cardíaco, com objetivo de avaliar os efeitos regulatórios autonômicos da FC (BILCHICK; BERGER, 2006).

3.4 SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E REGULAÇÃO CARDÍACA

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) influencia diretamente as principais variáveis do sistema cardiovascular, tais como a Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial (PA), resistência vascular periférica e Débito Cardíaco (DB), sendo um modulador na função do coração e um marcador para doenças cardiovasculares (SÁ et al., 2013).

O controle do coração é realizado, em partes pelo SNA, o qual fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, onde é apresentado na forma de terminações simpáticas por todo o músculo cardíaco e parassimpáticas para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e o nódulo atrioventricular (VANDERLEI et al, 2009).

O SNA, tem como função, manter a homeostase no repouso e em situações de estresse. Esse sistema exerce importante influência em muitas funções vitais, como a respiração e o tônus cardiovascular (LOURES et al, 2020), uma vez que, neurotransmissores como a noradrenalina e a acetilcolina são liberadas no coração e tem função de alterar o débito cardíaco por alterar força de contração das fibras miocárdicas e da frequência cardíaca. Pode alterar também nos vasos de resistência da circulação cardíaca, onde a liberação de noradrenalina modifica o estado de contração do músculo liso vascular e, assim, a resistência periférica (ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004).

Por ser um órgão responsável na conservação da homeostasia, o coração recebe influências autonômicas. Sendo assim, consiste na constante modificação da frequência de seus batimentos através de vias aferentes medulares e vagais, a partir daí, a informação chega ao sistema nervoso central, é modulada e volta ao coração através de fibras eferentes vagais rápidas e eferentes simpáticas lentas. O resultado desse efeito é a variação do batimento a batimento da frequência cardíaca instantânea (KAWAGUCHI et al, 2007).

O controle reflexo da função cardíaca é medido através de barorreceptores distribuídos em vários locais do organismo, tanto em vasos de alta pressão (aorta e carótida) como de baixa pressão (átrios e veia cava). Esses barorreceptores constituem os ramos aferentes com integração no sistema nervoso central,

possibilitando a modulação da influência do sistema nervoso autônomo sobre o coração (MERIN, 1981).

O SNA pode apresenta respostas reflexas do simpático e parassimpático ajustando o débito cardíaco e a resistência vascular periférica contribuindo para a estabilização e manutenção da pressão arterial sistêmica durante diferentes situações fisiológicas, isso porque o SNA exerce efeito trófico sobre as células musculares lisas e miocárdio (ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004).

A descoberta dessa relação entre o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e a mortalidade por patologias que envolvem o coração, tornaram necessárias para realização de estudos acerca do aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática, sendo essa condição encontrada em diversas patologias e o desenvolvimento de marcadores quantitativos da atividade autonômica cardíaca, sendo a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) o marcador mais promissor (LOPES et al, 2013).

A VFC compreende as variações entre os intervalos RR dos batimentos do coração que refletem as mudanças que são resultantes da forma que atua o SNA sobre o comportamento da frequência cardíaca (LOPES et al, 2013). Uma alta VFC aponta para uma boa adaptação cardíaca, enquanto a baixa VFC é considerada uma adaptação inadequada do sistema nervoso autônomo cardíaco (LATIF; MAJEED, 2019).

As variações que constituem a VFC são apresentadas na dependência de moduladores biológicos, como o SNA, através das atividades dos sistemas simpático e parassimpático. Essas variações são encontradas através dos intervalos RR que, a partir daí, tem como objetivo medir a variação entre cada batimento sinusal sucessivo (KAWAGUCHI et al, 2007).

3.5 MÉTODOS DE ANÁLISES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Para se compreender e ter os resultados dos índices da VFC é importante o conhecimento de determinadas variáveis fisiológicas. Em alguns estudos já podem ser apresentados que aumento na VFC podem indicar uma boa adaptação fisiológica do organismo e de sua manutenção, já que reduções têm sido apontadas com preditores de doenças ou do aparecimento de diferentes eventos em pacientes com doenças já conhecidas. São utilizados também para melhor compreensão da relação de certas doenças e a modulação autonômica (LOPES et al, 2013).

O estudo da VFC nos permite analisar as diferenças que ocorrem durante períodos curtos ou prolongados, tendo a possibilidade de uma avaliação precisa, não invasiva e seletiva da função autonômica (REIS et al, 1998).

Na análise da VFC é necessário que o ritmo do coração seja sinusal. Para a análise sequencial dos intervalos entre os batimentos é essencial remover os fatos, impulsos não iniciados pelo nó sinoatrial e interferências, como aquelas de tremores musculares, má colocação de eletrodos e efeitos eletrônicos atípicos no ambiente (SANTOS et al., 2013).

As análises da VFC se dividem em dois métodos, métodos lineares e não-lineares. Os métodos lineares são divididos em dois tipos: análise de domínio de tempo e análise do domínio da frequência (VANDERLEI et al, 2009).

3.5.1 Domínio do Tempo

As medidas nesse domínio é um método simples de análise, pois permite a obtenção de registros contínuos, nos quais determina a dispersão e a duração entre os intervalos dos batimentos, medindo os intervalos RR durante um determinado tempo expressados em milissegundos (ms) (TASK FORCE, 1996).

Para o cálculo dos parâmetros que representam as variações durante os ciclos cardíacos, os resultados dessas medidas são utilizados métodos estatísticos ou geométricos. Seus métodos estatísticos podem ser calculados pelos parâmetros baseados em intervalos RR e em intervalos RR adjacentes (CASTRO et al, 2021).

Os parâmetros no domínio do tempo estão definidos conforme a tabela abaixo:

Tabela-1: Descrição dos parâmetros do domínio do tempo

Variável	Parâmetro	Descrição
Domínio de Tempo	Mean RR (ms)	Média dos intervalos RR
	STD RR (ms)	Desvio padrão dos intervalos RR
	Mean HR (1/min)	Frequência cardíaca média
	STD HR (1/min)	Desvio padrão da frequência cardíaca
	RMSSD (ms)	Raiz quadrada das diferenças quadrática média entre intervalos RR sucessivos
	NN50 (count)	Número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms

	Pnn50 (%)	NN50 dividido pelo número total de intervalos RR
--	-----------	--

Fonte: Autor

Vale ressaltar que todos os índices descritos acima, exceto o pNN50, possuem unidades de medida de tempo em milissegundos (ms). O pNN50 calcula a porcentagem de diferenças entre RR que são maiores que 50ms. Explicando de forma precisa, as medidas do domínio do tempo são tradicionalmente calculadas a partir da sequência do intervalo RR, não da frequência cardíaca, embora a frequência cardíaca estar ligada ao tônus autonômico (BILCHICK; BERGER, 2006).

3.5.2 Domínio da Frequência

O domínio da frequência é utilizados registros da intensidade das ondas verificadas em intervalos de tempo menores, na literatura pode ser encontrado intervalos de tempo até 4 segundos, sua unidade de medida é o Hertz (Hz) e seus componentes são: HF: variação de 0,15 a 0,4Hz; LF: variação entre 0,04 e 0,15Hz; VLF: são índices menos utilizados por não ter explicação fisiológica bem estabelecida (LOPES et al, 2013).

Em gravações curtas, os parâmetros de baixa frequência (LF) e de alta frequência (HF) podem ser extraídos por meio de análise espectral. Acredita-se que a alta frequência reflita principalmente a atividade vagal, enquanto que a LF reflete uma combinação de atividade vagal e simpática (BAKER et al., 2018).

A tabela-2 descreve como cada parâmetro atua.

Tabela-2: Descrição dos parâmetros do domínio da frequência

Variável	Parâmetro	Descrição
Domínio da Frequência	HF – <i>High Frequency</i> (Alta Frequência)	Modulação respiratória, indicador de ação de atuação do nervo vago sobre o músculo cardíaco.
	LF – <i>Low Frequency</i> (Baixa Frequência)	Resposta da ação combinatória entre nervo vago e simpático sobre o coração.
	VLF – <i>Very Low Frequency</i> (Muito Baixa Frequência)	Marcador fisiológico da ação simpática, associada a termorregulação e baroregulação.

Fonte: Autor

O componente LF reflete a atividade simpática, enquanto o componente HF refletem a atividade vagal na modulação da frequência cardíaca. A razão entre os componentes de baixa e alta frequência (LF/HF) aponta para o equilíbrio simpático e vagal, enquanto que em paciente com VFC severamente diminuída a relação LF/HF é muito difícil de interpretação (LAKUSIC et al., 2014).

3.5.3 Métodos não-lineares

Enquanto as medidas lineares, que são as do tempo e da frequência capturam a quantidade da VFC em várias escalas de tempo, as medidas não lineares tentam capturar a estrutura ou complexidade da série temporal da frequência cardíaca (STEIN et al., 2005).

O parâmetro não-linear tem uma dinâmica natureza complexa, por isso não é descrita por métodos lineares, o método não linear predomina os sistemas humanos. As teorias dos sistemas não-lineares têm sido progressivamente aplicadas para interpretar, explicar e prever o comportamento dos fenômenos biológicos, esses parâmetros têm se mostrado bons preditores de morbimortalidade no âmbito clínico (VANDERLEI et al., 2009).

Os gráficos de *Poincaré* das séries RR fornecem uma análise direta da sequência de tempo para identificar padrões temporais (CALVO; LÓPEZ, 2016). A tabela 3 descreve os parâmetros não linear.

Tabela-3: Descrição dos parâmetros não-linear

Variável	Parâmetro	Descrição
Não-linear	<i>Poincare_SD1</i>	No gráfico de Poincaré, o desvio padrão perpendicular à linha de identidade
	<i>Poincare_SD2</i>	No gráfico de Poincaré, o desvio padrão ao longo da linha de identidade
	<i>ApEn</i>	Entropia aproximada
	<i>SampEn</i>	Entropia da amostra
	<i>DFA.alpha1</i>	Na análise de flutuação sem tendência, inclinação de flutuação de curto prazo
	<i>DFA.alpha2_Inf</i>	Na análise de flutuação sem tendência, inclinação de flutuação de longo prazo

Fonte: Autor

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo quantitativo, de corte transversal, sendo utilizado para análise do trabalho, o banco de dados *Physionet*, que é de acesso público. Com essa ferramenta, foram realizados *downloads* de dados de ECG de indivíduos normais, indivíduos que sofreram infarto, indivíduos com taquicardia ventricular. As séries temporais de intervalos RR foram obtidas a partir das anotações contidas nos arquivos de ECG do banco de dados. É importante salientar que o tempo de registro das séries temporais de intervalos RR pode variar em cada grupo amostral presente no banco de dados.

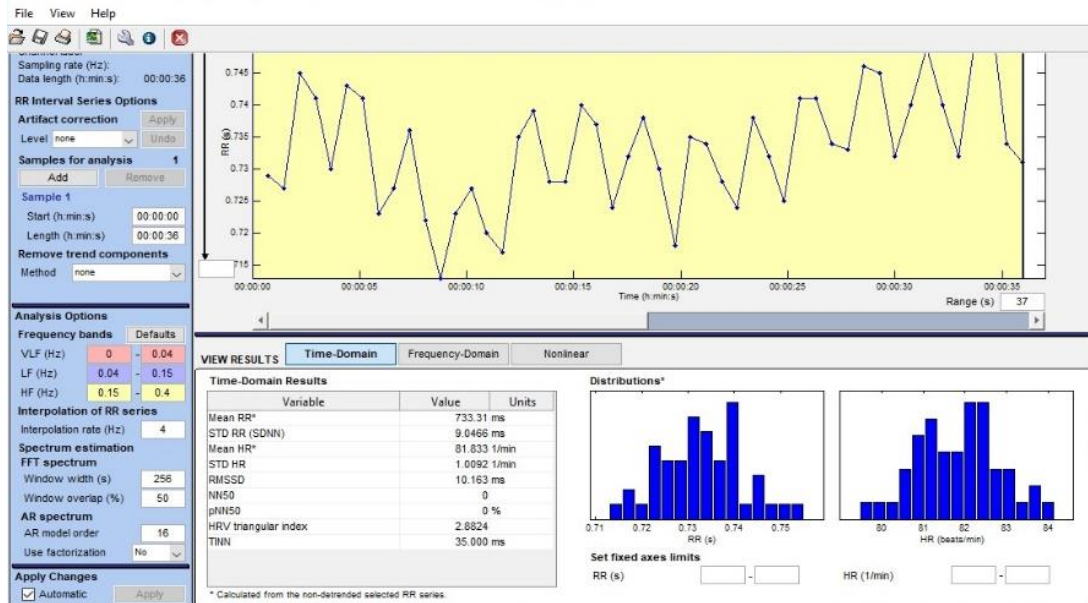
Dentro de um banco de dados que pode ser formado por um conjunto de arquivos computacionais no qual são armazenados dados, é permitido a recuperação e atualização de informações dessas bases (ALBRECHT; OHIRA, 2000).

Com isso, a quantidade de conjunto de procedimentos é abrangente, que utiliza-se técnicas e algoritmos destinados a auxiliar o pesquisador a extrair de seus dados subsídios para responder as perguntas que foram estabelecidas para o objetivo do trabalho (GATTI, 2004).

4.2. PRÉ-PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados baixados da *Physionet* foram divididos em 03 grupos, os indivíduos normais, indivíduos que sofreram infarto e indivíduos que sofreram taquicardia ventricular. Para cada sinal obtido, de cada grupo, um algoritmo de detecção das ondas R foi aplicado para retirada de artefatos e assim, calculados os intervalos RR, obtendo assim as séries temporais, após isso foram salvos em formato de arquivos TXT.

Com as séries temporais já separadas, os sinais foram analisados através do *software Kubios*, que é responsável por extrair parâmetros estatísticos de cada indivíduo, o qual analisa a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), calculando assim os parâmetros dos métodos no domínio de tempo, no domínio da frequência e não lineares, como mostra a Figura-5.

Figura-5: Exemplo de análise no *software Kubios*

Fonte: Autor

Para análise foi determinado, no *Kubios*, o tempo de duração de 58 segundos devido alguns grupos apresentarem séries temporais longas e outras bem curtas e também por se tratar de um tempo de fácil identificação para um evento cardíaco específico. Logo, alguns grupos foram obtidos mais de uma série temporal. Com o tempo de coleta definido, os sinais analisados foram criados novos arquivos no formato TXT e PDF e salvos em novas pastas de acordo com o grupo estudado.

Após todas as análises desses sinais no *Kubios*, estes arquivos salvos em TXT e PDF apresentam os valores já divididos em métodos lineares (domínio do tempo e domínio da frequência) e não lineares. Estes valores foram extraídos e inseridos em planilhas no *Microsoft Excel 2019*, onde neste *software* foi possível tabular os dados e dividir os grupos em cada planilha. A utilização deste *software* foi necessária pois nele facilita a organização dos dados, inserindo uma ou mais colunas em cada planilha.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com os sinais já salvos e divididos no Excel, foi possível identificar o total de indivíduos estudados. Para as análises envolvendo as séries temporais de intervalos RR foram considerados $n = 15$ indivíduos, para os indivíduos normais, para os indivíduos infartados foram $n = 74$ indivíduos, para os indivíduos com taquicardia

ventricular foram $n = 10$ indivíduos. Para a análise dos intervalos QT, para os indivíduos normais foram $n = 16$ indivíduos, para os indivíduos infartados foram $n = 99$ indivíduos, para os indivíduos com taquicardia ventricular foram $n = 08$ indivíduos. Para as análises dos intervalos Tp-e foram $n = 16$ indivíduos normais, para os indivíduos infartados foram $n = 99$ indivíduos, para os indivíduos com taquicardia ventricular foram $n = 08$ indivíduos. Essa diferença da quantidade de séries temporais por tipo de intervalo dá-se pela não detecção de alguns intervalos, assim não sendo contabilizados aqueles indivíduos ou não atingindo o tempo mínimo de análise considerado.

Com os parâmetros de análise obtidos e separados e organizados em planilhas, foi utilizado o software *GraphPad Prism 5*. Este software é utilizado para as análises estatísticas, tanto da análise descritiva dos dados como análise de inferência com a obtenção do valor de p com 5 % de significância e 95 % do intervalo de confiança.

Figura-6: Exemplo do relatório gerado pelo GraphPad

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
	STD_RR_Inf	Mean_HR_Inf	STD_HR_Inf	RMSSD_Inf	NN50_Inf	Pnn50_Inf	Title	Mean_RR_N	STD_RR_N	Mean_HR_N	STD_HR_N	RMSSD_N
	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
1	0.03706	104.14200	7.25579	0.06377	24	24.24242		0.63018	0.01838	95.28956	2.75348	0.01376
2	0.03954	92.02745	5.91650	0.06737	12	13.79310		0.69451	0.06937	88.59921	36.14110	0.06101
3	0.04897	65.82673	3.70365	0.01930	1	1.61290		0.70010	0.03648	85.93367	4.46124	0.02281
4	0.02134	90.12193	2.92189	0.00643	0	0.00000		0.71340	0.05795	85.24671	21.78202	0.04223
5	0.01600	81.30282	1.74400	0.00762	0	0.00000		0.71949	0.06612	84.99803	26.62187	0.04961
6	0.03546	76.89927	3.30804	0.03140	6	8.21918		0.94813	0.02717	63.33446	1.84828	0.02127
7	0.02371	74.34943	2.19557	0.01274	0	0.00000		0.84550	0.18195	86.01809	164.89240	0.15777
8	0.03445	71.39576	2.90341	0.00911	0	0.00000		1.04973	0.11438	60.48008	50.51505	0.08043
9	0.17629	126.34660	276.89030	0.23740	6	8.95522		1.05112	0.12307	60.92177	66.79525	0.10292
10	0.07629	52.83266	3.69537	0.02890	4	8.16327		1.04325	0.12293	61.67809	77.75299	0.10912
11	0.07186	102.67070	150.26000	0.10054	2	2.40984		0.63880	0.04895	94.46076	7.07263	0.01702
12	0.07404	59.64045	5.35534	0.11250	12	21.42857		0.70704	0.14249	90.11216	33.78134	0.05687
13	0.01241	89.20042	1.66997	0.00336	0	0.00000		0.83221	0.04728	72.33636	4.23088	0.03356
14	0.00612	78.87321	0.63477	0.00482	0	0.00000		0.78347	0.09224	78.01189	13.54780	0.04024
15	0.01342	86.72547	1.68960	0.00363	0	0.00000		0.76099	0.09898	80.62427	15.53628	0.04324
16	0.00835	89.56755	1.11888	0.00607	0	0.00000		0.62823	0.01810	95.59546	2.76610	0.01361
17	0.07428	79.16036	7.73453	0.14179	69	93.24324		0.76835	0.04858	78.40993	5.10395	0.03577
18	0.01079	89.18629	1.41779	0.00738	0	0.00000		0.72399	0.07536	84.50374	24.71291	0.04572
19	0.07976	97.53220	148.85990	0.11139	2	2.59740		0.77135	0.09557	79.75503	23.72460	0.05190
20	0.01173	63.63534	0.79486	0.00758	0	0.00000		0.80257	0.08657	76.12151	14.93878	0.05136
21	0.00513	85.30416	0.62230	0.00517	0	0.00000		0.82156	0.08033	74.28145	15.29055	0.06264
22	0.00875	84.03883	1.03960	0.00683	0	0.00000		0.60617	0.06812	102.10450	29.44908	0.07330
23	0.00744	88.22273	0.95542	0.00478	0	0.00000		0.66928	0.04733	91.59397	47.35646	0.04210
24	0.05369	75.98484	6.38680	0.09024	6	8.45070		0.62307	0.05176	97.33280	14.47285	0.03700
25	0.01175	79.68543	1.25181	0.00970	0	0.00000		0.61127	0.06160	101.04640	42.83783	0.05223
26	0.00104	414.44900	0.40043	0.00144	0	0.00000		0.60024	0.06676	403.36620	64.60684	0.06680

Fonte: Autor

No *GraphPad*, foram inseridos os sinais obtidos do domínio do tempo, domínio da frequência, métodos não lineares, os intervalos QT e intervalos TTP-e. Cada variável e cada intervalo (QT e TTP-e) foi analisado em um arquivo, comparando apenas os 03 grupos estudados.

Após serem inseridos, o primeiro passo foi aplicar uma análise para ver se todos seguiam uma distribuição gaussiana, aplicando o teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*, que tem como objetivo avaliar se uma distribuição é semelhante a uma distribuição normal, este teste é mais preciso em seus resultados. A partir daí, observando e comparando cada parâmetro para saber se apresentava uma distribuição gaussiana ou não, foi possível determinar qual próximo teste a ser aplicado, se seria o teste não paramétrico ou o de análise de variância unidirecional.

Com base no descrito acima, as variáveis dos grupos que não apresentavam uma distribuição gaussiana, foram realizadas novas análises (ANOVA), selecionando as variáveis e posteriormente o teste não paramétrico, selecionando o teste "*Kruskal-Wallis test*", e também, o pós-teste que é o teste de "*Dunns: compare all pairs of columns*".

Para os parâmetros que apresentavam uma distribuição gaussiana, primeiramente também foi realizada uma nova análise (ANOVA), selecionando as variáveis que apresentavam a distribuição e aplicando assim, o teste de análise de variância unidirecional e o pós-teste que é o teste de "*Tukey: compare all pains of columns*".

Com base nesses testes aplicados, os resultados foram apresentados em uma nova tabela com as comparações de todos os grupos (normal vs. Infartado; normal vs. Taquicardia; infartado vs. Taquicardia) e com o valor de p. Com estes resultados foram realizados gráficos, onde foi possível demonstrar as diferenças entre os grupos.

Vale ressaltar que, em todas as variáveis, foi utilizada um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) com intervalo de confiança de 95%.

Como forma complementar de análise de predição dessas variáveis para caracterizar os grupos estudados foi elaborado um modelo de previsão que calcule o F1 score de cada uma das variáveis e as combinações entre elas para o modelo. O score tem como objetivo desenvolver um modelo capaz de prever o evento acontecer, isso devido à seleção e combinação das variáveis, ponderando suas pontuações. Nesse trabalho foi usado a regressão logística multimodal, onde foi realizada análises de comparações para mais de 2 grupos, que é capaz de analisar a influência de cada variável no evento ocorrido.

A utilização da regressão logística é definida como uma técnica estatística a partir de um conjunto de observações, estabelece um modelo de predição de valores tomados por uma variável categórica, frequentemente binária, em função de uma ou

mais variáveis independentes contínuas e/ou binárias, logo, o modelo gerado prevê a possibilidade de um evento acontecer.

A regressão logística é um tipo de aprendizado de máquina que analisa dados usando algoritmos permitindo computadores encontrem informações para prever uma saída de valores possíveis a partir de modelos estatísticos/matemáticos que reconhecem padrões nos dados.

Nesse contexto, verificar a contribuição de cada variável ou a combinação entre variáveis de diferentes métodos é uma contribuição deste estudo, uma vez que, pode fornecer um panorama importante sobre a incapacidade de predição dos métodos de análise da VFC no auxílio diagnóstico.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse estudo, por se tratar de *downloads* de banco de dados público, não teve seleção de sexo ou idade para as análises, o objetivo foi separar os eventos através das variáveis analisadas pelo *GraphPad*. Com base nisso, tivemos um total de 345 séries temporais e os testes devidamente aplicados, foi possível fazer a comparação, através do *GraphPad* e, ainda com ajuda do software, elaborar gráficos onde permitiu analisar cada parâmetro e suas variáveis, comparando todos os grupos entre si.

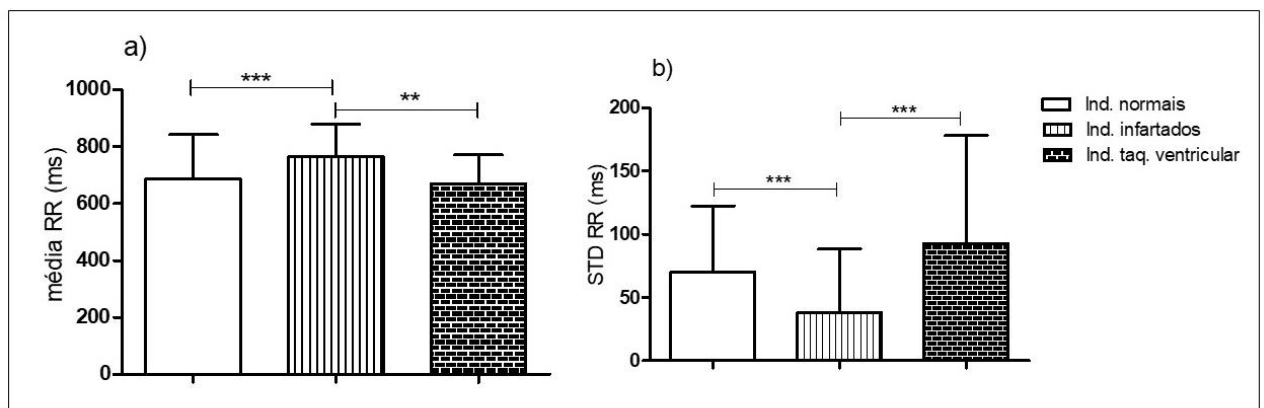
As comparações e gráficos foram divididos em arquivos, da seguinte maneira: domínio do tempo, domínio da frequência, métodos não lineares, intervalos QT e intervalos TT.

Os gráficos a seguir mostram, de acordo com os parâmetros, as diferenças que foram apresentadas entre os grupos.

5.1 Domínio do Tempo

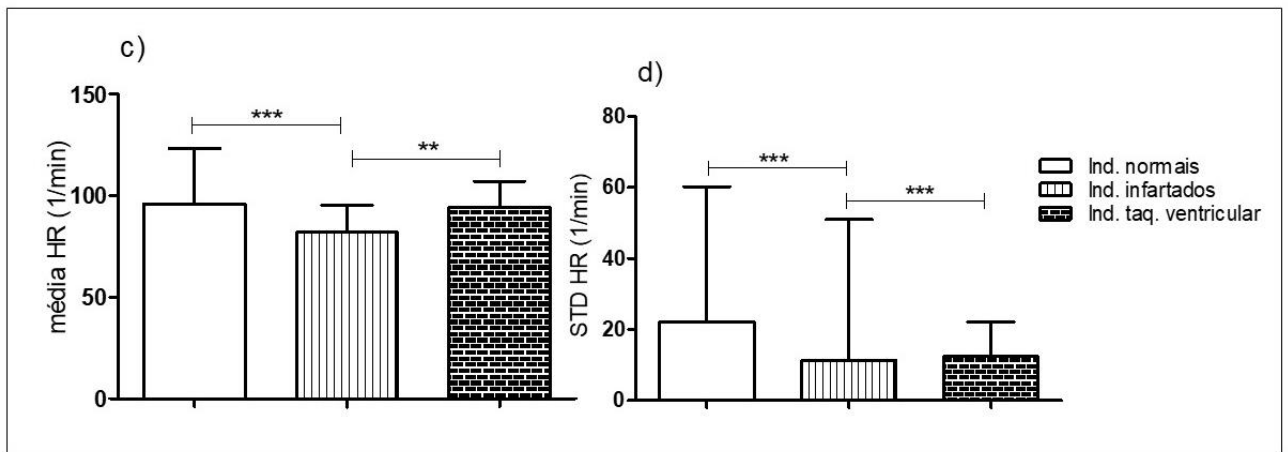
A Figura-7 e a Figura-8 apresentam os resultados das análises da média e desvio padrão dos intervalos RR e da média e desvio padrão da frequência cardíaca.

Figura-7: Parâmetros do domínio do tempo para os três grupos analisados: a) média do intervalo RR; b) desvio padrão do intervalo RR



Fonte: Autor

Figura-8: Parâmetros do domínio do tempo para os três grupos analisados: c) média FC; d) desvio padrão da FC.

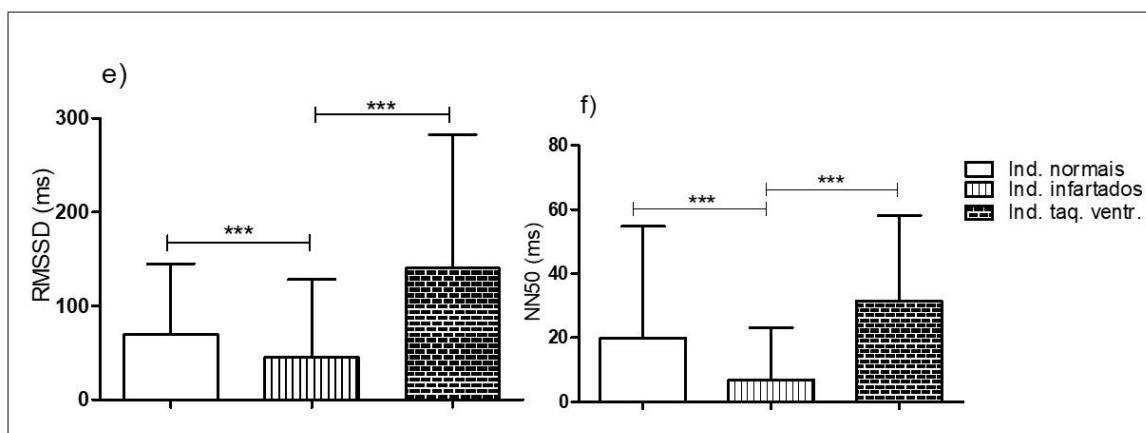


Fonte: Autor

De acordo com as figuras 7 e 8, as análises realizadas entre os três grupos: Indivíduos Normais (NOR), Indivíduos Infartados (INF) e Indivíduos com Taquicardia Ventricular (TAQ) no domínio do tempo não apresentavam uma distribuição gaussiana. Logo, os testes aplicados foram o de *Kruskal-Wallis* e o pós-teste de *Dunn*. Baseando-se no valor de $p < 0,05$, onde esse valor indica se há diferenças entre os grupos. As diferenças apresentadas foram nessas análises foram somente entre os grupos NOR vs. INF e INF vs. TAQ.

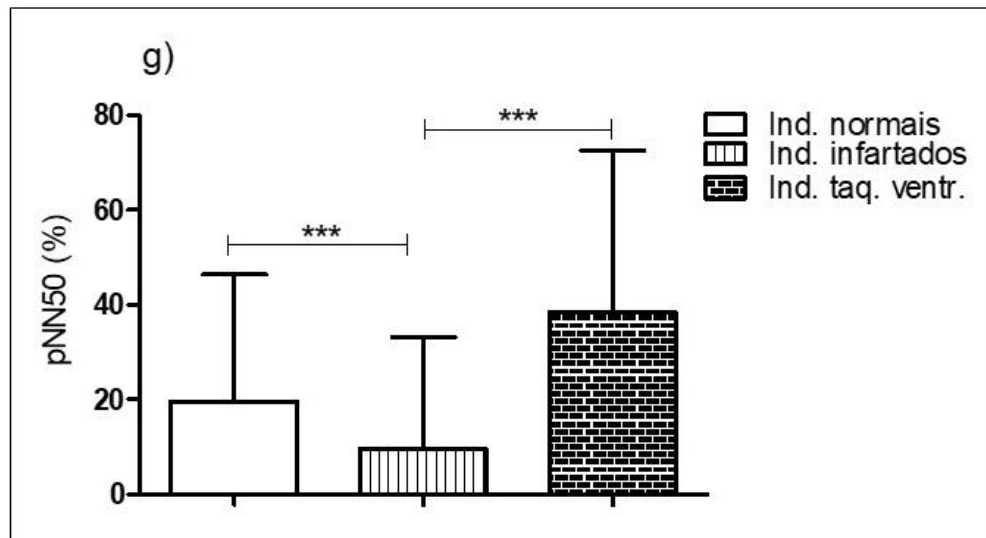
A Figura-9 e a Figura-10 apresentam resultados da raiz quadrada das diferenças entre os intervalos RR (RMSSD), número de pares de intervalos RR (NN50) e o valor de NN50 dividido pelo número total de intervalos RR (pNN50).

Figura-9: Parâmetros do domínio do tempo para os três grupos analisados: e) RMSSD; f) NN50.



Fonte: Autor

Figura-10: Parâmetros do domínio do tempo para os três grupos analisados: g) pNN50.



Fonte: Autor

As análises de RMSSD, NN50 e pNN50 também foram através do teste de *Kruskal-Wallis* e pós-teste de *Dunn*, pois não apresentavam uma distribuição gaussiana. As diferenças apresentadas foram entre os grupos NOR vs. INF e INF vs. TAQ.

O valor de p para todas as variáveis foi de $p < 0,0001$ e quando realizados as comparações, as diferenças identificadas em todas elas, foram entre os grupos NOR vs. INF e INF vs. TAQ, quando aplicado o teste de *Dunn*. Entretanto nenhum parâmetro apresentou diferença estatística para as comparações NOR vs. TAQ. A análise da VFC no domínio do tempo fornece informações adequadas sobre a função autonômica cardíaca (AKIL et al., 2015). Variáveis como Média RR (ms) e STD RR (ms) representam atividades simpáticas e parassimpáticas e as variáveis RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática (VANDERLEI et al., 2009).

Bjelakovic et al, 2007 fizeram uma avaliação e comparação de parâmetros do domínio do tempo da VFC em crianças com taquicardia e crianças saudáveis, analisando as variáveis média RR, STD RR e RMSSD e que não apresentam diferenças estatística, corroborando com os achados nesse estudo. Evidenciando que apesar destes parâmetros serem importantes na avaliação clínica dos eventos cardíacos e diferenciação dos grupos NOR e INF e dos grupos INF e TAQ não

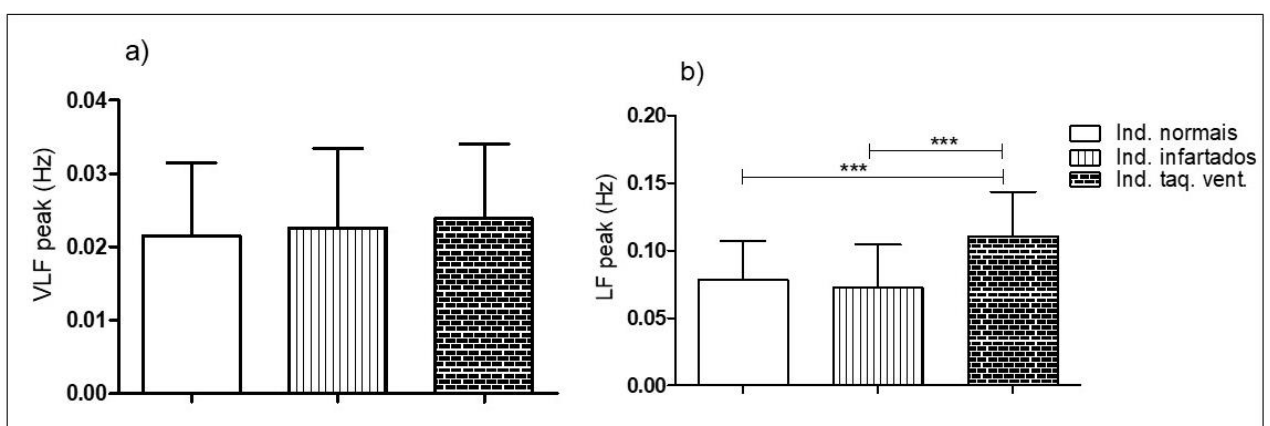
apresentam diferença entre os indivíduos normais (NOR) e os indivíduos que estavam precedendo uma taquicardia ventricular (TAQ).

O estudo de Sajadieh e colaboradores (2003) apresentou uma avaliação de homens e mulheres sem histórico de doença cardíaca sobre a predisposição familiar para infarto prematuro. Dentre outros parâmetros como diabetes, hipertensão, nível de prática de atividade física, colesterol e outros marcadores sanguíneos, foram obtidos os parâmetros do domínio do tempo como média RR (ms) e STD (ms). A redução da VFC no sexo feminino foi um parâmetro significativo para predisposição familiar. Em um modelo logístico multivariado os fatores que indicaram uma predisposição familiar foram o SDNN (ms) e o sexo feminino. No atual estudo, também observamos uma redução do STD para o grupo dos infartados comparativamente aos indivíduos saudáveis e indivíduos com taquicardia, entretanto, não há informação de comorbidades pré-existentes ou demais informações clínicas.

5.2 Domínio da Frequência

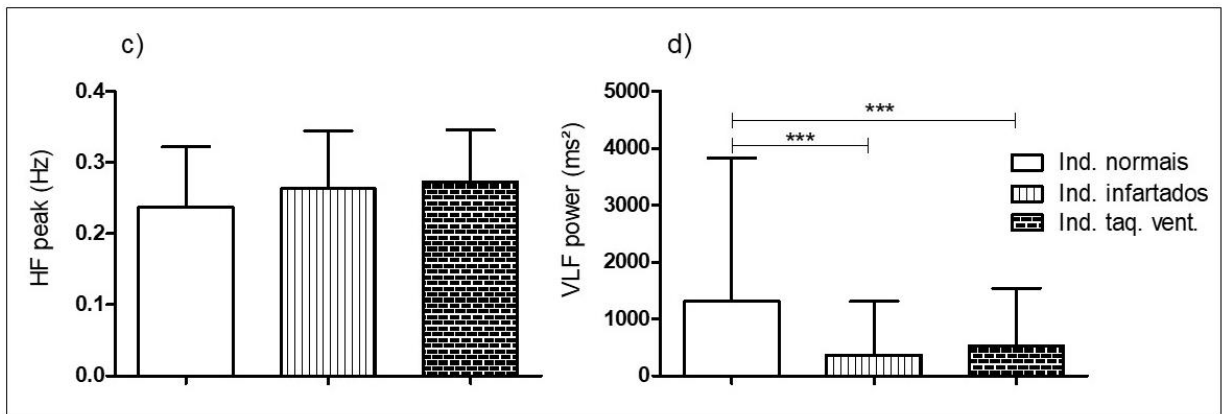
As figuras apresentadas a seguir correspondem as análises realizadas no domínio da frequência. Nesse parâmetro estudado, os valores são de baixa frequência (LF) correspondendo de 0,04 a 0,15 Hz, esses expressam a intensidade da modulação simpática sobre o coração. Valores de alta frequência (HF) que apresentam limites de 0,15 a 0,4 Hz são atuantes sobre o nódulo sinoatrial, devido a modulação vagal. (MARÃES, 2009).

Figura-11: Parâmetros do domínio da frequência para os três grupos analisados: a) pico de VLF; b) pico de LF



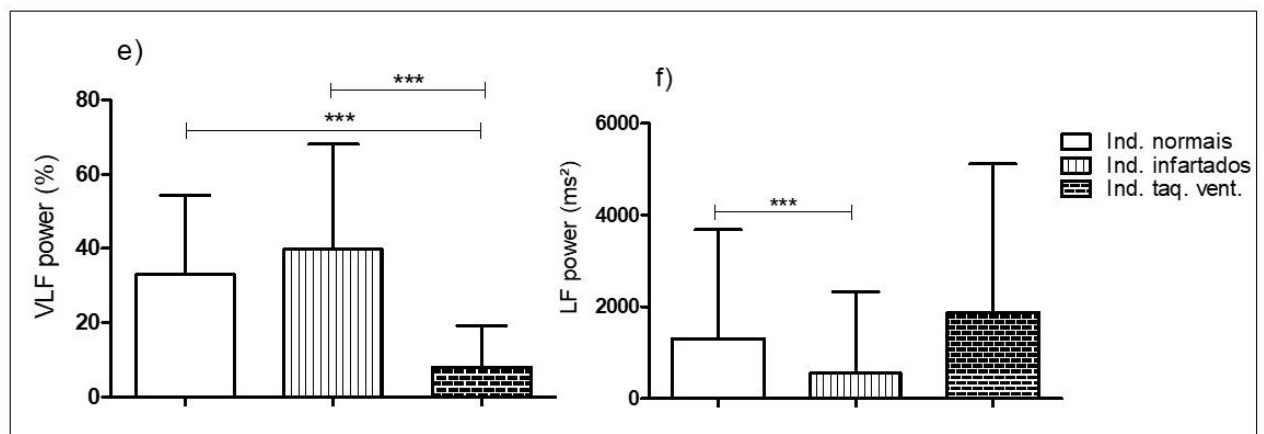
Fonte: Autor

Figura-12: Parâmetros do domínio da frequência para os três grupos analisados: c) pico de HF; d) muito baixa frequência cardíaca (VLF)



Fonte: Autor

Figura-13: Parâmetros do domínio da frequência para os três grupos analisados: e) VLF; f) baixa frequência cardíaca



Fonte: Autor

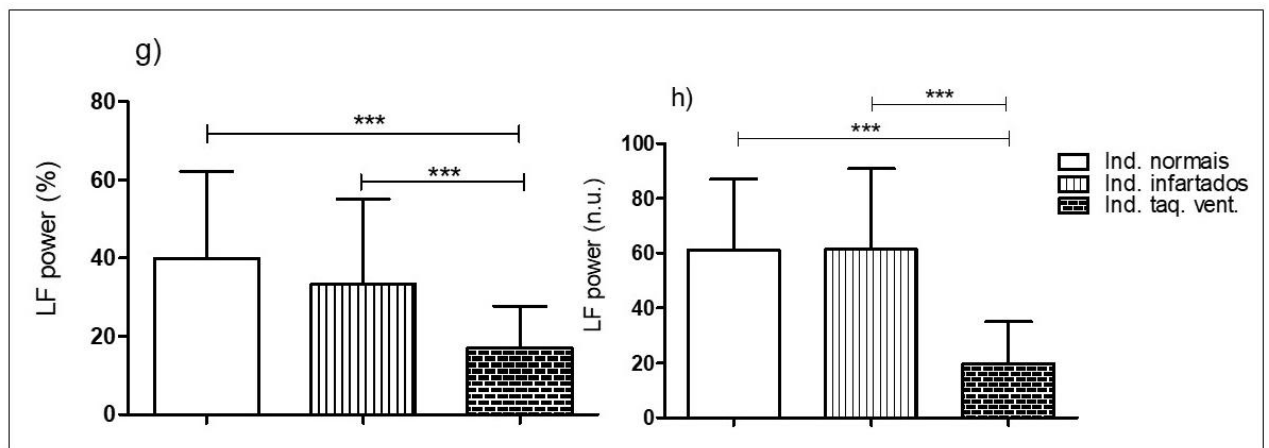
Os testes aplicados para essas análises, foi o teste não paramétrico pois nenhum deles não apresentavam uma distribuição gaussiana. Nota-se que *VLF peak* e *HF peak* não apresentaram diferenças entre os grupos, pois os valores de p foram acima de 0,05.

No domínio da frequência, onde esse parâmetro tem como princípio a possibilidade de decomposição de todo o intervalo RR em uma sequência de componentes oscilatórios por meios de algoritmos matemáticos e transformados em modelos. Entretanto, os valores HF e LF também podem ser expressos em unidades normalizadas (n.u.) que representa o valor de cada um destes componentes em

relação à potência total, exceto o componente de VLF. Já a razão LF/HF demonstra o equilíbrio simpatovagal (CASTRO et al., 2021).

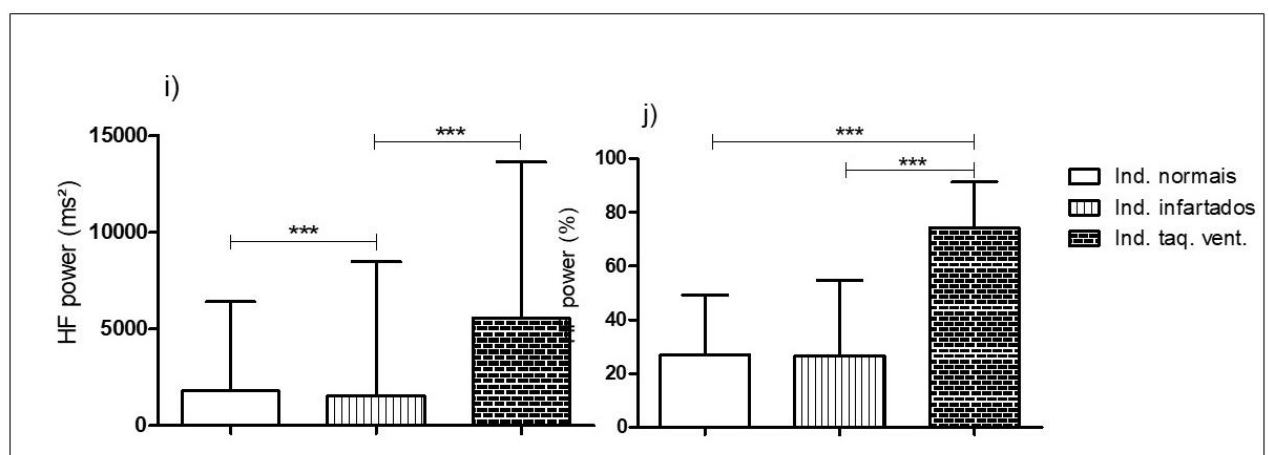
As figuras 14, 15 e 16 complementam as análises realizadas no domínio da frequência.

Figura-14: Parâmetros do domínio da frequência para os três grupos analisados: g) LF (%); h) LF (n.u.)



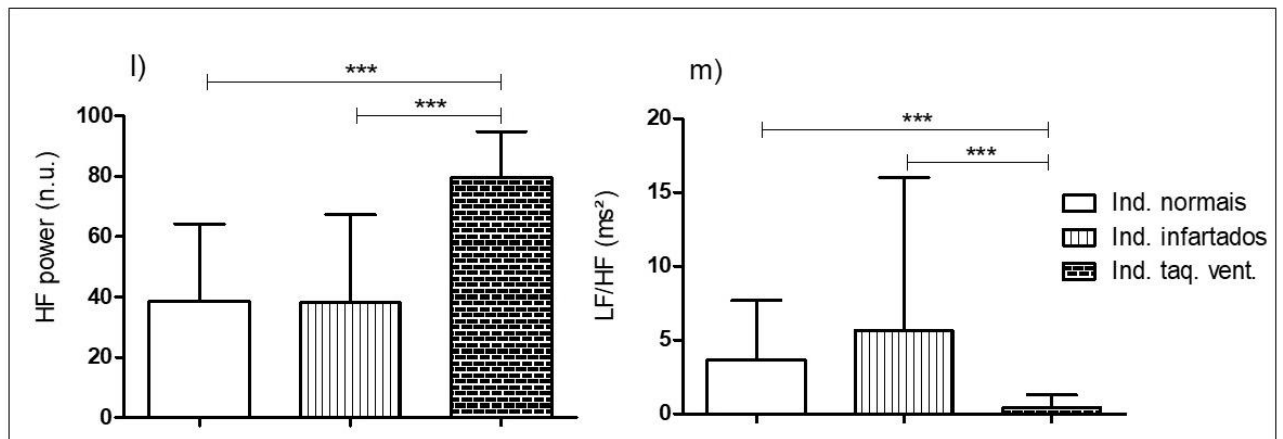
Fonte: Autor

Figura-15: Parâmetros do domínio da frequência para os três grupos analisados: i) HF (ms²); j) HF (%)



Fonte: Autor

Figura-16: Parâmetros do domínio da frequência para os três grupos analisados: l) HF (n.u); m) LF/HF (ms²)



Fonte: Autor

Também foram aplicados nessas análises o teste não paramétrico, ou seja, para todas as análises do domínio da frequência foi realizado o pós-teste de *Dunn*. Nas variáveis que apresentaram diferenças estatísticas, a maior prevalência de diferença foi entre os grupos NOR vs. TAQ.

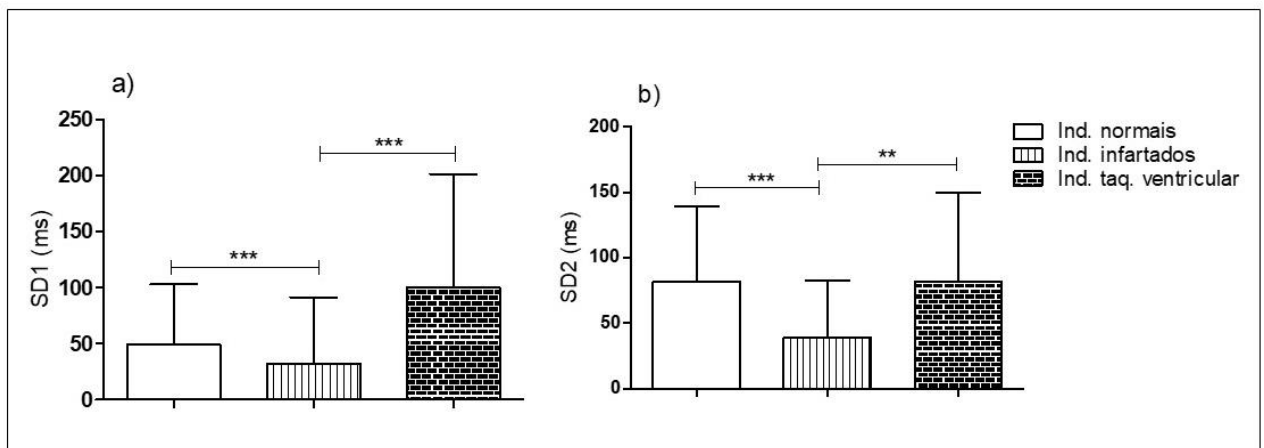
Baker e colaboradores fizeram um estudo em pacientes com síndrome de taquicardia e uma população jovem saudável, onde durante o estudo não foram apresentadas diferenças significativas nas variáveis LF, HF e razão LF/HF, o que diferencia do estudo, onde as variáveis tem maiores diferenças os grupos NOR vs. TAQ (BAKER et al, 2018).

Outras predições podem ser observadas no estudo de Chattipakorn e colaboradores (2007), onde é mostrado que um aumento na LF e na razão LF/HF pode refletir um desequilíbrio simpátovagal, sendo preditores de mortalidade cardiovascular no pós-infarto (CHATTIPAKORN et al., 2007).

5.3 Métodos não lineares

Os métodos não lineares não apresentavam uma distribuição gaussiana, logo, o teste aplicado foi o não paramétrico. A Figura-17 mostra as diferenças entre os grupos.

Figura-17: Parâmetros não linear para os três grupos analisados: a) Poincaré SD1; b) Poincaré SD2



Fonte: Autor

O parâmetro não-linear na VFC não descreve a amplitude da variabilidade, mas sim, as características qualitativas da estrutura, ou seja, a dinâmica do sinal (GRONWALD, 2019). Um gráfico de *Poincaré* é uma representação da correlação entre os intervalos RR sucessivos.

O valor de SD1 é igual ao desvio padrão próximos aos dados instantâneos de variabilidade de batimento a batimento, enquanto SD2 representa o desvio padrão contínuo a longo prazo. Assim, SD1 e SD2 representam VFC de curto e longo prazo, respectivamente (SOTIRIOU et al., 2013).

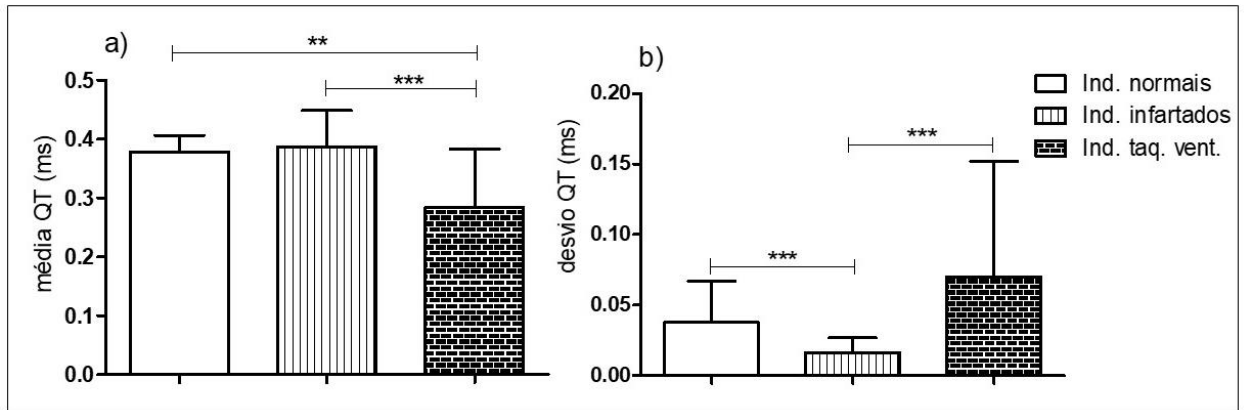
As análises realizadas dos métodos não-lineares apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos NOR vs. INF e INF vs. TAQ.

Chattipakorn et al., 2007 cita que em um estudo com 446 pacientes infartados, verificou-se SD1 e SD2 como preditores mais fortes para mortalidade arritmica e mortalidade cardíaca, ou seja, parâmetros não-lineares foram relatados como preditores de mortalidade cardíaca pós-infarto.

5.4 Intervalo QT

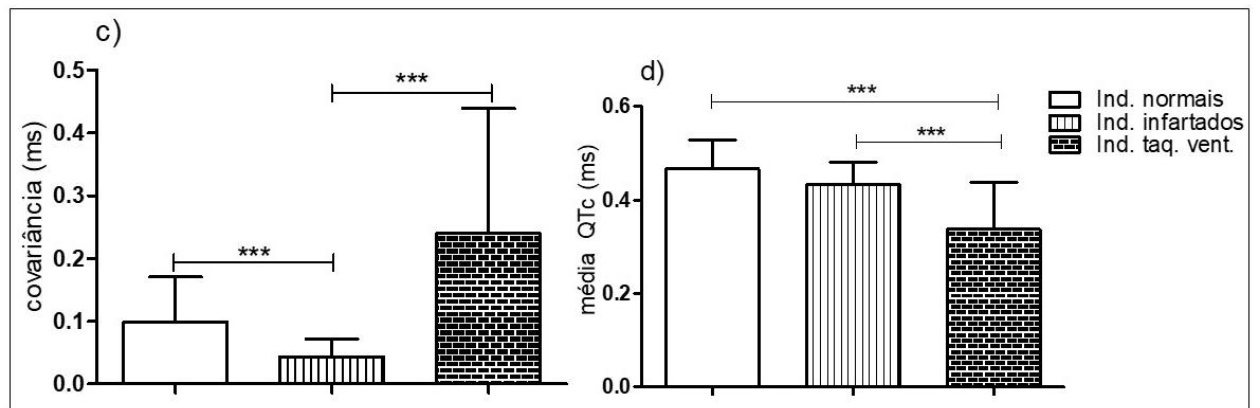
Este intervalo representa a duração da atividade elétrica ventricular. As figuras 18, 19 e 20 a seguir apresentam as diferenças entre os grupos analisados.

Figura-18: Parâmetros do intervalo QT para os três grupos analisados: a) média QT; b) desvio QT



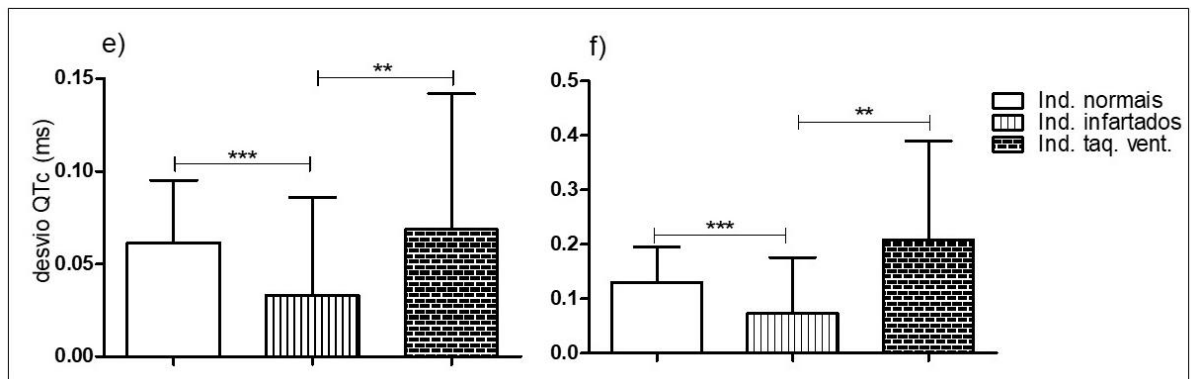
Fonte: Autor

Figura-19: Parâmetros do intervalo QT para os três grupos analisados: c) covariância (ms); d) média QTc



Fonte: Autor

Figura-20: Parâmetros do intervalo QT para os três grupos analisados: e) desvio QTc; f) covariância QTc



Fonte: Autor

No intervalo QT, a média QT e a média QTc apresentaram uma distribuição gaussiana, logo nessas variáveis foi usado o pós-teste de *Tukey*. Nas demais variáveis foi utilizado o pós-teste de *Dunn*.

Foi possível notar que em todas variáveis apresentaram diferenças entre os grupos INF vs. TAQ. Isso pode ser explicado com o estudo de Júnior et al., 2004 que em algumas situações o aparecimento de um intervalo QT prolongado pode ser a primeira manifestação de uma doença sistêmica. Além disso, o aumento deste intervalo é um tipo de taquicardia ventricular polimórfica.

Perkiomaki e colaboradores (1997) estudaram 94 pacientes com doença arterial coronariana devido a taquicardia ventricular e 70 pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio, analisados através do ECG durante 24 horas que foi utilizado para estimar as diferenças nos valores de QT e VFC entre os grupos de pacientes. Utilizado ainda o teste de *Kruskal-Wallis*. Foi utilizado a análise de covariância para comparação da dispersão do QTc e da VFC entre o grupo de taquicardia e pós-infarto. O aumento da dispersão do QT está associado a taquicardia ventricular, mas a baixa VFC não está especificamente relacionado a taquicardia. Já a redução contínua da VFC dos intervalos RR foi um achado específico em pacientes pós-infarto (PERKIOMAKI et al, 1997).

O estudo de Nayyar et al. 2017 também foi possível mostrar uma comparação entre 08 pacientes saudáveis e 08 pacientes de taquicardia ventricular submetidos a análises através do ECG e através de um algoritmo para medir os intervalos QT batimento a batimento e foi possível notar a dispersão global da morfologia da onda T

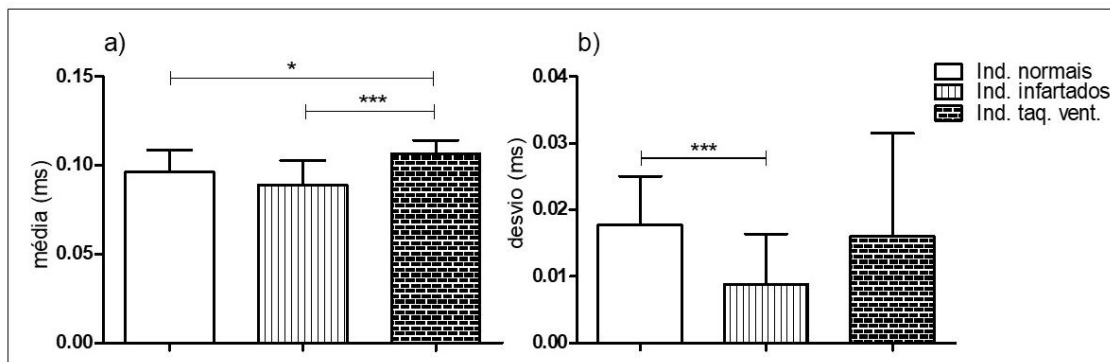
e intervalo QT, onde os resultados de dispersão batimento a batimento nos pacientes com taquicardia ventricular foram consideravelmente maiores (NAYYAR et al., 2017).

Analisando os estudos, pode ser explicado como a prevalência entre os grupos teve maior destaque com os grupos de taquicardia ventricular.

5.5 Intervalo TT (TTP-e)

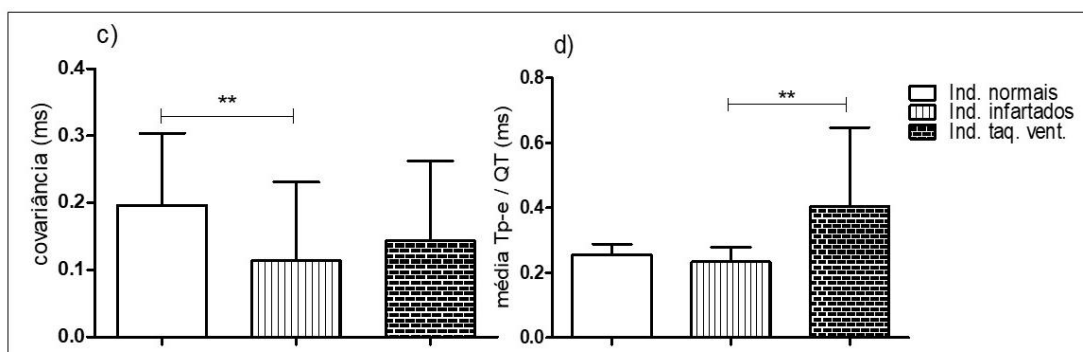
Este intervalo, que tem como medida de dispersão da repolarização entre os ventrículos direito e esquerdo também foi analisado. Os resultados foram apresentados nos gráficos, mostrados nas figuras 21 a 25.

Figura-21: Parâmetros do intervalo TTP-e para os três grupos analisados: a) média (ms); b) desvio (ms)



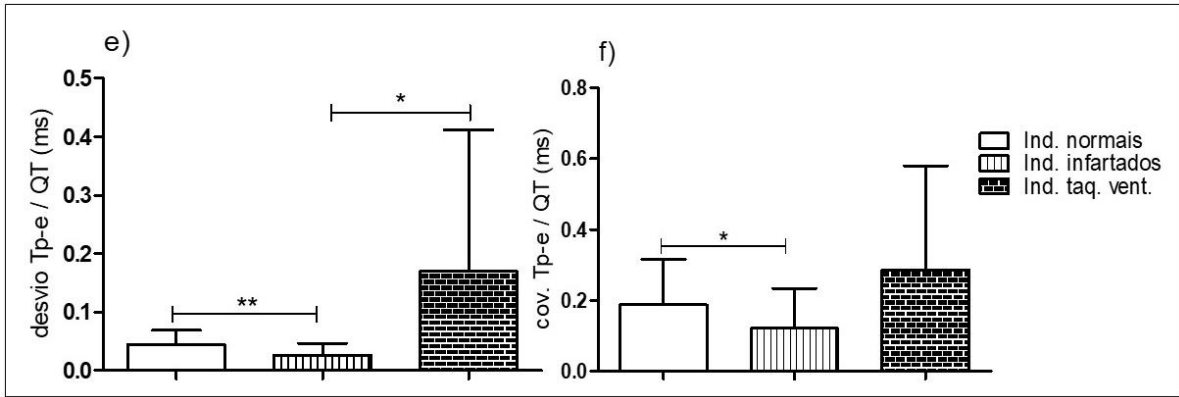
Fonte: Autor

Figura-22: Parâmetros do intervalo TTP-e para os três grupos analisados: c) covariância; d) média TTP-e / QT



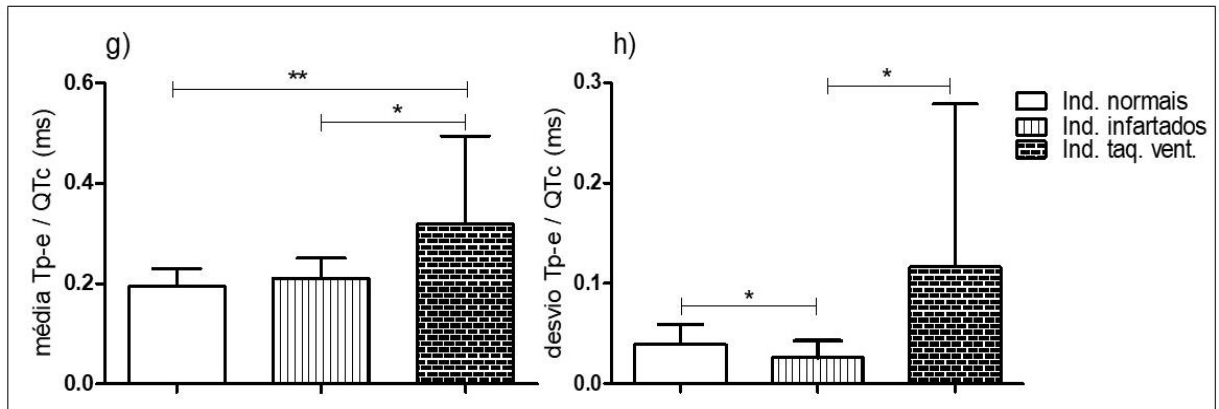
Fonte: Autor

Figura-23: Parâmetros do intervalo TTp-e para os três grupos analisados: e) desvio TTp-2/QT; f) covariância TTp-e / QT



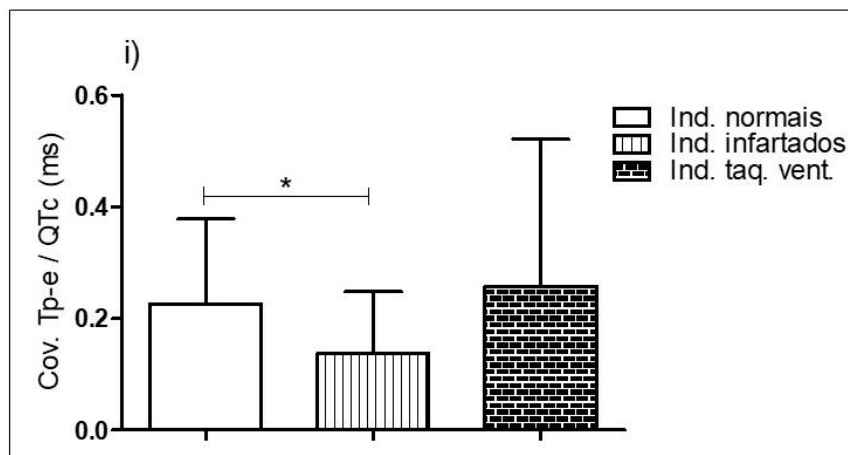
Fonte: Autor

Figura-24: Parâmetros do intervalo TTp-e para os três grupos analisados: g) média TTp-e; h) desvio TTp-e / QTc



Fonte: Autor

Figura-25: Parâmetros do intervalo TTp-e para os três grupos analisados: i) covariância TTp-e / QTc



Fonte: Autor

Nenhuma das variáveis não apresentava distribuição gaussiana, então o pós-teste aplicado foi o de *Dunn*. Os resultados das diferenças que tiveram maiores prevalências foram entre NOR vs. INF e INF vs. TAQ.

O potencial TTp-e serve como estratificador de risco para o desenvolvimento de arritmias cardíacas, considerando “o melhor preditor” de arritmias ventriculares. Estudos de meta-análise envolvendo pacientes relataram que prolongamento de TTp-e é preditor significativo para insuficiência cardíaca (ANTZELEVITCH; DIEGO, 2019).

Wang et al., 2019 estudaram 65 pacientes com angina complicada para taquicardia ventricular através dos parâmetros do ECG. Este estudo mostrou que elevação do segmento ST, intervalo TTp-e e relação TTp-e/QT podem prever a ocorrência taquicardia ventricular ou fibrilação com angina. Um aumento da razão TTp-e/QT poderia prever a extensão do segmento ST (WANG et al., 2019).

Neste estudo podemos notar que em praticamente todas as análises tiveram diferenças estatísticas e para complementar as análises, o modelo de predição com regressão logística foram avaliados os valores de F1 score obtido em cada grupo e também o F1 score médio. No total foram consideradas 22 variáveis de entrada de todos os métodos calculados de cada grupo. Foram considerados quatro diferentes modelos, com avaliação do F1 score para a contribuição de cada variável individual de entrada (modelo 1), com combinação de duas variáveis (modelo 2), com combinação de três variáveis (modelo 3) e com combinação de quatro variáveis (modelo 4).

Tabela-4: Modelo 1 de predição de F1 score para 01 (uma) variável

Parâmetros	NOR	INF	TAQ	F1 score médio
VLF Power (%)	0,583	0,523	0,666	0,591
LF/HF Power (ms ²)	0,457	0,565	0,666	0,563
LF Power (n.u.)	0,350	0,409	0,666	0,475
HF Power (n.u.)	0,358	0,434	0,608	0,467
HF Power (%)	0,000	0,580	0,818	0,466
SD1	0,390	0,581	0,333	0,435
RMSSD	0,390	0,581	0,333	0,435
LF Power (%)	0,465	0,400	0,400	0,421
SD2	0,595	0,653	0,000	0,416

VLF Power (ms ²)	0,540	0,645	0,000	0,395
STD HR (1/min)	0,526	0,655	0,000	0,394
Média RR (ms)	0,620	0,536	0,000	0,385
Mean HR (1/min)	0,581	0,545	0,000	0,375
STD RR (ms)	0,500	0,618	0,000	0,372
HF peak (Hz)	0,511	0,535	0,000	0,349
LF Power (%)	0,352	0,615	0,000	0,322
pNN50	0,270	0,633	0,000	0,301
NN50	0,263	0,633	0,000	0,298
HF Power (ms ²)	0,000	0,567	0,200	0,255
tot (%)	0,615	0,000	0,000	0,205
LF peak (Hz)	0,000	0,560	0,000	0,186
VLF Peak (Hz)	0,000	0,560	0,000	0,186

Fonte: Autoria própria.

Observe que para o modelo 1, quando considerado apenas uma variável individual, o maior F1 score médio é o parâmetro *VLF power* (%) com aproximadamente 60%. Em termos do score para cada grupo, verificamos que esta variável pode ser preditora de indivíduos com taquicardia ventricular (TAQ) comparada aos demais grupos. Em Hadase et al (2004), essa variável foi considerada um preditor clínico para paciente com falha cardíaca congestiva. Além de apontada como fator de risco preditor para eventos cardíacos. De forma geral, dada a possível similaridade que possa existir em algumas séries temporais do ponto de vista dos métodos lineares (domínio do tempo e domínio da frequência), a utilização de apenas uma variável no modelo de predição não é muito eficaz em alcançar valores acima de 60% para o F1 score médio.

Nesse contexto, para explorar combinações de variáveis de entrada, foram estabelecidos os demais modelos de predição. Assim, o modelo 2 foi elaborado considerando todas as possíveis combinações de duas variáveis de entrada, o modelo 3 elaborado considerando todas as possíveis combinações de três variáveis e o modelo 4 com todas as combinações de quatro variáveis de entrada. É importante ressaltar que para todos os modelos o conjunto de dados de treinamento e de teste foram constituídos na proporção de 70/30, respectivamente. A Tabela-5 demonstra os

valores de F1 score médio (ordem decrescente) para as 10 primeiras combinações de duas variáveis de entrada no modelo 2.

Tabela-5: Modelo 2 de predição de F1 score para 02 (duas) variáveis

Parâmetros	NOR	INF	TAQ	F1 score médio
Média HR (1/min) HF Power (%)	0,734	0,594	0,818	0,715
Média RR (ms) HF Power (%)	0,730	0,514	0,857	0,700
Média HR (1/min) LF/HF Power (ms ²)	0,680	0,585	0,800	0,688
HF power (%) Poincaré SD1 (ms)	0,571	0,666	0,818	0,685
RMSSD HF power (%)	0,571	0,666	0,818	0,685
HF power (%) Poincaré SD2 (ms)	0,697	0,622	0,700	0,673
VLf Power (ms ²) HF Power (ms ²)	0,529	0,653	0,818	0,667
STD HR (1/min) HF Power (%)	0,529	0,641	0,761	0,644
Média HR (1/min) VLf Power (%)	0,640	0,585	0,705	0,643
STD RR (ms) HF Power (%)	0,651	0,577	0,700	0,642

Fonte: Autoria própria.

Quando considerado o modelo 2 vimos que os valores de F1 score médio são maiores que na Tabela 4. A combinação das variáveis média HR (1/min) e HF power (%) apresenta score de 71,6%. Note que a combinação das variáveis tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência permite uma distinção melhor dos grupos estudados. A literatura aponta para uma forte relação do HF power e atividade parassimpática cardíaca.

A Tabela 6 apresenta os valores de F1 score médio em ordem decrescente para as 10 primeiras combinações de três variáveis de entrada no modelo 3 de regressão logística. Observe que a combinação das variáveis mean RR (ms), VLf power (%) e HF power (%) possui F1 score médio de 76%.

Foi possível observar no estudo de Fauchier (1999) a análise do domínio do tempo e da frequência, avaliando o valor do prognóstico da VFC para morte súbita ou taquicardia, usando a análise multivariada, que apresentou STD, Tot e VLf

diminuídos, que foram preditores de morte súbita. O estudo de Guzzeti (2005) mostra que os parâmetros da VFC podem ser preditores significativos, mostrando que, neste estudo foi possível identificar os índices LF e HF possuem uma relação significativa com morte súbita (Guzzeti et al 2005)

Tabela-6: Modelo 3 de predição de F1 score para 03 (três) variáveis

Parâmetros	NOR	INF	TAQ	F1 score médio
Média RR (ms) VLF Power (%) HF power (%)	0,755	0,666	0,857	0,759
Média RR (ms) pNN50 (%) HF Power (%)	0,745	0,594	0,900	0,746
Média HR (1/min) VLF Power (ms ²) LF/HF Power (ms ²)	0,714	0,666	0,857	0,746
Média RR (ms) HF power (%) LF/HF power(ms ²)	0,760	0,594	0,857	0,737
mean HR (1/min) HF power (%) LF/HF power(ms ²)	0,760	0,611	0,818	0,729
Média RR (ms) VLF Power (%) LF Power (%)	0,760	0,611	0,818	0,729
Média RR (ms) STD RR (ms) VLF Power (%)	0,734	0,697	0,750	0,727
Média HR (1/min) LF Power (%) LF Power (n.u.)	0,723	0,600	0,857	0,726
Média HR (1/min) LF Power (%) HF Power (n.u.)	0,723	0,600	0,857	0,726
Média RR (ms) HF Power (%) Poincaré SD2 (ms)	0,791	0,714	0,666	0,724

Fonte: Autoria própria.

A Tabela 7 apresenta os valores de F1 score médio em ordem decrescente para as 10 primeiras combinações de quatro variáveis de entrada no modelo 4 de regressão logística. Observe que a combinação das variáveis *mean RR* (ms), *VLF power* (ms²), *LF power* (ms²) e *HF power* (%) possui F1 score médio de 78%.

Tabela-7: Modelo 4 de predição de F1 score para 04 (quatro) variáveis

Parâmetros	NOR	INF	TAQ	F1 score médio
Média RR (ms) VLF Power (%) LF power (%) HF Power (%)	0,755	0,697	0,900	0,784
Média RR (ms) STD RR (ms) STD RR (ms) HF Power (%)	0,808	0,750	0,761	0,773
Média RR (ms) VLF Power (%) LF Power (%) Poincaré SD 2 (ms)	0,851	0,790	0,666	0,769
Média HR (1/min) LF Power (n.u.) LF Power (%) LF/HF power(ms ²)	0,791	0,684	0,818	0,764
Média HR (1/min) HF Power (n.u.) LF/HF power (ms ²) Poincaré SD 2 (ms)	0,844	0,744	0,700	0,762
Média HR (1/min) LF Power (n.u.) LF/HF power (ms ²) Poincaré SD 2 (ms)	0,844	0,744	0,700	0,762
Média RR (ms) VLF peak (Hz) VLF Power (%) HF Power (%)	0,755	0,666	0,857	0,759
Média RR (ms) LF peak (Hz) VLF Power (%) HF Power (%)	0,755	0,666	0,857	0,759
Média RR (ms) STD RR (ms) LF Power (%) HF Power (%)	0,816	0,700	0,736	0,751
Média RR (ms) STD RR (ms) pNN50 (%) HF Power (%)	0,765	0,682	0,800	0,749

Fonte: Autoria própria.

6 CONCLUSÃO

Funcionando como uma medida não invasiva, a VFC pode ser usada como preditora para eventos cardíacos, sendo possível identificar e diferenciar os grupos de indivíduos saudáveis, indivíduos com infarto e com taquicardia ventricular pelos parâmetros dos métodos lineares e não lineares obtidos através das séries temporais de intervalos RR e sabendo que a VFC tem ligação com o Sistema Nervoso Autônomo, podendo mostrar qual sinal de atividade está maior, o tom simpático ou parassimpático. Com base nos achados, os resultados encontrados corroboram com outros estudos que tem mostrado o poder das medidas lineares e não lineares.

Logo, a variabilidade da frequência cardíaca pode mostrar quão bem sucedido um indivíduo está ao enfrentar os desafios da sua vida, mostrando que quanto maior a VFC, maior capacidade cognitiva o indivíduo terá, mesmo apresentando limitações em seu uso, pois requer uma forma mais aprofundada para se estudar. Mas, a importância de estudar o intervalo RR é que ele descreve o intervalo entre os batimentos ao longo do tempo e a medição desses intervalos RR que podem ser medidos de forma mais fácil através de *softwares* e cálculos computacionais, gerando gráficos para melhor compreensão. Dessa forma pode se diagnosticar doenças cardíacas e no sistema nervoso, mesmo que estejam relacionadas a outros órgãos do corpo. Isso é mostrado também nas análises do intervalo QT e TTp-e que vem sendo considerada um importante marcador na predição do risco de morte súbita.

Foi possível cumprir com os objetivos, pois foram realizadas as análises e apresentados os resultados tendo maior prevalência de diferenças, quando realizadas em todos os métodos (lineares e não lineares) e intervalos QT e TT, entre os grupos infartados vs. taquicardia ventricular.

Também como análise complementar, a utilização da regressão logística como forma complementar para as análises foi de extrema importância, mostrando que a combinação dos parâmetros pode levar até 78% quando calculado o F1 score na predição dos eventos cardíacos com maior prevalência no domínio da frequência onde a muito baixa frequência (VLF *power* %) foi apresentada por mais vezes nas comparações entre as variáveis.

Logo, com perspectivas futuras, os achados e discussões levantadas neste estudo abrem possibilidades para captar dados de interesse biomédico, podendo ser utilizado para diagnóstico em diversas aplicações, unindo conhecimento médico, matemático e computacional.

REFERÊNCIAS

- AKIL, E.; TAMAM, Y.; AKIL, M. A.; KAPLAN, I.; BILIK, M. Z.; ACAR, A.; TAMAM, B. Identifying autonomic nervous system dysfunction in acute cerebrovascular attack by assessments of heart rate variability and catecholamine levels. **Journal of neurosciences**, v. 6, p. 145-150, 2015.
- ALBRECHT, R. F.; OHIRA, M. L. B. Bases de dados: metodologia para seleção e coleta de documentos. **Revista ACB**, v. 5, p. 131-143, 2000.
- ALMEIDA, D. S. **Estudo da variabilidade de frequência cardíaca durante o período de recuperação pós-exercício em pacientes hipertensos – efeito do treinamento físico**. 2016. Tese (Mestre em Reabilitação e desempenho funcional) – Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do aparelho Locomotor, Universidade de São Paulo, 2016.
- ALMEIDA, M. A. F. **Filtragem digital de sinais biomédicos**. 1997. Tese (Mestre em Engenharia Elétrica) – Universidade Federal de Santa Catarina, 1997.
- ANGELIS, K.; SANTOS, M. S. B.; IRIGOYEN, M. C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, p. 1-7, 2004.
- ANTZELEVITCH, C.; DIEGO, J. M. Counterpoint Tpeak-Tend interval as a marker of arrhythmic risk. **Heart Rhythm**, v. 16, 2020.
- ANTZELEVITCH, C.; DIEGO, J. M. Tpeak-Tend interval as a marker of arrhythmic risk. **Heart Rhythm Society**, p. 954-955, 2019.
- BAKER, J.; RACOSTA, J. M.; BALINT, B.; KIMPINSKI, K. Utility of time and frequency domain parameters of heart rate variability in the context of autonomic disorders characterized by orthostatic dysfunction. **Journal of Clinical Neurophysiology**, p. 1-7, 2018.
- BARROS, M. N. D.; SILVA, M. C. A.; NETO, N. R. O.; ESCARIÃO, A. G.; ALBUQUERQUE, A. L. T. Nova metodologia de ensino do ECG: desmitificando a teoria na prática – ensino prático do ECG. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 40, p. 751-756, 2016.
- BELFORT, A. U.; TRECCOSSO, S. P.; SILVA, J. L. F.; PILLAT, V. G.; FREITAS, C. B. N.; SANTOS, L. Extended central tendency measure and difference plot for heart rate variability analysis. **Elsevier**, 2019.
- BILCHICK, K. C.; BERGER, R. Heart rate variability. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, Vol. 17, p. 691-694, 2006.
- BJELAKOVIC, B.; VUKOMANOVIC, G.; VUKOMANOVIC, V.; PEJCIC, L.; SARANAC, L.; BJELAKOVIC, L.; DIMITRIJEVIC, L. Heart rate variability in children with idiopathic ventricular tachycardia. **Clin Auton Res**, Vol. 17, p. 153-159, 2007.

BRITO, F. G. **Prevalência das alterações eletrocardiográficas e discussão quantitativa do eletrocardiograma normal do projeto teleminas saúde**. Tese (Mestre Engenharia Elétrica) – Universidade Federal de Uberlândia, 2013.

CALVO, A. M.; LÓPEZ, J. F. Universal structures of normal and pathological heart variability. **Scientific reports**, p. 1-11, 2016.

CASTRO, P.; LIMA, T. P.; COSTA, R. M. R.; CUNHA, F. A.; VIGÁRIO P. S. Utilização de cardiofrequencímetro para mensuração da variabilidade da frequência cardíaca no repouso: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, 2021.

CASTRO, R. R. T.; RAMALHO, S. H. R.; NÓBREGA, A. C. L. Critérios para seleção do intervalo RR no eletrocardiograma para quantificação da arritmia sinusal respiratória. **Revista brasileira de medicina do esporte**, v. 6, p. 5-8, 2000.

CASTRO, R. R. T.; SERRA, S. M.; NÓBREGA, A. C. L. Reduction of QTc interval dispersion. Potential mechanism of cardiac protection of pyridostigmine bromide. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 75, p. 210-213, 2000.

CHATTIPAKORN, N.; INCHAROEN, T.; KANLOP, N.; CHATTIPAKORN, S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. **Elsevier**, Vol. 120, p. 289-296, 2007.

CYGANKIEWICZ, I. Heart rate turbulence. **Elsevier**, Poland, Vol. 56, p. 160-171, 2013.

CYGANKIEWICZ, I.; ZAREBA, W. Heart rate variability. **Elsevier**, Poland, Vol. 117, p. 379-393, 2013.

DAURRIEX, F.; SCANAVACCA, M. Arritmias ventriculares sustentadas: a tempestade chegou. **Sociedade de Cardiologia do estado de São Paulo**, v. 3, p. 291-295, 2018.

DUTRA, A. F.; NICOLA, A. L.; SOUSA, L. A.; SILVA, A. P. L. **Anatomia e Fisiologia Cardiovascular**. Disponível em: <https://editoradoseditores.com.br/wp-content/uploads/2019/01/Cap.01-HCOR-ECI.pdf>. Acesso em: 03 de junho de 2022.

ERIKSSEN, G.; LIESTOL, K.; GULLESTAD, L.; HAUGAA, K. H.; BENDZ, B.; AMLIE, J. P. The terminal part of the QT interval (Tpeak to Tend): A predictor of mortality after acute myocardial infarction. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, Vol. 17, p. 85-94, 2012.

FANG, J. Public awareness of heart attack symptoms: what should we look for and how will it help? **Editorial Future Cardiology**, Vol. 6, p. 563-565, 2010.

FELDMAN, J.; GOLDWASSER, G. P. Eletrocardiograma: recomendações para sua interpretação. **Revista da SOCERJ**, v. 17, p. 251-256, 2004.

GATTI, B. A. Estudos quantitativos em educação. **Educação e pesquisa**, v. 30, 0. 11-30, 2004.

GOMES, O. M. **Fisiologia Cardiovascular Aplicada**. Editora Edicor, 2005.

GONZALEZ, F.; ARTEAGA, M. I.; JOFRE, M. L.; VALDEBENITO, M.; PARDO, J. Importancia del electrocardiograma en el diagnostico del infarto agudo al miocárdio por obstrucción del tronco común de artéria coronária izquierda. **Rev Med Chile**, Vol. 148, p. 1508-1512, 2020.

GONZALEZ, L. A. **Regressão Logística e suas Aplicações**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciência da Computação) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

GRONWALD, T. Correlation properties of heart rate variability during endurance exercise: a systematic review. **Ann Noninvasive electrocardiol**, p. 1-11, 2019.

HADASE, M.; AZUMA, A.; ZEN, K.; ASADA, S.; KAWASAKI, T.; KAMITANI, T.; KAWASALI, S.; SUGIHARA, H.; MATSUBARA, H. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. **Circulation Journal**, v. 68, p. 343-347, 2004.

HARRIS, P. R. E. The normal electrocardiogram resting 12-lead monitoring in the hospital. **Elsevier**, Vol. 28, p. 281-296, 2016.

JIMENES, D. R.; MUNIZ, E.; SANTANA, D. M. G.; GOMES, C. R. G.; BARBOSA, C. P. Inervação cardíaca: um estudo de revisão com ênfase no plexo cardíaco. **Revista Uningá**, v. 52, p. 92-99, 2017.

JUNIOR, N. A. O.; ANDRÉ, E. M.; MACIEL, W. A.; SIQUEIRA, L. R.; ATIÉ, J.; COSENZA, R. O eletrocardiograma e a síndrome de QT longo. **Revista da SOCERJ**, v. 17, p. 177-182, 2004.

KAPLAN, O.; KURTOGLU, E.; NAR, G.; YASAR, E.; GOZUBUYUK G.; DOGAN, C.; BOZ, A. U.; HIDAYET, S.; PEKDEMIR, H. Avaliação eletrocardiográfica do intervalo Tpeak-Tend em indivíduos com espessura aumentada do tecido adiposo epicárdico. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, p. 566-572, 2015.

KAWAGUICHI, L. Y.; NASCIMENTO, A. C. P.; FRIGO, L.; JUNIOR, A. R. P.; CRIOLLO, C. J. T.; MARTINS, R. A. B. Caracterização da variabilidade de frequência cardíaca e sensibilidade do barorreflexo em indivíduos sedentários e atletas do sexo masculino. **Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, p. 231-236, 2007.

KRITTAYAPHONG, R.; VEERAKUL, G.; BHURIPANYO, K.; JIRASIROJANAKORN, K.; NADEMANEE, K. Heart rate variability in patients with sudden unexpected cardiac arrest in Thailand. **The American journal of cardiology**, v. 91, p. 77-81, 2003.

LAKUSIC, N.; MAHOVIC, D.; KRUZLIAK, P.; HABEK, J. C.; NOVAK, M.; CEROVEC, D. Changes in heart rate variability after coronary artery bypass grafting and clinical importance of these findings. **Biomed research international**, p. 1-7, 2014.

LATIF, R.; MAJEED, F. Association between chocolate consumption frequency and heart rate variability indices. **Elsevier**, p. 1-4, 2019.

LOPES, P. F. F.; OLIVEIRA, M. I. B.; ANDRÉ, S. M. S.; NASCIMENTO, D. L. A.; SILVA, C. S. S.; REBOUÇAS, G. M.; FELIPE, T. R.; FILHO, J. B. A.; MEDEIROS, H. J. Aplicabilidade clínica da variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Neurocienc**, v. 4, p. 600-603, 2013.

LOURES, D. L.; BALDOTTO, C. S. R.; SOUSA, E. B.; NÓBREGA, A. C. L. Estresse mental e sistema cardiovascular. **Arquivo brasileiro de cardiologia**, v. 78, p. 525-530, 2002.

LU, L.; LIU, M.; SUN, R.; ZHENG, Y.; ZHANG, P. Myocardial infarction: Symptoms and Treatments. **Cell Biochem Biophys**, Vol. 72, p. 865-867, 2015.

MAIA, A. **Sistema circulatório**. Disponível em:

<http://www.serdigital.com.br/gerenciador/ambienteseguro/clientes/andremaia/downloads/92.pdf>, Acesso em 04 de abril de 2022.

MALTA, D. C.; TEIXEIRA, R.; OLIVEIRA, G. M. M.; RIBEIRO, A. L. P. Mortalidade por doenças cardiovasculares segundo o sistema de informação sobre mortalidade e estimativas do estudo carga global de doenças no Brasil, 2000-2017. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, p. 152-160, 2020.

MANSUR, P. H. G.; CURY, L. K. P.; FILHO, J. B. D.; RESENDE, E. S.; DESTRO, J. P. B.; OLIVEIRA, L. M.; MORAES, D. C. G.; FREITAS, G. R. R.; ROCHA, L. S. S. Análise de registros eletrocardiográficos associados ao infarto agudo do miocárdio. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 87, p. 106-114, 2006.

MARÃES, V. R. F. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. **Elsevier**, v. 3, p. 33-42, 2010.

MCSTAY, S. Recording a 12-lead electrocardiogram (ECG). **British Journal of Nursing**, Vol. 28, p. 756-60, 2019.

MERIN, R. G. A função do coração e efeitos das drogas anestésicos e adjuvantes. **Revista Brasileira Anestesia**, p. 445-452, 1981.

MERT, K. U.; ILGUY, S.; MERT, G. O.; DURAL, M.; ISKENDEROV, K. Noninvasive predictors of cardiac arrhythmias in bodybuilders. **Portuguese Journal of cardiology**, v.8, p. 693-701, 2018.

NAYYAR, S.; HASAN, M. A.; THOMSON K. C. R.; SULLIVAN, T.; BAUMERT, M. Effect of loss of heart rate variability on T-Wave heterogeneity and QT variability in heart failure patients: implications in ventricular arrhythmogenesis. **Cardiovascular Engineering and technology**, 2017.

NETO, F. S.; PISANI, C. F.; DARRIEUX F. C. F.; CIRINO, C. M. F.; HACHUL, D. T.; SANTOS, A. M.; RIERA, A. R. P. Validação de um algoritmo simples para detecção de taquicardia ventricular no eletrocardiograma. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2021.

OLIVEIRA, A. A.; NETO, F. H. C. **Anatomia e Fisiologia: a incrível máquina humana**. 2ª Edição, Fortaleza, 2015.

- PASCHOAL, M. A. **Fisioterapia Cardiovascular**. Editora Manole, São Paulo, 2010.
- PEREIRA, J. M. V.; CAVALCANTI, A. C. D.; SANTANA, R. F.; CASSIANO, K. M.; QUELUCI, G. C.; GUIMARÃES, T. C. F. Diagnósticos de enfermagem de pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares. **Esc. Anna Nery**, v. 4, p. 737-745, 2011.
- PERIOMAKI, J.; HUIKURI, H. V.; KOISTINEN J. M.; MAKIKALLIO T.; CASTELLANOS, A.; MYERBURG, R. J. Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. **American college of cardiology**, Vol. 30, p. 1331-1338, 1997.
- PINHEIRO, D. S.; JARDIM, P. C. B. Mortalidade por doença isquêmica do coração no Brasil – disparidades no Nordeste. **Arquivo brasileiro de cardiologia**, v. 117, p. 61-62, 2021.
- POSTEMA, P. G.; WILDE, A. M. The measurement of the QT interval. **Cardiology reviews**, v. 10, p. 287-294, 2014.
- QUAN, K. J. Palpitation extended electrocardiogram monitoring: which testes to use and when. **Med Clinical of north America**, v. 103, p. 785-791, 2019.
- REIS, A. F.; BASTOS, B. G.; MESQUITA, E. T.; ROMEO, L. J. M.; NÓBREGA, A. C. L. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, V. 70, p. 193-199, 1998.
- REIS, H. J. L.; GUIMARÃES, H. P.; ZAZULA, A. D.; VASQUE, R. G.; LOPES, R. D. **ECG – Manual Prático de Eletrocardiograma**, Editora Atheneu, Belo Horizonte, 2013.
- RIBEIRO, A. G.; COTTA, R. M. M.; RIBEIRO, S. M. R. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Ciência e saúde coletiva**, vol. 17, p. 7-17, 2012.
- ROQUE, J. M. A.; **Variabilidade da frequência cardíaca**. 2009. Trabalho de Seminário Integrado, Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física, Coimbra, 2009.
- SÁ, J. C. F.; COSTA, E. C.; SILVA, E.; AZEVEDO, G. D. Variabilidade da frequência cardíaca como método de avaliação do sistema nervoso autônomo na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, p. 421-42, 2013.
- SALADIEH, A.; RASMUSSEN, V.; HEIN, H. O.; HANSEN, J. F. Familial predisposition of premature heart attack and reduced heart rate variability. **The American of cardiology**, v. 92, p. 23-236, 2003.
- SANTOS, L.; BARROSO, J. J.; GODOY, M. F.; MACAU, E. N.; FREITAS, U. S. Recurrence quantification analysis as a tool for discrimination among different

dynamics classes: the heart rate variability associated to different age groups. **Springer international publishing Switzerland**, 2014.

SANTOS, L.; BARROSO, J. J.; MACAU, E. N.; GODOY, M. F. Application of an automatic adaptive filter for heart rate variability analysis. **Elsevier**, v. 35, p. 1778-1785, 2013.

SOTIRIOU, P.; KOUIDI, E.; SAMARAS, T.; DELIGIANNIS, A. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in master athletes and healthy middle-aged non athletes. **Elsevier**, Vol. 35, p. 1676-1681, 2013.

SOUZA, P. V. E. **Sistema de aquisição de sinais de EMG e ECG para plataforma ANDROID**. 2015. Tese (Mestre em Engenharia Elétrica) – Centro de Tecnologia e Geociências, Universidade Federal do Pernambuco, 2015.

STEIN, P. K.; DOMITROVICH, P. P.; HUIKURI H. V.; KLEIGER, R. E. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, Vol. 16, p. 13-20, 2005.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 15, p. 354-381, 1996.

TSE, G.; GONG, M.; WONG, WT.; GEORGOPOULOS, S.; LETSAS, KP.; VASSILIOU, VS.; CHAN, YS.; YAN, BP.; WONG, SH.; WU, WK.; CIOBANU, A.; Li, G.; SHENTHAR, J.; SAGUNER, AM.; ALI-HASAN-AL-SAEGH, S.; BHARDWAJ, A.; SAWANT, AC.; WHITTAKER, P.; XIA, Y.; YAN, G-X.; LIU, T. The Tpeak – Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and metaanalysis, **Heart Rhythm** (2017), doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.031.

VALENTI, V. E. O uso recente da variabilidade da frequência cardíaca para pesquisa. **Journal of Human Growth and Development**, v. 25, p. 138-142, 2015.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 2, p. 205-217, 2009.

WANDERLEY, A. L. **Sobre a dinâmica do sistema cardiovascular**. 2005. Tese (Mestre em Engenharia Elétrica) – Centro de Tecnologia e Geociências, Universidade Federal de Pernambuco, 2005.

WANG, X.; ZHANG, L.; GAO, C.; ZHU, J. ST-segment elevation and the Tpeak-Tend/QT ratio predict the occurrence of malignant arrhythmia events in patients with vasospastic angina. **Elsevier**, Vol. 53, p. 52-56, 2019.

WU, T. C.; SACILOTTO, L.; DARRIEUX, F. C. C.; PISANI, C. F.; MELO, S. L.; HACHUL, D. T.; SCANAVACCA, M. Controle do intervalo QT para prevenção de torsades de pointes durante uso de hidroxicloroquina e/ou azitromicina em pacientes com covid-19. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 1061-1066, 2020.

XIE, L.; LI, Z.; ZHOU, Y.; HE, Y.; ZHU, J. Computational diagnostic techniques for electrocardiogram signal analysis. **Sensors**, v. 20, 2020.