



**Tiago Marques Pires**

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica

## **Quantificação da complexidade do ritmo cardíaco usando o método da Multiscale Entropy**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Biomédica

Orientadora: Madalena Damásio Costa, Ph.D., Harvard  
Medical School

Júri:

Presidente: Doutor Mário António Basto Forjaz Secca  
Arguente: Doutora Carla Maria Quintão Pereira  
Vogal: Doutor Hugo Filipe Silveira Gamboa



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Novembro de 2011

Título: Quantificação da complexidade do ritmo cardíaco usando o método da Multiscale Entropy.

Copyright © 2011 por Tiago Marques Pires, FCT/UNL e UNL.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Aos meus pais e irmã



## Agradecimentos

Ao longo do período universitário que agora termina e especialmente durante esta dissertação, muitas pessoas deram o seu contributo a nível pessoal e académico. A estas o meu sincero obrigado.

Em primeiro lugar agradeço à Professora Madalena Damásio da Costa pela oportunidade que me foi dada na realização deste trabalho. Enquanto minha orientadora, agradeço todo o apoio pela disponibilidade revelada durante este período, pelas críticas e sugestões, pelas valiosas contribuições e sobretudo por estimular o meu interesse pelo conhecimento. Obrigado.

Ao Professor Mário Secca pela sua vontade de tornar o Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica cada dia melhor. Obrigado.

A todos os professores que leccionam no curso de Engenharia Biomédica na FCT/UNL por me terem transmitido o interesse em diversas matérias. Obrigado.

À minha tia, Júlia Pires, por todo o apoio que me deu ao longo destes meses na realização do trabalho, pela total disponibilidade demonstrada. E por todos os contributos para a minha formação pessoal. Obrigado.

Aos meus amigos na universidade que contribuíram para que este fosse o melhor período da minha vida: Ana Patrício, Daniel Figueiredo, Eduardo Freitas, Filipa Costa, Hugo Silva, Jorge Santos, Rui Barros, Rui Osório, Samuel Pereira, Sara Silva, Sofia Peniche. Obrigado.

Aos treinadores da minha equipa de Futsal, Dão e Jorge Pina. Por toda a disponibilidade que me deram para a realização desta dissertação e acima de tudo pelo muito que contribuíram para o meu crescimento pessoal. Obrigado.

À minha equipa de Futsal e meus amigos de sempre, por todos os dias me “aturarem”. Sem vocês não seria ninguém. Pelo muito que fazem por mim. Obrigado.

E por último, meu maior agradecimento, aos meus pais, Dália Marques e Luís Filipe Pires, pelo enorme esforço realizado na minha educação pessoal e académica. Sem vocês nada disto seria possível. Sem esquecer a minha irmã e amiga de sempre, Inês Pires. Muito Obrigado.



## Resumo

Uma forma de aumentar o nosso conhecimento sobre os princípios fundamentais de funcionamento dos sistemas de controlo biológicos é através da análise da dinâmica dos sinais por eles produzidos em condições normais, patológicas e em resposta a estímulos específicos. Porém, a maioria destes sinais desafiam as técnicas tradicionais de processamento de sinal devido a propriedades como a não estacionariedade, não linearidade, irreversibilidade e fractalidade/multi-fractalidade. Várias técnicas inovadoras para avaliar a dinâmica de sinais biológicos foram desenvolvidas na última década. Uma destas técnicas é designada *multiscale entropy* e quantifica o grau de complexidade de séries temporais.

A hipótese subjacente ao trabalho apresentado nesta dissertação de tese de mestrado é a de que a complexidade da dinâmica dos sistemas biológicos se degrada com o envelhecimento e a doença, reflectindo perda de robustez, funcionalidade e capacidade de adaptação. Tal perda pode ocorrer a vários níveis de organização. Neste trabalho focamo-nos na quantificação da complexidade da dinâmica cardíaca de indivíduos normais, novos ( $\leq 50$  anos) e mais velhos ( $> 50$  anos), e com diferentes graus de insuficiência cardíaca. Os sinais analisados são os dos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos sucessivos derivados de registos electrocardiográficos de 24 horas (Holter). As dinâmicas cardíacas durante os períodos diurnos e nocturnos foram quantificadas independentemente.

Os resultados anteriormente publicados mostraram que: i) a complexidade da dinâmica cardíaca é máxima para os indivíduos saudáveis e jovens, cujos mecanismos de controlo do ritmo cardíaco estão totalmente intactos; ii) a complexidade da dinâmica cardíaca degrada-se com a idade e ainda mais com a patologia cardíaca. A inovação do trabalho apresentado nesta dissertação reside numa nova implementação do método da *multiscale entropy*.

A ideia subjacente ao método da *multiscale entropy* é a da quantificação da entropia de uma série temporal em múltiplas escalas de tempo. Vários algoritmos computacionais podem ser utilizados para calcular a entropia. Tanto neste trabalho como no da publicação original do método da *multiscale entropy*, o algoritmo usado para o cálculo da entropia é o designado *sample entropy*. Os valores da *sample entropy* são função de 3 parâmetros:  $N$ ,  $m$  e  $r$ .  $N$  é o número total de pontos da série temporal;  $m$  é o número de componentes dos vectores que são necessários definir-se para o cálculo da *sample entropy* (tipicamente  $m = 2$ );  $r$  é um parâmetro usado para avaliar quando é que dois vectores são ou não indiscerníveis. Tipicamente  $r$  é igual a 15% do desvio padrão da série temporal. (Se a distância entre  $u_i$  e  $u_j$  é inferior ou igual a  $r$ , então os dois vectores são considerados indiscerníveis.)

Neste trabalho, calculou-se a *sample entropy* usando um valor  $r$  fixo definido tendo por base a taxa de aquisição do electrocardiograma. Esta implementação conduziu a um aumento muito

substancial da capacidade de diferenciar as dinâmicas cardíacas dos diferentes grupos de indivíduos.

Para além da quantificação do grau de complexidade do ritmo cardíaco, nesta dissertação apresentam-se também os valores de vários parâmetros que são geralmente usados na avaliação do grau e da estrutura da variabilidade do ritmo cardíaco. Estes valores indicam uma perda de modulação vagal com a insuficiência cardíaca e em menor grau com o envelhecimento.

De uma forma geral, os resultados obtidos confirmam a hipótese de que a dinâmica do sistema cardíaco perde complexidade com o envelhecimento e patologia. Do ponto de vista técnico, este trabalho propõe uma nova implementação do método da *multiscale entropy* que aumenta o poder discriminatório das diferentes dinâmicas cardíacas.

**Termos Chave (tema):** *multiscale entropy*, séries temporais biológicas, variabilidade do ritmo cardíaco, quantificação da complexidade de sistemas biológicos.

## Abstract

To understand and increase our knowledge of how biological control mechanisms function, it is essential to analyze the dynamics of the signals generated by them under different conditions. In addition to resting (basal) conditions for healthy systems, the behavior in pathological situations and in response to specific stimuli, need to be assessed.

Previously widely-applied techniques were of limited use for studying time series that were nonstationarity, nonlinear, time irreversible and exhibited multiscale (fractal) properties. In order to overcome these limitations, new techniques are being developed for analyzing the complex dynamics of biological signals. The multiscale entropy (MSE) method is an example of such a computational tool, which quantifies the degree of irregularity of a time series over multiple scales and can be used to probe the information content of signals.

In this work, we tested the hypothesis that there is a loss of complexity in the dynamics of biological systems with age and disease. This loss of complexity is thought to be a marker of the decrease in functional capacity and adaptively of the organism. Specifically, in this work, we quantified the complexity of the cardiac dynamics in ostensibly healthy young and older subjects and those with different degrees of congestive heart failure, a major cardiac pathology affecting tens of millions worldwide. The signals were obtained using a Halter device that records the electrocardiographic potentials for about 24 hours. These recordings provide a dynamical “history” of the heartbeat, which is controlled by the autonomic nervous system. Furthermore, to assess circadian variability, we also analyzed the cardiac dynamics during both the daytime and nighttime periods.

In this dissertation we also consider a novel implementation of the MSE algorithm, by using a new way of selecting one of its key parameters, termed “r.” In addition to calculating the entropy using  $r$  equal to 15% of the time series' standard deviation, which is the standard approach, we also investigated the utility of a fixed value of  $r$ , selected based on the sampling rate of acquisition of the electrocardiogram. Our results were encouraging with regard to this novel way of setting the parameter “r.”

Finally, we compared our results with those obtained by using traditional, and still widely applied, time and frequency domain measure of heart rate variability.

Overall, our results confirmed the hypothesis that the dynamics of the cardiac regulatory system loses complexity with aging and pathology. From a technical standpoint, this work also introduces a new implementation of the MSE method which may increase the ability to separate different cardiac dynamical states.

**Keywords (theme):** multiscale entropy, biological time series, heart rate variability, quantification of the complexity of biological systems.



# Índice

1.	Introdução.....	1
1.1	Anatomia e Fisiologia do Sistema Cardiovascular .....	2
1.2	Enquadramento e State-of-the-art.....	5
1.3	Entropia e métodos que estão na origem da MSE .....	9
1.4	Comportamento de um coração com insuficiência cardíaca .....	15
1.5	Organização do trabalho .....	2
2.	Método.....	17
2.1	Multiscale Entropy .....	18
2.2	Tipos de dados a serem analisados.....	20
2.3	Software .....	22
2.3.1	Função <i>Main</i> .....	22
2.3.2	Função <i>CoarseGraining</i> .....	23
2.3.3	Função <i>SampleEntropy</i> .....	24
2.3.4	Função <i>PrintResults</i> .....	25
2.4	Séries <i>Detrended</i> .....	27
3.	Resultados da análise linear .....	29
3.1	Domínio do tempo .....	30
3.2	Domínio da frequência .....	34
4.	Análise de resultados do método MSE .....	37
4.1	Séries originais .....	38
4.1.1	Período diurno <i>versus</i> período nocturno .....	38
4.1.2	Comportamento das Curvas MSE durante os períodos diurno e nocturno para as diferentes amostras de indivíduos.....	42
4.2	Séries <i>detrended</i> .....	45
4.2.1	Período diurno <i>versus</i> período nocturno .....	45
4.2.2	Comportamento das Curvas MSE durante o período diurno e período nocturno, para as diferentes amostras de indivíduos .....	48
4.3	Séries originais <i>versus</i> séries <i>detrended</i> .....	50
5.	Conclusão.....	55

5.1	Resumo do trabalho .....	56
5.2	Objectivos Realizados .....	57
5.3	Limitações e apreciação final .....	58
	Bibliografia .....	59
	Anexo 1 – Perfis dos sujeitos em estudo .....	65
	Anexo 2 – Software MSE, versão simplificada .....	69
	Anexo 3 – Software MSE .....	73

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.1</b> – Representação de um electrocardiograma mostrando as alterações eléctricas resultantes das contracções alternadas das aurículas e ventrículos do coração durante um batimento cardíaco.....	4
<b>Figura 1.2</b> – Série temporal simulada $u[1], \dots, u[n]$ com a finalidade de demonstrar o funcionamento do cálculo da <i>SE</i> para o caso em que $m = 2$ .....	13
<b>Figura 1.3</b> – Débito cardíaco (L/min), durante o repouso (R) e o exercício (E), para indivíduos com insuficiência cardíaca.....	15
<b>Figura 2.1</b> – Representação gráfica de uma série temporal constituída por intervalos RR, durante um período de 24 horas.....	20
<b>Figura 2.2</b> – Representação de uma série temporal constituída pelos intervalos RR.....	21
<b>Figura 2.3</b> – Representação gráfica de duas séries temporais durante os períodos, diurno e nocturno.....	21
<b>Figura 3.1</b> – Distribuições da média dos pNNx.....	33
<b>Figura 4.1</b> – Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	38
<b>Figura 4.2</b> – Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão .....	38
<b>Figura 4.3</b> – Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos com <i>insuficiência cardíaca</i> , sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão. ....	39
<b>Figura 4.4</b> – Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos. ....	40
<b>Figura 4.5</b> – Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos. ....	40
<b>Figura 4.6</b> – Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos. ....	41
<b>Figura 4.7</b> – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais originais, durante o período diurno, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão. ....	42
<b>Figura 4.8</b> – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais originais, durante o período nocturno, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão. ....	42
<b>Figura 4.9</b> – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais originais, durante o período diurno, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos. ....	44
<b>Figura 4.10</b> – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais originais, durante o período nocturno, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos. ....	44

<b>Figura 4.11</b> – Curvas MSE das séries temporais <i>detrended</i> , para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	45
<b>Figura 4.12</b> – Curvas MSE das séries temporais <i>detrended</i> , para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	45
<b>Figura 4.13</b> – Curvas MSE das séries temporais <i>detrended</i> , para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	46
<b>Figura 4.14</b> – Curvas MSE das séries temporais <i>detrended</i> , para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	46
<b>Figura 4.15</b> – Curvas MSE das séries temporais <i>detrended</i> , para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	47
<b>Figura 4.16</b> – Curvas MSE das séries temporais <i>detrended</i> , para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	47
<b>Figura 4.17</b> – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais <i>detrended</i> , durante o período diurno, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	48
<b>Figura 4.18</b> – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais <i>detrended</i> , durante o período nocturno, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	48
<b>Figura 4.19</b> – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais <i>detrended</i> , durante o período diurno, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	49
<b>Figura 4.20</b> – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais <i>detrended</i> , durante o período nocturno, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	49
<b>Figura 4.21</b> – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período diurno, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	50
<b>Figura 4.22</b> – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período diurno, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	50
<b>Figura 4.23</b> – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período diurno para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	50
<b>Figura 4.24</b> – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período nocturno, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	51
<b>Figura 4.25</b> – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período nocturno, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	51

<b>Figura 4.26 –</b> Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período diurno para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de $r$ igual a 15% do desvio padrão.....	51
<b>Figura 4.27 –</b> Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período diurno, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	52
<b>Figura 4.28 –</b> Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período diurno, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	52
<b>Figura 4.29 –</b> Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período diurno, para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	53
<b>Figura 4.30 –</b> Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período nocturno, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	53
<b>Figura 4.31 –</b> Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período nocturno, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	53
<b>Figura 4.32 –</b> Curvas MSE das séries temporais originais e das séries <i>detrended</i> , durante o período nocturno, para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de $r$ igual a 10 milissegundos.....	54



## Índice de tabelas

<b>Tabela 1.1 - Classificação por classes de pacientes com insuficiência cardíaca.</b> .....	16
<b>Tabela 3.1 – Média de tempo de todos os intervalos NN.....</b>	30
<b>Tabela 3.2 - Desvios padrão de todos os intervalos NN. ....</b>	30
<b>Tabela 3.3 - Desvio padrão das médias dos intervalos NN, em todos os segmentos de 5 minutos.....</b>	31
<b>Tabela 3.4 – Média dos desvios padrão de todos os segmentos de 5 minutos de intervalos NN. ....</b>	31
<b>Tabela 3.5 – Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes. ....</b>	31
<b>Tabela 3.6 – Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 10 milissegundos. ....</b>	32
<b>Tabela 3.7 – Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 20 milissegundos. ....</b>	32
<b>Tabela 3.8 – Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 30 milissegundos. ....</b>	32
<b>Tabela 3.9 – Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 40 milissegundos. ....</b>	32
<b>Tabela 3.10 – Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 50 milissegundos. ....</b>	33
<b>Tabela 3.11 – Potência total espectral de todos os intervalos NN até 0,04 HZ. ....</b>	34
<b>Tabela 3.12 – Potência espectral total de todos os intervalos NN até 0,003 Hz. ....</b>	34
<b>Tabela 3.13 – Potência espectral total de todos os intervalos NN entre 0,003 Hz e 0,04 Hz....</b>	35
<b>Tabela 3.14 – Potência espectral total de todos os intervalos NN entre 0,04 Hz e 0,15 Hz.....</b>	35
<b>Tabela 3.15 – Potência espectral total de todos os intervalos NN entre 0,15 Hz e 0,4 Hz.....</b>	35
<b>Tabela 3.16 – Razão entre as potências das baixas e altas frequências. ....</b>	36
<b>Tabela 4.13 – Diminuição do desvio padrão das séries originais para as séries detrended. ....</b>	52



## Acrónimos

$A_E$	<i>Approximate Entropy</i>
CHF	<i>Congestive Heart Failure</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
EEG	<i>Electroencefalograma</i>
EMD	<i>Empirical Mode Decomposition</i>
ER	Eckmann-Ruelle
FC	Frequência Cardíaca
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i>
HF	<i>High Frequency</i>
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
IMD	<i>Intrinsic Mode Function</i>
KS	Kolmogorov-Sinai
LF	<i>Low Frequency</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
MSE	<i>Multiscale Entropy</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
$S_E$	<i>Sample Entropy</i>
ULF	<i>Ultra Low Frequency</i>
VLF	<i>Very Low Frequency</i>



## Termos técnicos em inglês

*Approximate Entropy*  
*Coarse Graining*  
*Congestive Heart Failure*  
*Continuous Time Wavelet Transform*  
*Correlation Dimension*  
*Data*  
*Day*  
*Detrended*  
*Detrended Fluctuation Analysis*  
*Empirical Mode Decomposition*  
*Entropy Measure*  
*Fast Fourier Transformation*  
*Floor*  
*Healthy*  
*Heart Rate Variability*  
*High Frequency*  
*High Order Spectra*  
*HRV Toolkit*  
*Hurst Exponent*  
*Largest Lyapunov Exponent*  
*Lomb Periodogram*  
*Low Frequency*  
*Main Function*  
*Multiscale Entropy*  
*Name*  
*Night*  
*Outliers*  
*Path*  
*Poincare Geometry*  
*Print Results*  
*Sample Entropy*  
*Scale Factor*  
*Self-matches*  
*Shifting*  
*Short Time Fourier Transform*  
*Software*

*Total Power*

*Template*

*Trend*

*Ultra Low Frequency*

*Very Low Frequency*

*Wavelets*

## 1. Introdução

Neste trabalho estuda-se a complexidade da dinâmica do ritmo cardíaco. Começa-se por descrever a anatomia e fisiologia do sistema cardiovascular, com especial incidência sobre o coração, mais concretamente sobre os sinais eléctricos que ele produz; estes permitem a análise do ritmo cardíaco produzido por este órgão. Explica-se os factores que alteram a variabilidade do ritmo cardíaco (HRV). São descritos diversos métodos, lineares e não lineares, usados no estudo da HRV. A entropia e os métodos que estão na origem da *Multiscale Entropy* (MSE) são enunciados.

## 1.1 Motivação e organização do trabalho

Primeiro que tudo é necessário compreender a razão pela qual é importante e necessário estudar a complexidade do ritmo cardíaco. O modo como uma variável fisiológica evolui, ou seja, as suas flutuações ao longo do tempo permitem obter informações acerca dos mecanismos de controlo da mesma. Considerando a variável fisiológica, o ritmo cardíaco, o seu estudo pode dar informações acerca do funcionamento do coração e identificar patologias associadas

Este documento encontra-se dividido em cinco capítulos. Abaixo é descrita a síntese dos mesmos:

No capítulo 1, “Introdução”, é feito o enquadramento do projecto e são apresentados outros trabalhos que tenham sido realizados no campo do estudo da variabilidade do ritmo cardíaco. Além disto, apresenta-se brevemente a fisiologia cardiovascular.

No capítulo 2, “Método”, é exposto o método da MSE, são descritos os tipos de dados a serem analisados. Por fim, é efectuada uma explicação do *software* que serviu de apoio ao trabalho.

No capítulo 3, “Resultados da análise linear”, usando o *HRV Toolkit* são apresentadas as diversas medidas obtidas por uma análise linear nos domínios do tempo e da frequência, bem como a discussão das mesmas.

No capítulo 4, “Análise de resultados do método MSE”, é realizada a discussão dos resultados. Compara-se as curvas entre os períodos, diurno e nocturno e o seu comportamento durante os mesmos, para os diversos grupos de indivíduos.

No capítulo 5, “Conclusão”, é exposto um resumo de todo o trabalho realizado. Em seguida, são apresentadas as conclusões que têm como base os resultados obtidos; na última secção deste capítulo são explicadas algumas das limitações deste projecto e é dada uma opinião do autor.

## 1.2 Anatomia e Fisiologia do Sistema Cardiovascular

O sistema cardiovascular é constituído pelo coração, vasos sanguíneos, sangue, vasos linfáticos e linfa. O coração é o órgão muscular responsável pelo bombeamento de sangue para todo o corpo. O sangue transporta nutrientes e oxigénio para os tecidos, sendo também responsável pelo transporte dos resíduos metabólicos e dióxido de carbono, para os rins e pulmões, respectivamente. A aurícula e ventrículo direitos juntos são responsáveis pela ejeção de sangue para a circulação pulmonar. A aurícula e ventrículo esquerdos formam, conjuntamente uma bomba que possibilita a circulação de sangue, enriquecido em oxigénio, proveniente dos pulmões, para o resto do corpo.

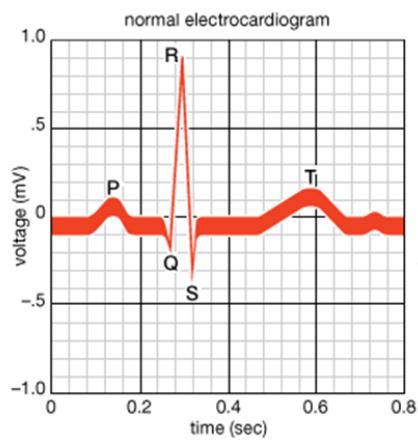
A ejeção de sangue é executada num movimento síncrono. As aurículas contraem-se em uníssono de modo a forçar o enchimento dos ventrículos; tal como estas, em seguida, os ventrículos contraem-se simultaneamente, de modo a enviarem sangue para os pulmões e restante corpo. O período em que o ventrículo contrai é denominado sístole, enquanto o período no qual os ventrículos relaxam para receber sangue é chamado diástole.

Este processo só é eficiente quando o coração se contrai de maneira coordenada, sendo isto alcançado por um elaborado sistema eléctrico que controla o tempo preciso para despolarizar as células electricamente excitáveis do miocárdio. No coração existe um pequeno grupo de células, auto-excitáveis, com a capacidade de gerar impulsos eléctricos regulares e espontâneos, que são propagados ao longo do tecido cardíaco. Este grupo de células é conhecido como nódulo sino-atrial. A estimulação simpática, por parte do sistema nervoso autónomo, aumenta a frequência de impulsos gerados, enquanto a estimulação parassimpática conduz à sua diminuição.

A propagação de um impulso eléctrico ao longo do tecido excitável é efectuada através de um processo complexo. Quando em repouso, este tecido possui um potencial de membrana negativo. Num dado momento a membrana torna-se permeável à transferência de iões. Este processo é designado como despolarização. No final desta dá-se a repolarização e o balanço iónico, entre os meios intra e extra celulares, é reposto. A despolarização do conjunto das células cardíacas vai produzir uma descarga eléctrica; o que conduz a uma contracção física da parede do miocárdio, com duração aproximadamente igual a dez milissegundos, a qual origina um sinal com magnitude suficientemente alta para ser detectada, por eléctrodos colocados em contacto com o peito. Em condições normais os valores encontrados aproximam-se de 3 mV, no pico máximo.

O registo dos potenciais eléctricos do coração designa-se electrocardiograma (ECG). Este mostra as diferenças de potenciais entre eléctrodos colocados na superfície do corpo. Há três eventos eléctricos que são facilmente identificáveis num ECG: as despolarizações, auricular e

ventricular, e a repolarização ventricular, que dão origem às chamadas ondas P, QRS e T, respectivamente.



© 2008 Encyclopædia Britannica, Inc.

**Figura 1.1** – Representação de um electrocardiograma mostrando as alterações eléctricas resultantes das contrações alternadas das aurículas e ventrículos do coração durante um batimento cardíaco. Imagem adaptada [1].

Um dispositivo portátil, designado por Holter, permite monitorizar a actividade eléctrica produzida pelo coração, durante um período de 24 horas. Os modelos mais modernos permitem que os dados obtidos sejam gravados numa memória *flash*. Estes podem ser posteriormente analisados em computador, através do qual são calculadas diversas estatísticas, que possibilitam o estudo do ritmo cardíaco. A medição dos intervalos de tempo entre batimentos consecutivos permite criar uma série temporal, na qual é representada a frequência cardíaca instantânea, constituída pelos intervalos RR (intervalos entre os picos de duas ondas R consecutivas).

A variação do ritmo cardíaco ocorre como resultado dos reflexos cardíacos causados pela necessidade do coração se adaptar, quando são detectadas alterações da homeostasia e tem de dar resposta rápida a estímulos imprevisíveis. A análise da HRV permite o estudo do estado de saúde do coração e do comportamento do sistema nervoso autónomo, responsável pela regulação da actividade cardíaca. As variações da frequência cardíaca instantânea são a consequência das regulações neurais do coração e sistema circulatório.

### 1.3 Enquadramento e State-of-the-art

Diversos estudos ao longo dos últimos 20 anos têm reconhecido uma forte ligação entre alterações do sistema nervoso autónomo e a mortalidade provocada por doenças cardiovasculares [2-4]. Diversas publicações demonstram a importância da compreensão do estudo da variabilidade do ritmo cardíaco na avaliação do estado de saúde do coração [5-7]. Nesta área, o desenvolvimento da ciência e o aumento da capacidade de processamento informático permitiu a realização de novos estudos.

Variações da frequência cardíaca e da pressão arterial foram analisadas, de modo a obter índices que reflectem o grau de integridade do sistema nervoso autónomo através de métodos não evasivos, assim como foi provado que a posição corporal provoca alterações dos ritmos, cardíaco e respiratório [8,9].

Mais recentemente, têm sido desenvolvidos novos métodos que quantificam as propriedades dinâmicas do ritmo cardíaco também usados para detectar e calcular alterações não lineares deste, que de outra forma não seriam observadas. Os mais comuns são: expoentes de *Lyapunov* [10], *1/f slope* [6], *approximate entropy* [11], *sample entropy* [12], *detrended fluctuation analysis* [13] e a *multiscale entropy* [14,15].

As variações da frequência cardíaca resultam da actuação do sistema nervoso autónomo sobre o sistema cardiorrespiratório, podendo ser medidas e adquiridas mais facilmente sob certas condições estandardizadas [16]. O estudo da HRV tem sido usado em diversas áreas da medicina, como são os casos do comportamento do ritmo cardíaco de recém-nascidos e a compreensão do seu funcionamento em atletas [17,18].

Diversos factores influenciam a variação da frequência cardíaca; exemplos destes são:

- (i) O sistema nervoso autónomo. A estimulação simpática ocorre em resposta ao stress, exercício e doenças cardíacas, fazendo aumentar o ritmo cardíaco. A actividade parassimpática resulta do funcionamento dos diversos órgãos, assim como de traumas e reacções alérgicas, contribuindo para a redução do ritmo cardíaco. O balanço de ambas as componentes permite um equilíbrio fisiológico da função do sistema autónomo. Na análise de uma série temporal constituída por intervalos RR, as baixas frequências (0.04-0.15 Hz) representam as manifestações da actividade simpática e parassimpática, enquanto as altas frequências (0.15-0.4 Hz) são o resultado apenas da actividade vagal [19-20].
- (ii) A pressão arterial. A diminuição do ritmo respiratório implica a redução da pressão arterial em indivíduos hipertensos [21].
- (iii) Diversas patologias. (a) Enfarte do miocárdio. Uma predominância da actividade simpática e uma redução da actividade parassimpática são verificadas em sujeitos com

este tipo de patologia [22,23]. (b) Arritmia cardíaca. Através de estudos usando métodos não lineares, foi demonstrado que esta patologia conduz a alterações da variação do ritmo cardíaco [24]. (c) Diabetes. A hipoglicémia causa a redução da actividade vagal. Diminuições da potência espectral da HRV foram verificadas em indivíduos com esta patologia [25,26]. (d) Insuficiência renal. Esta provoca uma diminuição dos valores da actividade simpática e parassimpática [27].

- (iv) A respiração. A variabilidade do ritmo cardíaco aumenta com a diminuição da frequência respiratória. Outros estudos concluíram que a frequência cardíaca aumenta no momento da inspiração e diminui na expiração [28-30].
- (v) O género e a idade. A HRV depende da idade e do sexo; em geral os valores da HRV decrescem com a idade e são significativamente menores nas mulheres do que nos homens [31-33].
- (vi) Medicamentos, tabaco e álcool. A influência da medicação deve ser considerada na interpretação da HRV, podendo ter diversas manifestações no sistema autónomo, consoante o produto administrado [34-36]. Estudos comprovaram que fumar reduz a HRV. Isto sucede devido a alterações no controlo do sistema nervoso autónomo [37]. O consumo excessivo de álcool promove um aumento da actividade simpática e diminuição da actividade parassimpática [38].
- (vii) O Sono e cansaço. Foram comprovadas alterações das componentes espectrais da HRV, nos diferentes estados de consciência do cérebro durante o sono [39]. A diminuição da actividade parassimpática foi verificada, num grupo de sujeitos, num estado de exaustão vital [40].

O estudo das séries temporais, compostas pelos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos, pode ser efectuado por diversos métodos lineares e não lineares.

No que diz respeito aos métodos lineares, neste trabalho, é efectuada uma análise de séries temporais no domínio do tempo e da frequência. Considerando o intervalo NN como o período entre dois batimentos sinusais normais (na prática será igual a um intervalo entre duas ondas R consecutivas, do complexo QRS). A partir de séries constituídas pelos intervalos NN é possível calcular-se diversos parâmetros:

- (i) AVNN. A média de todos os intervalos NN;
- (ii) SDNN. O desvio padrão de todos os intervalos NN;
- (iii) SDANN. O desvio padrão das médias de todos os segmentos de 5 minutos de intervalos NN;
- (iv) SDNNIDX. A média dos desvios padrão de todos os segmentos de 5 minutos de intervalos NN;
- (v) rMSSD. A raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes;

- (vi) pNNx. A percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos que são superiores a  $x$  [2,41].

A análise por métodos geométricos é uma alternativa no estudo da HRV. As séries constituídas por intervalos NN podem ser convertidas em padrões geométricos tais como: a distribuição de densidade da duração dos intervalos NN e a distribuição de densidade das diferenças entre intervalos NN adjacentes. E analisa-se a variabilidade com base nas propriedades gráficas ou geométricas do padrão resultante. Existem três tipos de abordagens gerais:

- (i) Uma forma básica do padrão geométrico observado é convertida numa medida da HRV (por exemplo, a largura de um histograma de distribuição num determinado nível);
- (ii) O padrão geométrico é interpolado por uma configuração matemática previamente definida e em seguida os parâmetros desta são usados para cálculo da HRV (por exemplo, a tendência de um histograma diferencial através de uma curva exponencial);
- (iii) A forma geométrica é classificada em diversas categorias tendo como base padrões que representam as diferentes classes da HRV [2].

A *Poincare Geometry* é uma técnica baseada na dinâmica não linear que retrata a natureza das flutuações dos intervalos RR. É composta por um gráfico que relaciona cada intervalo RR com o seguinte. Este método de análise é uma técnica visual, em que a forma do gráfico é categorizada em classes funcionais. Estas indicam o grau de insuficiência cardíaca de um indivíduo, assim como dão informações detalhadas sobre o funcionamento do coração [42,43].

De modo a complementar a análise efectuada no domínio temporal é importante realizar uma análise no domínio da frequência. A variação do ritmo cardíaco a determinadas frequências é causada por certos processos fisiológicos. De modo a obter resultados mais fidedignos todos os artefactos da série temporal devem ser detectados e retirados.

Para caracterizar a variabilidade do ritmo cardíaco no domínio das frequências calcula-se o espectro de potências usando a *Lomb Periodogram*. Esta técnica de análise espectral baseia-se na transformada de *Fourier* discreta e foi desenvolvida para analisar séries temporais, tais como as do ritmo cardíaco, em que os intervalos de tempo entre pontos consecutivos das séries não são constantes. (Considere-se a seguinte série temporal de intervalos de tempo entre batimentos cardíacos sucessivos: {0,7 s; 0,8 s; 0,82 s; 0,75 s; 0,91 s; ...}. O primeiro ponto da série ocorre quando  $t=0$ ; o segundo 0,8 segundos depois; o terceiro passados 1,62 segundos ( $0,8 + 0,82$ ); o quarto passados 2,37 segundos ( $1,62 + 0,75$ ). Por conseguinte, o intervalo de tempo que separa observações consecutivas não é constante mas sim variável.)

Após o cálculo do espectro de potência, avaliam-se vários parâmetros:

- (i) HF (*High Frequency*). A potência do sinal compreendida entre 0,15 e 0,4 Hz. Este parâmetro é essencialmente determinado pela actividade do sistema nervoso parassimpático (vagal) e pela respiração espontânea (não voluntária);

- (ii) LF (*Low Frequency*). A potência do sinal incorporada entre 0,04 e 0,15 Hz. Reflecte tanto a actividade simpática como a actividade parassimpática do sistema nervoso autónomo;
- (iii) VLF (*Very Low Frequency*). A potência do sinal compreendida entre 0,003 e 0,04 Hz. Por se tratar de um campo ainda em estudo não existem conclusões exactas sobre que processos fisiológicos fazem variar o ritmo cardíaco nesta banda;
- (iv) ULF (*Ultra Low Frequency*). A potência do sinal para valores inferiores a 0,003 Hz. Tal como nas VLF, não existe especificidade acerca da sua relação com os mecanismos de controlo do ritmo cardíaco;
- (v) TOTPWR (*Total Power*). A soma de todas as potências espectralis anteriores (gama espectral inferior a 0,4 Hz) constitui a potência total;
- (vi) LF/HF. O balanço entre a actividade simpática e parassimpática é obtido pela razão entre as potências das altas e das baixas frequências [2].

Determinadas medidas obtidas, nos domínios do tempo e da frequência, estão altamente correlacionadas entre elas [44]:

- (i) SDNN, SDANN, TOTPWR e ULF;
- (ii) SDNNIDX, VLF e LF;
- (iii) rMSSD, pNN50 e HF;
- (iv) A razão LF/HF não se correlaciona com nenhuma das outras medidas.

Alguns estudos mais recentes implementaram uma maneira alternativa para calcular o espectro de potências, baseando-se em métodos de auto regressão [45], não sendo necessária a existência de séries temporais tão estáveis, por outro lado a quantidade de cálculos a efectuar é muito grande. Outros estudos sugerem métodos com a finalidade de obter dados no domínio da frequência. Exemplos destes são: a *High Order Spectra* [46], a *Short Time Fourier Transform* e a *Continuous Time Wavelet Transform* [47,48].

Além dos métodos lineares existem também os não lineares, tais como o *Capacity Dimension* [49], o *Correlation Dimension* [50], os *Largest Lyapunov Exponent* [51], a *Hurst Exponent*, e a *Detrended Fluctuation Analysis* [52].

Os métodos enunciados são os mais comuns para o estudo das séries temporais de sinais biológicos. Seguidamente é explicada a entropia e os métodos nela baseados que posteriormente vão dar origem ao método da *Multiscale Entropy*.

## 1.4 Entropia e métodos que estão na origem da MSE

A entropia  $H(X)$  de uma variável aleatória é uma medida de incerteza média, que quantifica o grau de criação de informação num sistema. Claude E. Shannon, no seu artigo científico, Teoria Matemática da Comunicação ("A Mathematical Theory of Communication") [53], sugeriu a seguinte equação para cálculo da entropia de uma variável aleatória  $X$  com vector de probabilidade  $\{p_1, \dots, p_n\}$ :

$$H(X) = - \sum_{i=1}^n p_i \log p_i. \quad (1.1)$$

Esta grandeza é sempre não negativa e limitada superiormente:

- (i)  $H(X) = 0$ , se todos os  $p_i$  são iguais a 0 excepto um que toma o valor de 1;
- (ii) Se todos os  $p_i$  têm igual probabilidade ( $p_i = 1/n$ ) então  $H(X) = \log n$ . Isto coincide com o máximo de incerteza, logo, à situação de maior entropia.

Considerando duas variáveis aleatórias  $X$  e  $Y$ , define-se a entropia conjunta como:

$$H(X, Y) = - \sum_{ij} p_{ij} \log p_{ij}; \quad (1.2)$$

Em que  $p_{ij}$  é a distribuição de probabilidade conjunta de  $X, Y$ .

Para  $n$  variáveis aleatórias,  $\{Xi\} = \{X1, \dots, Xn\}$ , a entropia conjunta é definida como:

$$H_n = H(X_1, X_2, \dots, X_n) = - \sum_{x_1 \in X_1} \dots \sum_{x_n \in X_n} p(x_1, \dots, x_n) \log p(x_1, \dots, x_n); \quad (1.3)$$

Reescrivendo a equação 1.3 como uma soma de entropias condicionais:

$$H_n = \sum_{i=1}^n H(X_i | X_{i-1}, \dots, X_1). \quad (1.4)$$

Portanto, a entropia conjunta é crescente em função de  $n$ . A taxa a que a entropia aumenta é definida da seguinte forma:

$$h = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{H_n}{n}. \quad (1.5)$$

Num processo ergódico e estacionário (isto é, em que não se irão verificar alterações nas suas propriedades estatísticas ao longo do tempo e que essas mesmas propriedades podem ser deduzidas a partir de uma amostra de dados suficientemente longa) a avaliação da taxa de crescimento da entropia pode ser um parâmetro muito útil na sua análise [11,54-56].

Suponha-se que o espaço de estados de um sistema dinâmico com  $D$  graus de liberdade é dividido em hipercubos de dimensão  $\epsilon^D$ . O estado do sistema é medido em intervalos de tempo  $\delta$ . Considere-se que  $p(k_1, k_2, \dots, k_n)$  representa a probabilidade conjunta de o estado do

sistema se encontrar no hipercubo  $k_1$  em  $t = \delta$ , no hipercubo  $k_2$  em  $t = 2\delta$ , e no hipercubo  $k_n$  em  $t = n\delta$ . A entropia de Kolmogorov-Sinai (KS) é definida como [57]:

$$H_{KS} = - \lim_{\delta \rightarrow \infty} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n\delta} \sum_{k_1, \dots, k_n} p(k_1, \dots, k_n) \log p(k_1, \dots, k_n) = \lim_{\delta \rightarrow \infty} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n\delta} H_n. \quad (1.6)$$

Diversos sistemas têm resultados diferentes:

- (i)  $H_{KS} = 0$ , em sistemas ordenados;
- (ii)  $H_{KS} = \infty$ , em sistemas aleatórios;
- (iii)  $H_{KS} \neq 0$ , em sistemas caóticos.

Para processos estacionários foi demonstrado que [58]:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{H_n}{n} = \lim_{n \rightarrow \infty} H(X_n | X_{n-1}, \dots, X_1); \quad (1.7)$$

A equação 1.7 pode ser desenvolvida, obtendo-se:

$$H_{KS} = \lim_{\delta \rightarrow \infty} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} (H_{n+1} - H_n). \quad (1.8)$$

O estado de um sistema num certo instante  $t_i$  depende da sua história nos instantes  $t_1, \dots, t_{i-1}$ . Contudo, cada novo estado contém nova informação.

Este método torna-se limitado para séries temporais obtidas a partir de um “sinal real”. Efectivamente para um valor de  $n$  superior ao cumprimento da série temporal a entropia é subestimada e decresce para 0. De modo a suprir esta limitação Grassberger e Procaccia sugeriram uma simplificação da entropia KS e conceberam um novo método de cálculo, a entropia  $K_2$  [57].

Neste método a entropia pode ser determinada a partir de uma função de correlação,  $C_m(r, N_m)$ , então:

$$K_2 = \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \frac{C_m(r, N_m)}{C_{m+1}(r, N_{m+1})}. \quad (1.9)$$

A função de correlação indica a probabilidade de dois pontos arbitrários estarem mais próximos do que uma determinada distância  $r$ .

Suponha-se que  $\{X_i\} = \{x_1, \dots, x_i, \dots, x_N\}$  representa uma série temporal de comprimento N. Considerando todos os vectores de comprimento,  $u_m(i) = \{x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1}\}$ , em que  $1 \leq i \leq N - m + 1$  e  $n_i^m(r)$  a representação do número de vectores  $u_m(j)$  que estão próximos do vector  $u_m(i)$ , isto é, o número de vectores que satisfazem  $d[u_m(i), u_m(j)] \leq r$ , onde  $d$  é a distância euclidiana. A representação da probabilidade de os dois vectores estarem próximos é dada por  $C_i^m(r) = n_i^m(r)/(N - m + 1)$ . Generalizando, para todos os valores  $1 \leq i \leq N - m + 1$ :

$$C^m(r) = \frac{1}{(N - m + 1)} \sum_{i=1}^{N-m+1} C_i^m(r). \quad (1.10)$$

$K_2$  é definida como:

$$K_2 = \lim_{N \rightarrow \infty} \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{r \rightarrow 0} -\ln[C^{m+1}(r) - C^m(r)]. \quad (1.11)$$

As suas propriedades são:

- (i)  $K_2 \geq 0$ ;
- (ii)  $K_2 \leq H_{KS}$ ;
- (iii)  $K_2$  é infinito para sistemas aleatórios;
- (iv)  $K_2 \neq 0$ , para sistemas caóticos.

Eckmann e Ruelle [54] sugeriram o cálculo da entropia como:

$$H_{ER} = \lim_{N \rightarrow \infty} \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{r \rightarrow 0} -\ln[\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)]; \quad (1.12)$$

Em que,

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{(N-m+1)} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r). \quad (1.13)$$

Estas expressões matemáticas são úteis para classificar sistemas caóticos com poucas dimensões. Quando se trata de dados experimentais o ruído aumenta, o que provoca um resultado próximo do infinito [59].

De modo a colmatar estas limitações Pincus [11] sugeriu a *Approximate Entropy* ( $A_E$ ). A  $A_E$  pode ser aplicada a dados com pouco comprimento e ruído; esta discrimina séries temporais para as quais o reconhecimento do futuro é complicado. Maiores valores de  $A_E$  estão associados a séries temporais que apresentem maior irregularidade e menor previsibilidade [60]. A  $A_E$  é definida como:

$$A_E(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} [\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)]. \quad (1.14)$$

Nas séries temporais experimentais o seu número de dados  $N$  é finito, portanto,

$$A_E(m, r, N) = [\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)]. \quad (1.15)$$

Apesar das semelhanças com a entropia ER, a  $A_E$  pode ser calculada para qualquer série temporal, caótica ou não. A  $A_E$  não se destina a ser uma aproximação da entropia ER; embora para um número de dados muito elevado, um  $r$  baixo e um  $m$  muito elevado os dois algoritmos podem originar resultados muito semelhantes. É essencial considerar  $A_E(m, r)$  como uma família de expressões matemáticas e  $A_E(m, r, N)$  como uma família de estatísticas [61]. Comparações entre sistemas só podem ser consideradas com  $m$  e  $r$  iguais. Devido à possibilidade da sua aplicação a séries temporais “reais”, a  $A_E$  tem sido bastante utilizada na fisiologia e na medicina [62].

A  $A_E$  apresenta algumas limitações tais como, os seus resultados serem afectados pela dependência do comprimento da série temporal (resultados limitados para séries de curta duração) e registar-se uma perda de consistência quando ocorrem grandes variações dos

valores de  $r$ ,  $m$  e  $N$ . Recentemente foi proposto um novo algoritmo de modo a suprir estas limitações.

O novo método denominado *Sample Entropy* ( $S_E$ ) [12] permite manter a solidez dos resultados usando uma maior amplitude destes parâmetros. A  $S_E$  é o negativo do logaritmo da probabilidade condicional de que duas séries próximas uma da outra para  $m$  pontos consecutivos se mantenham próximas no ponto seguinte. Um menor valor de  $S_E$  indica maior semelhança entre séries temporais.

As diferenças da  $S_E$  em relação a  $A_E$  são:

- (i) A distância entre dois vectores é definida como a máxima diferença absoluta entre as suas componentes;
- (ii) Os vectores não são comparados com eles mesmos; este processo é designado como exclusão dos *self-matches*;
- (iii) Dada uma série temporal com  $N$  pontos, só os primeiros  $N - m$  vectores de comprimento  $m$  são considerados, assegurando que para  $1 \leq i \leq N - m$  o vector de comprimento de  $m + 1$  está também definido.

O cálculo da  $S_E$  inicia-se com uma série temporal original  $x[i], i = 1, \dots, N$ , a partir da qual se constroem sequências de vectores de dimensão  $m$ ,  $u[1]$  até  $u[N - m + 1]$ , definidos por  $u[i] = \{x[i], \dots, x[i + m - 1]\}$ . Os novos vectores representam  $m$  consecutivos valores de  $x$ , a começar no ponto  $i$ . A distância  $d(u[i], u[j])$  entre os vectores  $u[i]$  e  $u[j]$  é definida como:  $d(u[i], u[j]) = \max\{|u(i+k) - u(j+k)|, 0 \leq k \leq m - 1\}$ , na qual  $k$  é o índice da componente do vector. A probabilidade de encontrar outro vector, dentro da distância  $r$  ao vector  $u[i]$  é estimada por:

$$C'_i^m(r) = \frac{\{o \text{ número de } j, j \neq i, j \leq N - m + 1, \text{ tal que } d[u(i), u(j)] \leq r\}}{N - m + 1} \quad (1.16)$$

Então Richman and Moorman [12] definiram o parâmetro  $S_E$ , como:

$$S_E(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} -\ln \frac{C^{m+1}(r)}{C^m(r)}; \quad (1.17)$$

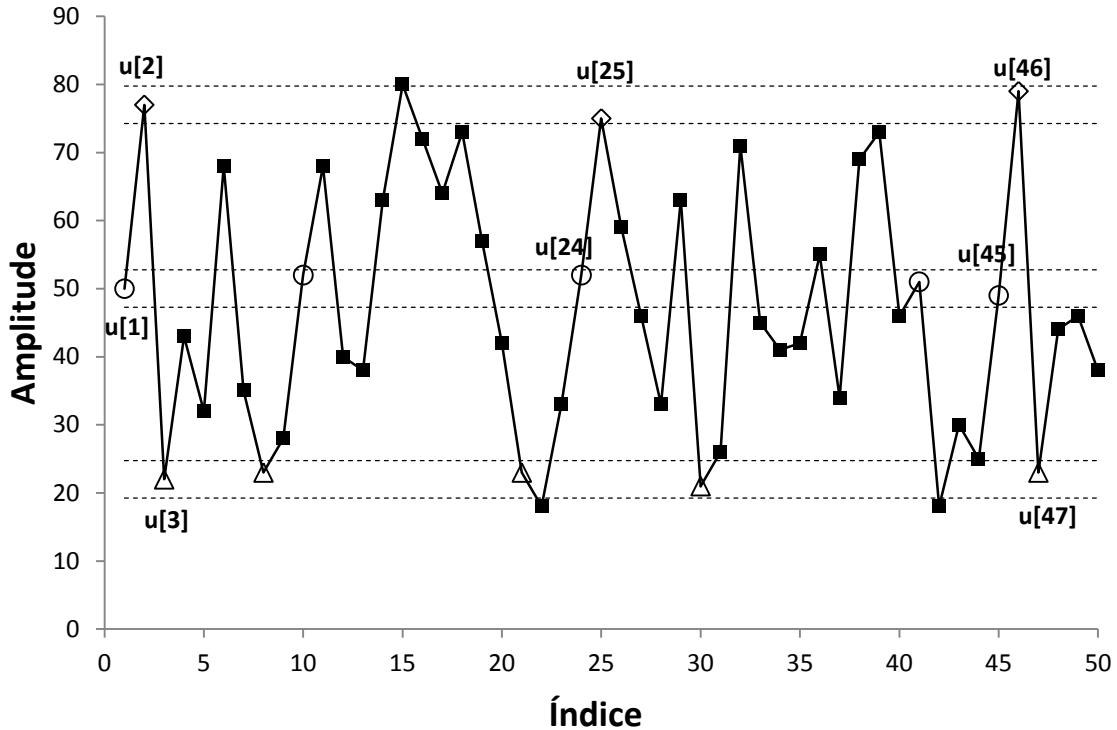
Que é estimado pela estatística,

$$S_E(m, r, N) = -\ln \frac{C^{m+1}(r)}{C^m(r)}. \quad (1.18)$$

Não existe nenhuma relação directa entre regularidade, medidas de entropia e complexidade. O que significa que um aumento da entropia pode não se manifestar num aumento da complexidade, embora estes dois conceitos estejam geralmente relacionados [63]. Por exemplo, partindo de uma série temporal experimental com todas as suas correlações lá presentes, se for criada uma nova em que os mesmos dados estão dispostos aleatoriamente, a nova série terá uma maior entropia; porque os métodos de cálculo da mesma favorecem

sistemas onde a aleatoriedade é maior [64], no entanto a sua complexidade fisiológica será menor.

A Figura 1.2 explica como os valores da  $S_E$  são calculados.



**Figura 1.2** – Série temporal simulada  $u[1], \dots, u[n]$  com a finalidade de demonstrar o funcionamento do cálculo da  $S_E$  para o caso em que  $m = 2$ . Considerando o nosso  $r$  positivo e tomando o valor de 15% do desvio padrão da nossa série temporal traçase linhas junto aos pontos  $u[1]$ ,  $u[2]$  e  $u[3]$  representando  $u[1] \pm r$ ,  $u[2] \pm r$  e  $u[3] \pm r$ . O símbolo O é usado para representar os pontos dentro do intervalo  $u[1] \pm r$ , os símbolos  $\diamond$  e  $\Delta$  são usados para representar os pontos dentro dos intervalos  $u[2] \pm r$  e  $u[3] \pm r$  respectivamente. Considera-se a sequência de duas componentes O- $\diamond$  ( $u[1], u[2]$ ) e a sequência de três componentes O- $\diamond$ -  $\Delta$  ( $u[1], u[2], u[3]$ ). Para a sequência O- $\diamond$  existem mais duas correspondências ( $u[24], u[25]$  e  $u[45], u[46]$ ), para a sequência O- $\diamond$ -  $\Delta$  existe uma correspondência ( $u[45], u[46], u[47]$ ). Estes cálculos são repetidos para as seguintes duas sequências ( $u[2], u[3]$ ) e ( $u[2], u[3], u[4]$ ) e assim sucessivamente até ( $u[N - 2], u[N - 1], u[N]$ ), de modo a determinar a razão entre o número total de correspondências das sequências de duas componentes e das de três componentes. A  $S_E$  é o logaritmo desta razão.

Considerando  $n_i^m$  como o número de sequências correspondentes aos nossos vectores  $u_m[i]$ ,

$$A_E(m, r, N) \approx \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} \ln \frac{n_i^m}{n_i^{m+1}} \quad (1.19)$$

E,

$$S_E(m, r, N) = \ln \frac{\sum_{i=1}^{N-m} n_i^m}{\sum_{i=1}^{N-m} n_i^{m+1}} \quad (1.20)$$

$n_i^m$  difere de  $n_i^{m+1}$  na medida em que os *self-matches* não são contados e  $1 \leq i \leq N - m$ .

Zhang [64] propôs uma abordagem que permite obter a complexidade de sinais a partir do cálculo das entropias dependentes das diferentes escalas. Neste método a complexidade (parâmetro  $K$ ) é definida como:

$$K = \int_1^N d\tau H(\tau). \quad (1.21)$$

Para um sinal discreto pode ser estimada pelo somatório das entropias das diferentes escalas.

$$K = \sum_{i=1}^N H(i), \quad (N \rightarrow \infty). \quad (1.22)$$

Como este método é baseado no modelo de Shanon, é necessária uma grande quantidade de dados sem ruído para conseguir um cálculo com precisão, o que é uma limitação quando aplicado a sinais fisiológicos. Séries temporais obtidas através de medições experimentais têm comprimento finito, implicando que só é possível calcular a entropia para um número limitado de escalas.

As medidas de entropia reflectem tanto a variância da série temporal como as suas correlações. Em seguida são apresentados dois casos em que os dois efeitos podem ser isolados:

- (1) Consideram-se duas variáveis aleatórias sem correlação,  $X$  e  $Y$ , constituídas pelos valores  $\{x_1, x_2, \dots, x_N\}$  e  $\{y_1, y_2, \dots, y_M\}$ . Assumindo que todos os  $x_i$  e  $y_i$  têm igual probabilidade, pela equação 1.1 a entropia da variável aleatória  $X$  toma o valor:

$$H(X) = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{N} \log \frac{1}{N} = \log N; \quad (1.23)$$

De igual modo  $H(Y) = \log M$ . Se  $N > M$ , então  $H(X) > H(Y)$ . Conclui-se que para o mesmo nível de resolução (valores de  $x_i$  com igual probabilidade), quanto maior o comprimento do vector maior a variância e, consequentemente, o valor de entropia.

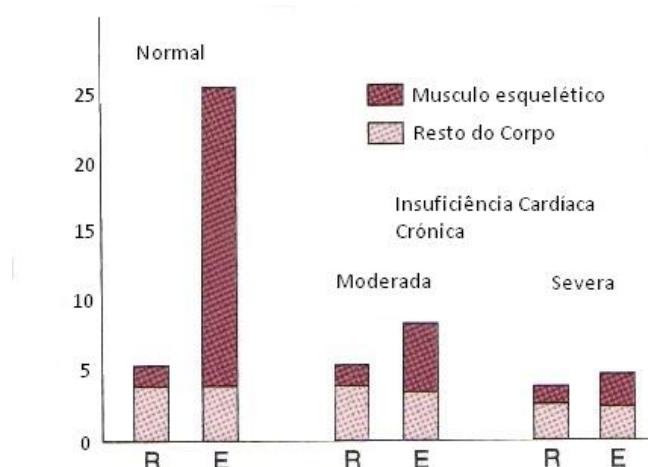
- (2) Considera-se um sinal periódico com variância  $|a|$  e um sinal aleatório com variância  $|b|$ , tal que  $|a| \gg |b|$ . Pela definição a entropia de um sinal periódico é zero, porque cada ponto ocorre com probabilidade 1. Então, conclui-se que a entropia de um sinal periódico nunca é maior que a entropia de um sinal aleatório, independentemente da variância dos sinais.

Com excepção de casos simples, não é possível separar as contribuições do desvio padrão e das correlações nos valores de entropia. Estas dependem da combinação destes dois factores.

## 1.5 Comportamento de um coração com insuficiência cardíaca

Após a explicação dos métodos baseados na entropia que estão na origem da *Multiscale Entropy*, nesta secção é descrita a insuficiência cardíaca crónica e como são classificados os diversos sujeitos que sofrem desta patologia.

Uma das amostras, que se vai analisar, é o grupo de indivíduos com insuficiência cardíaca crónica (*Congestive Heart Failure*). Esta patologia ocorre quando o débito cardíaco é inadequado, isto é, quando o coração é incapaz de bombear uma quantidade de sangue adequada às necessidades dos tecidos. Esta doença pode ser causada pelo mau funcionamento do ventrículo direito mas, geralmente, tem origem em complicações no ventrículo esquerdo. As alterações no débito cardíaco numa fase inicial são apenas notadas durante os períodos de exercício. Numa fase mais evoluída vão ser detectadas tanto nos períodos de exercício como nos de repouso.



**Figura 1.3** – Débito cardíaco (L/min), durante o repouso (R) e o exercício (E), para indivíduos com insuficiência cardíaca. Numa fase inicial apenas os períodos de exercício são afectados; à medida que a doença progride durante o repouso também ocorre uma diminuição do débito cardíaco. Figura adaptada [65].

Existem dois tipos de insuficiência cardíaca, a diastólica e a sistólica:

- (i) Na disfunção diastólica, a parede do ventrículo torna-se anormalmente rígida. Consequentemente, a elasticidade da parede do miocárdio diminui, implicando a diminuição da capacidade de enchimento sanguíneo durante a diástole. Como resultado, o volume de ejeção é inadequado.
- (ii) A disfunção sistólica resulta de um dano no miocárdio caracterizado por uma diminuição da contractilidade cardíaca, o que leva a uma diminuição do volume de ejeção para um determinado volume diastólico final.

O débito cardíaco reduzido derivado da insuficiência cardíaca acciona os barorreceptores arteriais, devido à diminuição da frequência dos impulsos eléctricos nas vias aferentes. O cérebro interpreta isso como uma queda na pressão arterial. A frequência cardíaca aumenta como resultado da maior estimulação simpática e pela diminuição da descarga parassimpática.

As variações na frequência cardíaca vão provocar alterações nos registos obtidos experimentalmente. A sua análise vai permitir identificar se existem determinadas correlações temporais em pacientes que sofram de insuficiência cardíaca.

Os pacientes com insuficiência cardíaca podem ser classificados em classes de modo a determinar o melhor procedimento para a sua terapia. A *New York Heart Association* (NYHA) criou um sistema de classificação funcional, a partir de determinados sintomas e das suas influências nas actividades diárias e na qualidade de vida do paciente [Tabela 1.1].

**Tabela 1.1-** Classificação por classes de pacientes com insuficiência cardíaca.

Classes	Sintomas
I	Ausência de sintomas e nenhuma limitação da actividade física normal (caminhar, subir escadas, etc.)
II	Conforto em repouso. Embora existam ligeiras limitações durante a actividade física nomeadamente: fadiga, palpitações e uma ténue falta de ar.
III	Conforto apenas em total repouso. Limitações acentuadas durante a actividade física: fadiga, palpitações e falta de ar.
IV	Incapacidade de realizar qualquer actividade física sem esforço. Os sintomas manifestam-se em repouso.

## 2. Método

Neste capítulo introduz-se o método da *Multiscale Entropy* e descrevem-se os parâmetros usados para a caracterização e quantificação da complexidade do ritmo cardíaco. É apresentado um exemplo das séries temporais e da forma como se obtêm os dados para os períodos diurno e nocturno. Os perfis dos diversos grupos de indivíduos são apresentados. Na parte final deste capítulo é explicado o *software* utilizado na realização do trabalho e as funções que dele fazem parte.

## 2.1 Multiscale Entropy

O método não linear utilizado neste trabalho é a *Multiscale Entropy*, proposto por Costa [14,15].

Representando  $\{x_1, \dots, x_i, \dots, x_N\}$  uma série temporal, são criadas novas séries a partir dela, cada uma representando uma escala temporal.

Na primeira escala, a série temporal derivada permanece igual à série temporal original.

Para a formação da série temporal da segunda escala os dados consecutivos são agrupados dois a dois sem sobreposição. Em seguida é calculada a sua média (equação 2.1).

$$\left\{ \frac{x_1 + x_2}{2}, \dots, \frac{x_i + x_{i+1}}{2}, \dots, \frac{x_{N-1} + x_N}{2} \right\}. \quad (2.1)$$

A série temporal derivada representativa da segunda escala temporal terá o comprimento  $N/2$ .

Para a terceira escala os dados são agrupados sem sobreposição três a três e a sua média é calculada, formando assim a nova série temporal (equação 2.2):

$$\left\{ \frac{x_1 + x_2 + x_3}{3}, \dots, \frac{x_i + x_{i+1} + x_{i+2}}{3}, \dots, \frac{x_{N-2} + x_{N-1} + x_N}{3} \right\}. \quad (2.2)$$

O comprimento desta terceira escala é igual a  $N/3$ .

Para as outras escalas procede-se de igual modo. Considerando  $y^\tau$  como a série temporal derivada de escala  $\tau$ , cada um dos seus elementos,  $y_j^{(\tau)}$ , é calculado pela seguinte equação:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau}. \quad (2.3)$$

Este processo é designado como *Coarse Graining*. Para finalizar os procedimentos do método MSE, é calculada a *Sample Entropy* para cada escala temporal. Os resultados são apresentados graficamente. As abscissas representam os vários índices de escalas temporais e as ordenadas, os valores de  $S_E$  correspondentes a cada uma dessas escalas.

As curvas representadas nos gráficos, designadas curvas MSE, são usadas para comparar a complexidade relativa de séries temporais normalizadas com base nas seguintes directrizes:

- (i) Se para a maioria das escalas a entropia é maior para uma série temporal, implica que a sua complexidade é superior;
- (ii) Se uma curva MSE for monótona e decrescente, interpretar-se que a série temporal apenas contém informação relevante nas primeiras escalas temporais.

Na aplicação a sinais biológicos conhecer o formato da curva pode fornecer informações úteis para compreender a dinâmica fisiológica subjacente às diferentes escalas.

Neste trabalho foram seleccionados os seguintes parâmetros para o cálculo da  $S_E$ :

- (i) Comprimento da série temporal (N) igual a 30000 pontos (entre 5 a 8 horas aproximadamente);
- (ii) Número de escalas temporais igual a 20;
- (iii) Valor do parâmetro  $m$  igual a 2;
- (iv) Para o parâmetro  $r$  vão ser utilizados dois valores:
  - (a) Um valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão da série temporal;
  - (b) Um valor fixo de 10 milissegundos.

O parâmetro  $r$  mantém-se constante para as diferentes escalas. Os valores de entropia obtidos resultam da ordem sequencial dos dados das séries temporais em estudo e não dos seus valores absolutos.

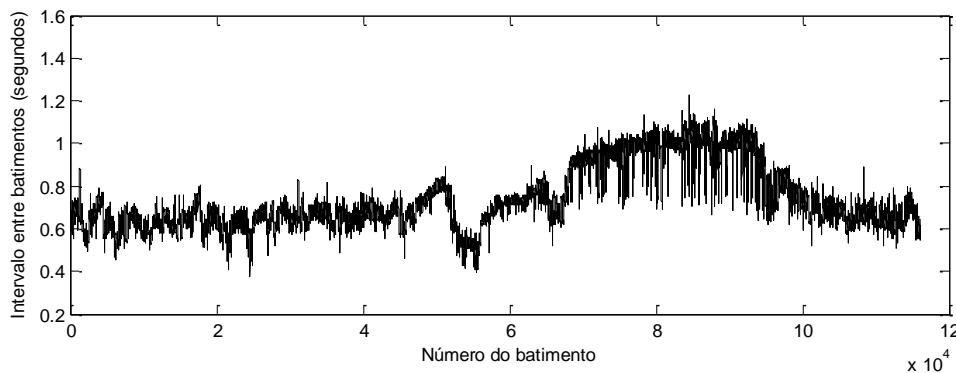
## 2.2 Tipos de dados a serem analisados

As séries temporais analisadas neste trabalho foram retiradas da base de dados da *PhysioNet* [66], especificamente: da *The BIDMC Congestive Heart Failure Database* [67], *Congestive Heart Failure RR Interval Database* [68], da *The MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database* [69] e da *Normal Sinus Rhythm RR Interval Database* [70]. Num total de 115:

- (i) 26 de indivíduos saudáveis com idade inferior ou igual a 50 anos. Com média de idade igual a  $34,67 \pm 7,37$  anos (média  $\pm$  desvio padrão); sendo 13 do sexo feminino e 13 do masculino;
- (ii) 46 de indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos. Com média de idade igual a  $65,87 \pm 3,97$  anos (média  $\pm$  desvio padrão); sendo 24 do sexo feminino e 22 do masculino
- (iii) 43 de indivíduos que sofrem de insuficiência cardíaca crónica (CHF). Com média de idade igual a  $55,51$  anos  $\pm 11,44$  anos (média  $\pm$  desvio padrão); sendo 6 do sexo feminino e 18 do masculino; os dados sobre o género dos restantes 19 são desconhecidos. Segundo o sistema de classificação funcional NYHA para sujeitos com insuficiência cardíaca: 4 encontram-se na Classe I, 8 na II, 17 na III e 14 na III-IV.

No anexo 1 estão descritos os perfis dos sujeitos em estudo.

A Figura 2.1 exemplifica a representação gráfica de uma série temporal.



**Figura 2.1** – Representação gráfica de uma série temporal constituída por intervalos RR, durante um período de 24 horas.

As séries temporais analisadas por este trabalho são obtidas a partir de um ECG. Os intervalos de tempo entre ondas R, do complexo QRS, consecutivas são registados formando as séries de dados. Seguidamente tem-se um exemplo de parte de uma dessas séries temporais:

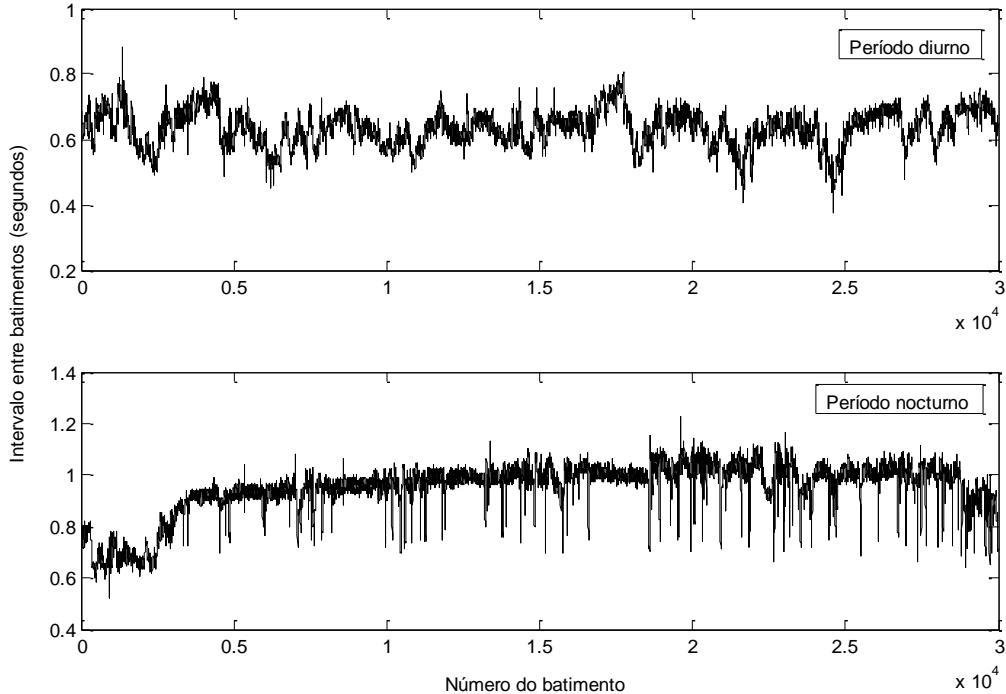
```

0.075320
0.091329
0.082339
0.075349
0.067359
0.075369
0.068378
...

```

**Figura 2.2 – Representação de uma série temporal constituída pelos intervalos RR.**

As séries temporais correspondentes aos períodos diurnos e nocturnos são obtidas a partir dos ficheiros que contêm os intervalos RR de 24 horas. Com esta finalidade foi criado um pequeno programa que faz o varrimento desses ficheiros. O seu objectivo é seleccionar 30000 pontos que representam o período diurno e outros tantos o nocturno. Inicialmente, a frequência cardíaca média é calculada de 5000 em 5000 pontos, usando uma janela de 30000.



**Figura 2.3 – Representação gráfica de duas séries temporais durante os períodos, diurno e nocturno.**

A janela na qual a frequência cardíaca é máxima representa o período diurno. Por oposição, para o período nocturno a frequência cardíaca é mínima. Para cada período é criado um novo ficheiros constituído pelos 30000 pontos correspondentes.

A Figura 2.2 exibe os períodos, diurno e nocturno, retirados da série temporal que deu origem à Figura 2.1.

## 2.3 Software

Com o objectivo da obtenção das curvas MSE, as séries temporais são submetidas a um algoritmo. Este foi implementado em linguagem *Matlab*. Em seguida é descrita uma versão simplificada do código escrito num ficheiro *\*.m* (anexo 2).

### 2.3.1 Função Main

Inicialmente representou-se as variáveis globais a utilizar e atribuiu-se valores constantes a algumas.

```
global Data
global m
global scale_max
global sz
global r
global SE
scale_max=20;
m=2;
```

Como referido, usa-se uma escala máxima igual a 20 e um valor de *m* é igual a 2.

```
[Name,Path] = uigetfile({'*.*'}, 'Open *.rr File');
if Name==0
else
Data=load (strcat(Path,Name));
...
end.
```

A função *uigetfile* abre uma janela, na qual estão listados os ficheiros da directória de trabalho e permite ao utilizador seleccionar um ficheiro a ser aberto. Se o nome do ficheiro é válido a função retorna o seu nome (*Name*) e atalho (*Path*). Caso contrário a função retorna o valor 0. Caso se verifique a validade, a função processar-se-á começando por atribuir à variável *Data* o conteúdo do ficheiro, em caso contrário o programa encerrará sem calcular as curvas MSE.

```
sz=size(Data);
```

Em seguida é calculado a dimensão do ficheiro, posteriormente usado nas funções auxiliares. Existem duas opções de código, pelas quais se pode optar para seleccionar o valor de *r*:

```
(i)      r=0.01;
(ii)     r=0.15*std(Data);
```

Em (i) *r* adquire o valor constante de 10 milissegundos (1% de 1 segundo), em (ii) a função *std* calcula o desvio padrão da variável *Data* e *r* adquire o valor de 15% desse desvio padrão.

```
for scale=1:scale_max
CoarseGraining(scale);
SampleEntropy(scale)
```

```
end
```

Para as escalas 1 a 20 é executado o *CoarseGraining* de cada escala temporal e é calculada a sua *SampleEntropy*.

```
PrintResults()
```

A função *PrintResults* imprime os resultados, com o objectivo de posteriormente serem analisados. Por fim, a função principal é encerrada.

As funções *CoarseGraining*, *SampleEntropy* e *PrintResults* foram criadas especificamente para este código; nas próximas secções são descritas.

### 2.3.2 Função *CoarseGraining*

Nesta função são criados os vectores representativos das diferentes escalas.

```
global y
global Data
global sz
```

No início são apresentadas as variáveis globais. A *Data* e a *sz* transitam da função *Main* e é criada uma nova, *y*. O *CoarseGraning* é dado pela equação:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau}. \quad (2.4)$$

```
y=zeros(floor(sz(1)/scale),1);
```

A variável *y* encontra-se dentro de um ciclo *for* da função *Main*. Com a finalidade de reiniciá-la para cada escala temporal atribui-se-lhe um número de zeros igual ao quociente entre o número total de pontos do ficheiro e a escala respectiva. Este valor é arredondado para baixo, o que implica que alguns dados sejam desprezados.

Por exemplo, para 30 000 dados, na escala 7, *y* tem a dimensão de 4 285,714..., o *Matlab* arredondaria automaticamente para 4286, então:

$$y_{4286} = \{x_{29996}, x_{29997}, x_{29998}, x_{29999}, x_{30000}, x_{30001}, x_{30002}\},$$

Os pontos 30 001 e 30 002 não existem portanto não seria possível calcular  $y_{4286}$ . Para suprir esta lacuna é necessário fazer o *floor* (arredondamento para baixo), então *y* terá o comprimento de 4 285 pontos, sendo  $x_{29996}, x_{29997}, x_{29998}, x_{29999}$  e  $x_{30000}$  desprezados.

```
for i=0:sz(1)/scale-1
    for k=1:scale
        y(i+1,1)=y(i+1,1)+Data(i*scale+k,1);
    end
    y(i+1,1)=y(i+1,1)/scale;
end
```

Finalmente para cada um dos pontos  $i$  da variável  $y$  é calculada a média do número de pontos consecutivos sem sobreposição. Este número é igual à escala.

### 2.3.3 Função *SampleEntropy*

A *Sample Entropy* para quaisquer valores de  $m$ ,  $r$  e comprimento de dados é estimada pela estatística:

$$S_E(m, r, N) = \ln \frac{\sum_{i=1}^{N-m} n_i'^m}{\sum_{i=1}^{N-m} n_i'^{m+1}} \quad (2.5)$$

A sua implementação é efectuada dentro de um ciclo *for* da função *Main* e tem como variável de entrada a escala que esse ciclo indica. Inicialmente são apresentadas as variáveis globais.

```
global SE
global m
global y
global sz
global r
```

As constantes  $m$ ,  $sz$  e  $r$  transitam da função principal, o vector  $y$  transitou da função *CoarseGraining*. A variável *SE* é criada por esta função.

```
nlin=sz(1)/scale-m;
for i=2:3
    cont(i,1)=0;
end
```

São criadas duas variáveis: *nlin* e *cont*. A *cont* permite registar o número de contagens de vectores semelhantes ao *template*, sendo igualada a zero para cada escala de modo a reiniciar a contagem.

```
for i=1:nlin
    for l=i+1:nlin
    ...
    end
end
```

Nestes ciclos ocorrem as contagens das sequências de duas e três componentes referidas na secção 1.3. A variável  $l$  inicia em  $i + 1$ , o que exclui os *self-matches*.

```
k=0;
while (k<m) && (abs(y(i+k,1)-y(l+k,1)) <= r)
    k=k+1;
    cont(k,1)=cont(k,1)+1;
end
if (k==m) && (abs(y(i+m,1)-y(l+m)) <= r)
    cont(m+1,1)=cont(m+1,1)+1;
end
```

Uma variável auxiliar  $k$  é criada. Pretende saber-se quais os valores que encontram-se dentro do intervalo  $\pm r$  em relação ao nosso valor  $y_i$ . Para realizar esta operação é usado um ciclo

*while*. Enquanto  $k$  for menor que o valor de  $m$  (igual a 2) e o módulo, de  $y_i$  menos  $y_l$ , for menor que  $r$  é adicionada uma unidade valor à contagem de duas componentes. Se  $k$  igual a  $m$  e a condição  $|y_{i+2} - y_{l+2}| \leq r$  se verificar é adicionada uma unidade às contagens de três componentes. Fazendo o varrimento para todos os valores de  $y$  encontra-se o número total de contagens.

```
for i=1:m
    if (cont(i+1,1)==0 || cont(i)==0)
        SE(i,scale)=-log(1/(nlin*nlin-1));
    else
        SE(i,scale)=-log(cont(i+1,1)/cont(i,1));
    end
end
```

Por fim, se o número de contagens for igual a zero a variável  $SE$  tomará o valor de  $-\log(1/(nlin^2 - 1))$ . Caso contrario, pela equação 2.5,  $SE$  será igual ao negativo do logaritmo do quociente entre as contagens de  $i + 1$  e as contagens de  $i$ . Neste trabalho considera-se o caso em que  $i$  igual a  $m$ , ou seja 2.

### 2.3.4 Função *PrintResults*

Após o cálculo do valor da *Sample Entropy* é criada uma função que permite que os dados sejam observados e posteriormente analisados pelo utilizador. A função *PrintResults* executa esta tarefa através da criação de um ficheiro \*.txt no qual eles são representados.

```
global SE
global m
global r
global scale_max
global ftxt
```

No início desta são representadas as variáveis globais.  $SE$  transita da função *SampleEntropy*, e  $m$ ,  $r$  e  $scale\_max$  da função *Main*.

```
[Nametxt, Pathtxt] = uiputfile({'* .txt'}, 'Save .txt File');
ftxt = fopen(strcat(Pathtxt, Nametxt), 'wt');
```

Com a finalidade da criação de um ficheiro no qual são gravados os resultados obtidos pelo algoritmo usa-se a função *uiputfile*. Esta abre uma janela onde é possível seleccionar um ficheiro. Se for bem-sucedida a escolha do ficheiro, a função retorna o nome e directória seleccionados pelo utilizador. Na linha de código seguinte ocorre a formação do ficheiro com auxílio da função *fopen*, na qual é seleccionada a opção que permite a escrita de dados ('wt').

```
fprintf(ftxt, '\n');
fprintf(ftxt, '\nm = %d, r=% .3f\n\n', m, r);
for scale=1:scale_max
    fprintf(ftxt, '%d\t', scale);
    fprintf(ftxt, '%.3f\t', SE(m, scale));
    fprintf(ftxt, '\n');
end
```

```
fclose(ftxt);
```

Inicialmente, na linha de cabeçalho, são apresentados os valores de  $m$  e  $r$ . Em seguida, linha a linha, são escritas as escalas (1 a 20) e os valores de *Sample Entropy* respectivos. Por fim é usada a função *fclose* para encerrar a escrita no ficheiro.

Existem outras soluções para a impressão dos valores da MSE. Uma possibilidade seria a gravação da variável *SE* num ficheiro de *Matlab* (\*.mat). A maior optimização do Matlab na análise dos seus ficheiros em comparação com a interpretação de ficheiros \*.txt facilita a criação de gráficos.

O anexo 3 contém uma versão mais complexa do código, que foi criada com o auxílio da aplicação GUIDE do Matlab.

## 2.4 Séries *Detrended*

De modo a complementar a análise MSE das séries temporais originais aplica-se o algoritmo a séries *detrended* criadas a partir das primeiras. Às séries originais fez-se a filtragem (eliminação) das frequências inferiores a 0,004 Hz, o que é efectuado através da *Empirical Mode Decomposition* (EMD) [71,72].

A EMD é uma técnica usada para decompor um dado sinal num conjunto de sinais elementares chamados *Intrinsic Mode Functions* (IMF). A EMD tem como base a transformada de Hilbert-Huang.

Para aplicar a EMD, inicialmente, são consideradas as oscilações dos sinais a um nível local. Olhando para a evolução de um sinal  $x(t)$ , entre dois extremos (por exemplo, dois mínimos que ocorrem em  $t_-$  e  $t_+$ ) pode definir-se uma componente de alta frequência  $\{d(t), t_- < t < t_+\}$ , ou detalhe local, que é composto pela oscilação entre os dois mínimos e que passa pelo máximo existente entre eles. A componente de baixa frequência  $m(t)$ , ou *trend* local, tem de ser identificada em seguida de modo a que:

$$x(t) = m(t) + d(t), t_- < t < t_+ \quad (2.6)$$

Assumindo que este processo foi efectuado de forma adequada para todas as oscilações que compõem o sinal; o procedimento pode então ser aplicado sobre o resíduo constituído por todas as *trend* locais, e as suas componentes constitutivas podem ser extraídas a partir dele. Dado um sinal  $x(t)$ , o algoritmo da EMD pode ser resumido da seguinte forma [73]:

1. Identificar todos os extremos do sinal ( $X_{min}$  e  $X_{max}$ );
2. Interpolar os extremos e obter as envolventes, superior e inferior ( $e_{min}(t)$  e  $e_{max}(t)$ );
3. Calcular a média das envolventes,  $m_e(t) = (e_{min}(t) + e_{max}(t))/2$ ;
4. Extrair a média ao sinal de modo a obter os detalhes,  $d(t) = x(t) - m_e(t)$ ;
5. Iterar no resíduo  $m_e(t)$ .

Na prática os passos 1-4 repetem-se até que o detalhe  $d(t)$  possua média nula de acordo com um determinado critério de paragem, o que é efectuado através de um processo de *shifting*. Em seguida o detalhe é considerado como uma função das IMF e aplica-se o passo 5. Por construção o número de extremos vai diminuindo de um resíduo para outro e o processo termina após um número finito de iterações. No final basta remover as componentes com frequências inferiores a 0,004 Hz, do sinal original.



### 3. Resultados da análise linear

Os resultados obtidos pela análise linear das séries temporais são expostos neste capítulo. Esta tem em conta, os intervalos de tempo entre batimentos e as oscilações das frequências cardíacas instantâneas. Diversas medidas nos domínios do tempo e da frequência foram calculadas e descritas nas secções seguintes. O HRV *Toolkit* foi o *software* escolhido para efectuar esta análise [20]. Os resultados são apresentados em tabelas, nas quais estão representadas as médias e os desvios padrão obtidos para os diferentes grupos de indivíduos.

### 3.1 Domínio do tempo

A análise no domínio temporal inicia-se com a medição da média de todos os intervalos de tempo entre batimentos sinusais consecutivos [Tabela 3.1]. A frequência cardíaca média é igual ao inverso destes valores.

**Tabela 3.1** – Média de tempo de todos os intervalos NN.

AVNN		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,692	0,085
	Noite	0,915	0,087
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,694	0,088
	Noite	0,935	0,090
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,644	0,096
	Noite	0,739	0,118

Os intervalos de tempo entre batimentos são significativamente menores no período diurno (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). A menor actividade cardíaca num indivíduo em repouso (noite) quando comparada com a actividade diurna (maior FC) explica estes resultados. As diferenças entre o período diurno e nocturno são menores para o grupo de indivíduos com insuficiência cardíaca. Os menores valores obtidos para este grupo, especialmente durante o período nocturno, permitem concluir que a frequência cardíaca média destes indivíduos é consideravelmente maior quando em comparação com indivíduos saudáveis (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).

Uma outra medida útil na análise no domínio temporal é a média de todos os desvios padrão entre os intervalos NN consecutivos [Tabela 3.2].

**Tabela 3.2** - Desvios padrão de todos os intervalos NN.

SDNN		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,081	0,023
	Noite	0,105	0,042
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,088	0,027
	Noite	0,095	0,032
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,047	0,022
	Noite	0,051	0,032

Os indivíduos com insuficiência cardíaca apresentam valores inferiores aos saudáveis (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ), o que se explica pelo desvio padrão se tratar de uma medida de dispersão de valores. Um coração saudável permite uma maior amplitude de valores da frequência cardíaca [74]. Isto não ocorre num coração doente. Entre os dois grupos de sujeitos saudáveis as diferenças de valores não são significativas.

O desvio padrão das médias dos intervalos NN de todos os segmentos de cinco minutos [Tabela 3.3], permite estimar as alterações do ritmo cardíaco em ciclos maiores do que 5 minutos.

**Tabela 3.3** - Desvio padrão das médias dos intervalos NN, em todos os segmentos de 5 minutos.

SDANN		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,058	0,021
	Noite	0,073	0,037
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,076	0,027
	Noite	0,073	0,027
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,039	0,019
	Noite	0,042	0,031

Nesta estatística representativa de períodos longos nota-se que os indivíduos com insuficiência cardíaca apresentam menores valores (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Durante o dia existem diferenças significativas entre os grupos (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).

As alterações do ritmo cardíaco de ciclos inferiores a cinco minutos são medidas usando a média dos desvios padrão de todos os segmentos de 5 minutos de intervalos NN [Tabela 3.4].

**Tabela 3.4** – Média dos desvios padrão de todos os segmentos de 5 minutos de intervalos NN.

SDNNIDX		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,053	0,015
	Noite	0,066	0,018
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,040	0,010
	Noite	0,054	0,016
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,022	0,011
	Noite	0,025	0,012

O aumento da idade e a patologia não contribuir para os menores valores desta estatística (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Apenas existem diferenças significativas entre o dia e a noite nos indivíduos saudáveis (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).

Em seguida foi calculada a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes [Tabela 3.5]. Esta medida expressa, as variações de alta frequência do ritmo cardíaco.

**Tabela 3.5** – Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes.

rMSSD		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,027	0,009
	Noite	0,045	0,021
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,020	0,008
	Noite	0,033	0,018
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,015	0,005
	Noite	0,018	0,008

Nesta estatística, representativa das variações de curto prazo das séries temporais, os indivíduos saudáveis mais novos apresentam valores significativamente superiores (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Estes resultados permitem afirmar que um coração saudável tem a capacidade de provocar maiores variações da frequência cardíaca em curtos espaços de tempo, faculdade do organismo que se vai perdendo com a idade, enquanto, para indivíduos com insuficiência cardíaca os valores baixam para cerca de metade (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).

Outras medidas resultantes de variações instantâneas das séries temporais, isto é, de variações de alta frequência, são a obtenção do número de diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores sejam superiores a  $x$  milissegundos. Em seguida é calculada a sua proporção em relação número total de intervalos NN. Nas tabelas são apresentados os valores para 10 [Tabela 3.6], 20 [Tabela 3.7], 30 [Tabela 3.8], 40 [Tabela 3.9] e 50 milissegundos [Tabela 3.10]. Estas medidas fazem parte da família pNNx.

**Tabela 3.6 –** Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 10 milissegundos.

pNN10		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,560	0,122
	Noite	0,710	0,118
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,424	0,111
	Noite	0,591	0,110
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,320	0,117
	Noite	0,392	0,163

**Tabela 3.7 –** Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 20 milissegundos.

pNN20		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,367	0,131
	Noite	0,553	0,156
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,216	0,112
	Noite	0,393	0,140
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,118	0,091
	Noite	0,183	0,160

**Tabela 3.8 –** Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 30 milissegundos.

pNN30		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,237	0,114
	Noite	0,424	0,173
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,110	0,091
	Noite	0,247	0,138
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,057	0,055
	Noite	0,104	0,115

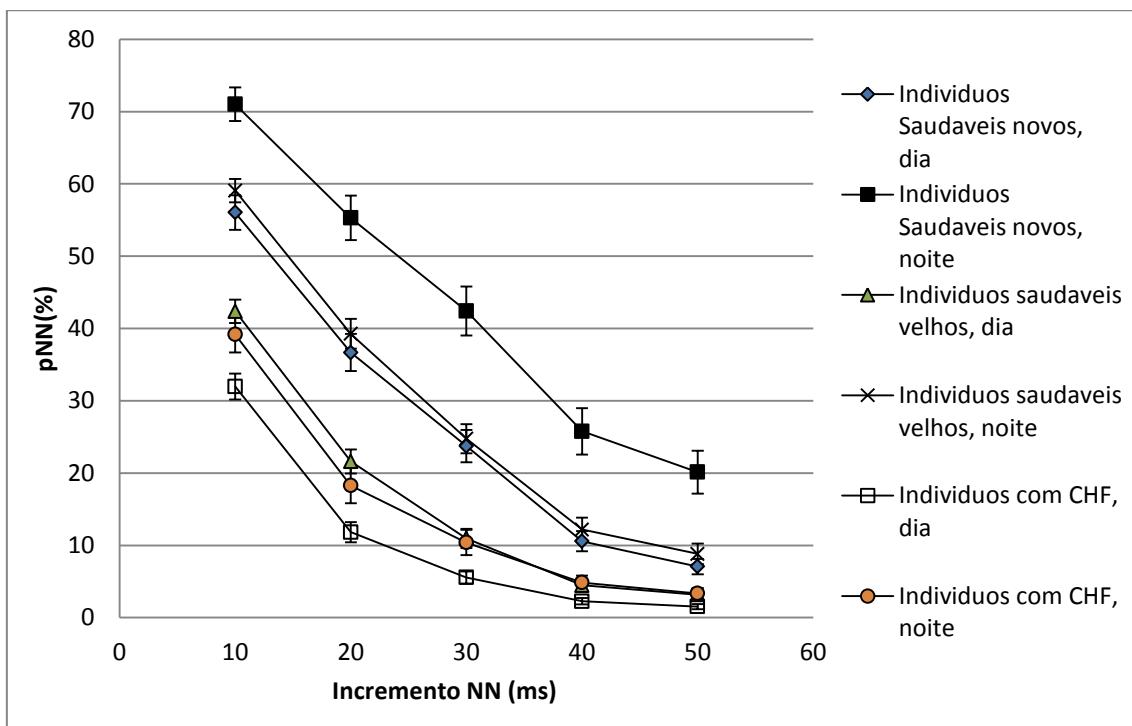
**Tabela 3.9 –** Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 40 milissegundos.

pNN40		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>		0,106	0,071
		0,258	0,164
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>		0,044	0,057
		0,122	0,111
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>		0,023	0,030
		0,048	0,063

**Tabela 3.10 –** Percentagem dos valores das diferenças entre intervalos NN consecutivos cujos valores são superiores a 50 milissegundos.

pNN50		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,071	0,054
	Noite	0,201	0,152
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,032	0,049
	Noite	0,088	0,096
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,015	0,023
	Noite	0,034	0,047

A comparação entre os dados obtidos nas diferentes tabelas, pNNx, é representada na Figura 3.1.

**Figura 3.1 –** Distribuições da média dos pNNx.

Da análise do gráfico, a primeira conclusão que se pode retirar é a diminuição significativa da percentagem à medida que o valor de  $x$  aumenta (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Isto acontece porque, por exemplo, os valores pNN10 englobam os das restantes quatro medidas. O grupo que apresenta maior percentagem de variações (maior valor de pNNx) é o dos indivíduos saudáveis mais novos, seguindo-se o dos saudáveis mais velhos e por fim o dos que sofrem de insuficiência cardíaca (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Os valores dos pNNx durante o período nocturno são superiores aos do diurno (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ), o que já tinha sido comprovado por anteriores estudos [41,75]. A respiração faz variar o ritmo cardíaco e durante a noite as restantes componentes que afectam a HRV não se manifestam de forma tão acentuada, o que provoca uma variação de valores entre a inspiração e a expiração. Esta é a justificação para que nestas medidas os valores nocturnos sejam superiores aos diurnos.

### 3.2 Domínio da frequência

No cálculo das medidas usadas no domínio da frequência em primeiro lugar é necessário obter os espectros de frequências das nossas séries temporais. O HRV Toolkit usa o *Lomb Periogram* [76], descartando os métodos da FFT e de auto regressão. A primeira medida a ser estudada é a potência espectral total [Tabela 3.11].

**Tabela 3.11** – Potência total espectral de todos os intervalos NN até 0,04 HZ.

TOT PWR		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,0073	0,0046
	Noite	0,0145	0,0133
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,0090	0,0063
	Noite	0,0116	0,0092
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,0027	0,0029
	Noite	0,0037	0,0070

Nesta estatística são consideradas todas as potências espetrais (desde as frequências ultra baixas (ULF) às altas frequências (HF)) englobando os valores para frequências inferiores a 0,4 Hz. O TOTPWR representa o resultado estatístico do efeito de vários processos fisiológicos sobre a FC. Não são verificadas diferenças significativas entre os dois grupos de indivíduos saudáveis, por outro lado, o grupo com insuficiência cardíaca apresenta valores muito inferiores (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).

Em séries temporais de longa duração utiliza-se uma medida que calcula a potência espectral total até 0,003 Hz, frequências ultra baixas (ULF) [Tabela 3.12].

**Tabela 3.12** – Potência espectral total de todos os intervalos NN até 0,003 Hz.

ULF PWR		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,0047	0,0036
	Noite	0,0093	0,0108
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,0077	0,0061
	Noite	0,0080	0,0075
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,0023	0,0025
	Noite	0,0030	0,0065

Nestas duas últimas estatísticas, a potência dos resultados dos indivíduos saudáveis é significativamente superior à dos com insuficiência cardíaca (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). O período nocturno também apresenta valores mais elevados para os indivíduos saudáveis com menos de 50 anos (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). À semelhança da potência total, não se pode especificar quais os mecanismos de controlo do coração que fazem variar esta medida.

A potência espectral para frequências muito baixas (LF) [Tabela 3.13] é calculada em seguida, para os intervalos NN, entre 0,003 e 0,04 Hz

**Tabela 3.13 –** Potência espectral total de todos os intervalos NN entre 0,003 Hz e 0,04 Hz.

VLF PWR		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,0016	0,0010
	Noite	0,0032	0,0018
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,0009	0,0005
	Noite	0,0023	0,0015
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,0003	0,0003
	Noite	0,0005	0,0005

Nesta gama de frequências não há uma explicação que comprove a existência de um processo fisiológico que altere os valores desta estatística. Normalmente os factores que podem afectar esta medida são os algoritmos de cálculo e a remoção dos *trend*. Os valores do período diurno são significativamente inferiores aos do período nocturno para os indivíduos saudáveis e ocorre também uma diminuição destes com a idade e patologia (teste *t*,  $p < 0,05$ ).

As três medidas seguintes permitem tirar conclusões sobre os mecanismos de controlo do ritmo cardíaco, nomeadamente sobre o comportamento do sistema nervoso autónomo e das suas componentes, simpática e parassimpática. A análise da potência espectral para as baixas frequências (LF) [Tabela 3.14], entre 0,04 Hz e 0,15 Hz, é a primeira delas.

**Tabela 3.14 –** Potência espectral total de todos os intervalos NN entre 0,04 Hz e 0,15 Hz.

LF PWR		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,000841	0,000522
	Noite	0,001193	0,000610
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,000265	0,000191
	Noite	0,000809	0,000593
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,000070	0,000092
	Noite	0,000115	0,000142

Os valores obtidos para os indivíduos saudáveis mais novos são significativamente superiores aos dos saudáveis mais velhos (teste *t*,  $p < 0,05$ ). A potência espectral para as baixas frequências (combinação entre a actividade simpática e parassimpática) dos indivíduos com insuficiência cardíaca é cerca de dez vezes menor quando comparada com o primeiro grupo. O que significa que a estimulação dos barorreceptores e consequentes alterações dos valores nesta gama de frequências são muito menores para indivíduos com esta patologia [77].

Avançando no espectro de frequências, a potência espectral das altas frequências (HF) [Tabela 3.15] é obtida entre 0,15 e 0,4 Hz.

**Tabela 3.15 –** Potência espectral total de todos os intervalos NN entre 0,15 Hz e 0,4 Hz.

HF PWR		Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,000240	0,000147
	Noite	0,000800	0,000766
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,000090	0,000078
	Noite	0,000380	0,000487
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,000040	0,000035
	Noite	0,000101	0,000121

Os valores para as altas frequências são o resultado da actividade vagal (parassimpática) do sistema nervoso. Estas frequências estão também ligadas às variações do ritmo cardíaco provocadas pela respiração. A tendência da potência espectral diminuir com a idade e patologia é igualmente verificada nesta medida (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Durante o período diurno os valores são significativamente inferiores (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).

A razão entre as baixas e as altas frequências permite obter dados acerca da estimulação simpática, a partir dos resultados da HRV [Tabela 3.16].

**Tabela 3.16** – Razão entre as potências das baixas e altas frequências.

LF/HF	Média	Desvio Padrão
<b>Indivíduos Saudáveis, novos, dia</b>	4,21	2,05
<b>Indivíduos Saudáveis, novos, noite</b>	2,58	2,48
<b>Indivíduos Saudáveis, velhos, dia</b>	3,88	2,28
<b>Indivíduos Saudáveis, velhos, noite</b>	3,044	1,84
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca, dia</b>	1,74	1,47
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca, noite</b>	1,23	0,70

Os valores obtidos para os dois grupos de indivíduos saudáveis mostram que não existem diferenças significativas entre eles. Não se pode tirar uma conclusão imediata acerca da variação da estimulação simpática com a idade. Mais uma vez, os indivíduos com insuficiência cardíaca apresentam resultados inferiores aos outros grupos (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Um aumento da actividade simpática verifica-se nos indivíduos com insuficiência cardíaca. Nas altas frequências (actividade vagal) os valores obtidos foram cerca de oito vezes menores quando se comparavam os indivíduos com insuficiência cardíaca aos saudáveis; nesta estatística eles são ligeiramente inferiores a metade.

As medidas no domínio da frequência demonstraram que os valores obtidos para os períodos nocturnos, dos indivíduos saudáveis, são superiores aos dos diurnos (teste  $t$ ,  $p < 0,05$  com excepção da ULF), o que é explicado devido ao sistema nervoso autónomo apresentar uma maior actividade durante o período em que o indivíduo está a dormir, isto foi comprovado por vários estudos [78,79].

O HRV *Toolkit* permitiu uma análise linear da variabilidade do ritmo cardíaco nos domínios do tempo e da frequência. As diferentes estatísticas e medidas sugerem uma perda generalizada dos valores com a idade e nos com indivíduos com insuficiência cardíaca em relação aos jovens saudáveis. Os resultados dos períodos nocturnos apresentam valores superiores aos dos diurnos.

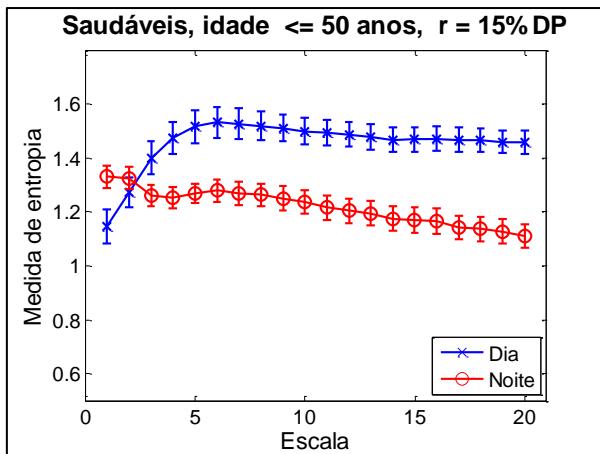
## 4. Análise de resultados do método MSE

Os ficheiros de dados contendo os intervalos RR foram processados pelo software MSE. Após serem submetidos ao algoritmo, obtiveram-se valores da *Sample Entropy* para as 20 escalas em estudo. A partir dos resultados alcançados criaram-se representações gráficas a que se vão chamar curvas MSE. Os dados obtidos foram agrupados, tendo em conta as características dos indivíduos e os parâmetros usados. Neste capítulo é estudada a complexidade da dinâmica das curvas obtidas pelo método MSE. Inicialmente, para os diferentes grupos de sujeitos em estudo, as curvas dos períodos diurnos são comparadas com as dos nocturnos. Em seguida observa-se as diferenças entre grupos durante os dois períodos (diurno e nocturno). O parâmetro  $r$  é alterado de modo a compreender se ocorrem modificações significativas nas curvas. Iguais procedimentos são realizados para as séries *detrended*. Na última secção estas são comparadas com as originais. A compreensão da complexidade a partir das curvas MSE implica a consideração de duas premissas [15]: (1) Se para a maioria das escalas, de uma curva MSE, os valores de entropia são mais elevados em comparação com uma segunda, então a primeira é considerada mais complexa. (2) Se uma curva MSE for decrescente e monótona significa que o sinal original apenas terá informação significativa na escala inicial.

## 4.1 Séries originais

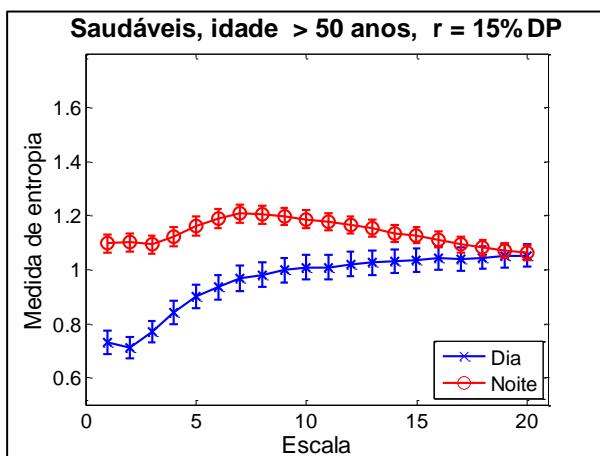
### 4.1.1 Período diurno *versus* período nocturno

*Parâmetro r igual a 15 % do desvio padrão da série temporal*



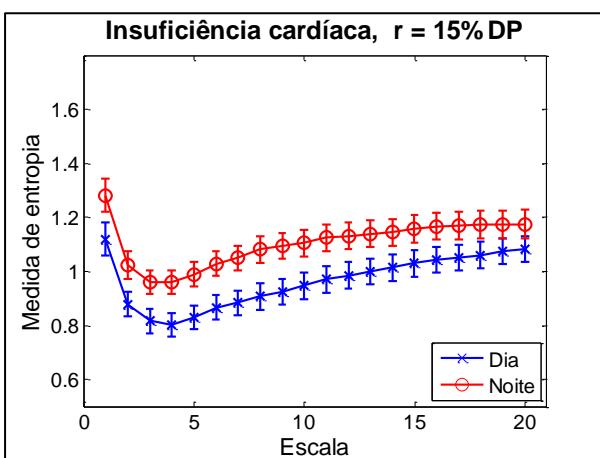
**Figura 4.1** – Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Comparando as curvas entre os períodos diurnos e nocturnos das nossas séries originais. Nos indivíduos saudáveis mais jovens [Figura 4.1], os valores da curva MSE das séries temporais diurnas, a partir da quarta escala, são significativamente superiores aos das nocturnas (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). A curva representativa do período nocturno apresenta um decréscimo monótono à medida que a escala aumenta. Portanto, a sua complexidade será inferior. Num coração saudável é intuitivo compreender que a sua dinâmica é maior durante o período diurno. O aumento da curva diurna nas primeiras escalas temporais deve-se a factores como a respiração.



**Figura 4.2** – Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

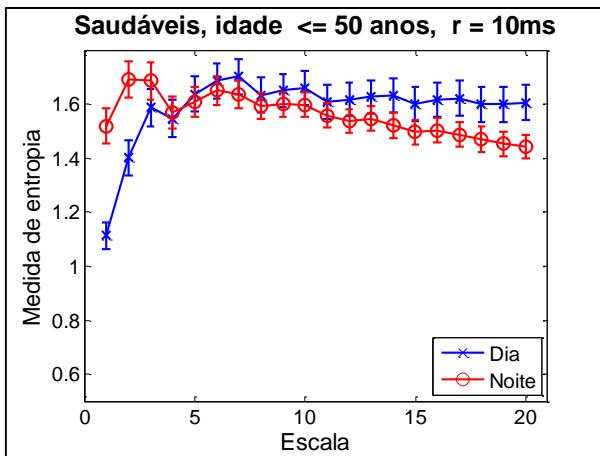
Nos indivíduos saudáveis com mais de 50 anos [Figura 4.2] ocorre o fenómeno oposto. A curva do período nocturno até à décima terceira escala, inclusive, apresenta valores significativamente superiores (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ); implicando que a complexidade seja maior durante a noite. O aumento da idade provoca uma diminuição da frequência cardíaca (FC) máxima; o que provoca o aumento do esforço do coração, quando está sujeito a variações da sua actividade. Então, este encontra-se em maior stress durante o período em que a FC média é maior (diurno). Uma situação de stress vai conduzir a menores variações do ritmo cardíaco e a menos correlações temporais. Por outro lado, no período nocturno a FC média é mais baixa, pelo que as estimulações simpáticas e parassimpáticas e consequentes variações da HRV vão evidenciar-se mais.



**Figura 4.3 –** Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos com *insuficiência cardíaca*, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

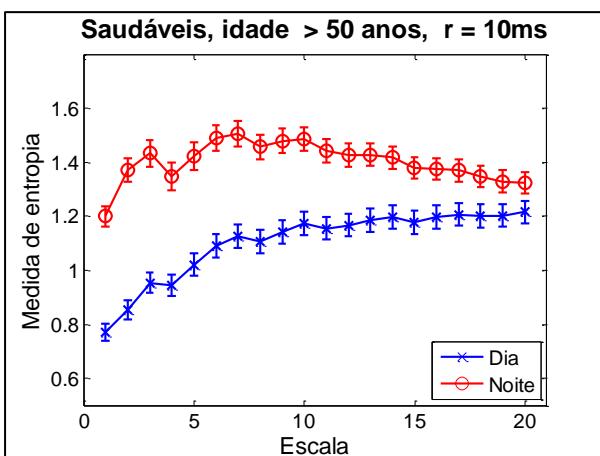
Nos indivíduos que sofrem de insuficiência cardíaca [Figura 4.3] as curvas dos dois períodos apresentam grandes semelhanças na forma. A complexidade da dinâmica do ritmo cardíaco observada nas séries nocturnas é significativamente superior entre a segunda e a décima terceira escala (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ); devido ao maior stress a que o coração está sujeito durante o dia. O débito cardíaco e consequentes alterações da FC, para indivíduos com insuficiência cardíaca, não variam significativamente estando o indivíduo em repouso total (período nocturno) ou em actividade (período diurno). Esta é uma justificação para o facto de a forma das curvas se assemelhar bastante. A diminuição súbita dos valores de entropia ao longo das primeiras escalas é causada pela menor razão sinal/ruído, isto é, as variações da FC (tanto as instantâneas como o desvio padrão) são menores para indivíduos com insuficiência cardíaca, razão pela qual se nota maior influência por parte do ruído.

### Parâmetro $r$ igual a 10 milissegundos



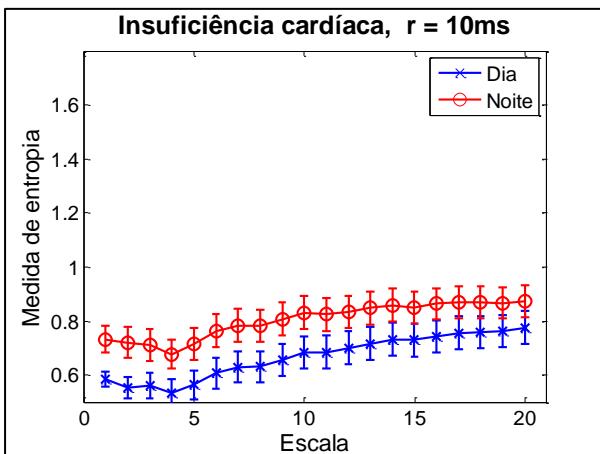
**Figura 4.4 –** Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Alterando o parâmetro  $r$  para um valor fixo. Nos indivíduos saudáveis com menos de 50 anos [Figura 4.4], nas primeiras escalas os valores de entropia são menores durante o período diurno, porém, a partir da quinta ocorre o contrário. Contudo, com exceção das duas primeiras e da vigésima escalas não é possível afirmar que existam diferenças significativas entre as duas curvas (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Este gráfico é clarificador das diferenças do método MSE em comparação com a  $S_E$  e a  $A_E$ . Considerando apenas a escala inicial dir-se-ia que a complexidade do período nocturno é significativamente maior, no entanto, o método MSE sustenta que se para a maioria das escalas os valores da curva são superiores então a complexidade é superior. À primeira vista analisando apenas os valores das curvas afirmava-se que a alteração do valor do parâmetro  $r$  não alterou os resultados, porém o teste de  $t$ -student não permite diferenciar as duas curvas significativamente. No entanto observa-se que a curva representativa do período nocturno apresenta uma tendência monótona decrescente. Portanto, podemos afirmar mais uma vez que os indivíduos saudáveis mais novos apresentam uma maior complexidade da dinâmica do ritmo cardíaco.



**Figura 4.5 –** Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Nos indivíduos mais idosos [Figura 4.5] constata-se que a curva nocturna se encontra numa posição significativamente mais elevada entre a primeira e a décima nona escalas (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ), por conseguinte a complexidade da dinâmica do ritmo cardíaco é maior para este período. As justificações apresentadas para o valor de  $r$  variável [Figura 4.2] também se aplicam neste caso.

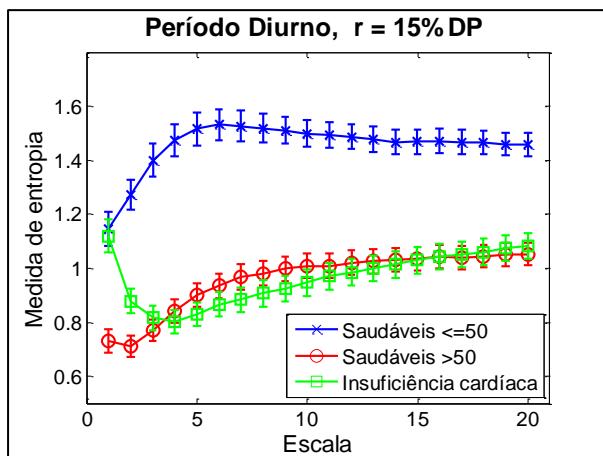


**Figura 4.6 –** Curvas MSE das séries temporais originais, para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Nos indivíduos com insuficiência cardíaca [Figura 4.6] a complexidade durante o período nocturno é significativamente maior para as primeiras três escalas (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). A maior complexidade durante o período nocturno é comum aos indivíduos saudáveis mais idosos e é também provocada pelo maior *stress* a que o coração está sujeito durante o dia. As características da patologia justificam as curvas assemelharem-se bastante.

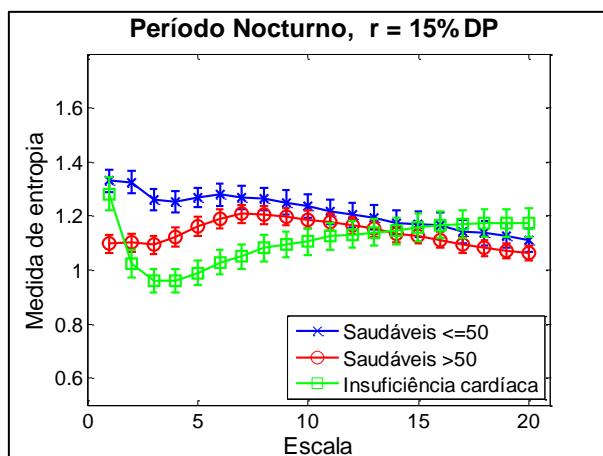
#### 4.1.2 Comportamento das Curvas MSE durante os períodos diurno e nocturno para as diferentes amostras de indivíduos

*Parâmetro r igual a 15 % do desvio padrão da série temporal*



**Figura 4.7** – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais originais, durante o período diurno, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

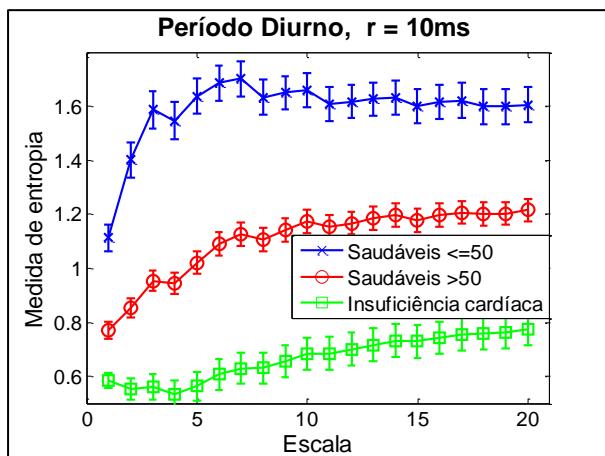
Comparando o comportamento das curvas MSE para as diferentes amostras de indivíduos. Durante o período diurno [Figura 4.7], os indivíduos saudáveis mais jovens apresentam valores de entropia superiores. Nos métodos em que só se considera a primeira escala temporal ( $S_E$  e  $A_E$ ) não se encontram grandes diferenças entre os indivíduos com insuficiência cardíaca e os saudáveis mais jovens. No entanto, com a análise MSE é possível notar que o comportamento destas duas curvas é completamente diferente para escalas maiores que um (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Por outro lado, os métodos mais antigos separam totalmente os indivíduos com insuficiência cardíaca dos saudáveis mais velhos. As curvas destes grupos apresentam valores significativamente semelhantes, a partir da terceira escala temporal (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Em termos fisiológicos isto faz mais sentido devido à degradação do corpo humano com o aumento da idade, o que já havia sido comprovado por estudos anteriores [15][16].



**Figura 4.8** – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais originais, durante o período nocturno, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

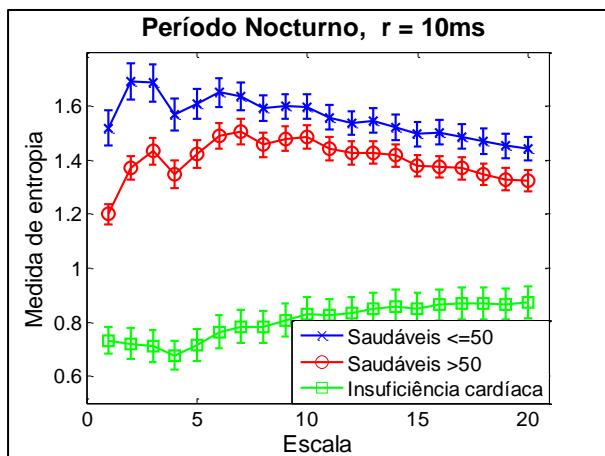
Durante o período nocturno [Figura 4.8] atenta-se que os valores significativamente mais elevados encontram-se na curva dos indivíduos saudáveis com menos de 50 anos (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). As representações dos indivíduos saudáveis são muito semelhantes em termos de forma, o que permite afirmar que usando estes parâmetros não existe grande perda de complexidade com a idade durante o período nocturno (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). E que a ligeira diferença entre elas deve-se a valores inferiores do desvio padrão nos indivíduos mais velhos. A curva representativa do grupo com insuficiência cardíaca contém os valores significativamente inferiores entre a terceira e a oitava escalas (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). As três curvas não se afastam muito umas das outras; uma das justificações é que as alterações a nível fisiológico provenientes da idade e da doença manifestam-se mais durante o período diurno.

### Parâmetro $r$ igual a 10 milissegundos



**Figura 4.9** – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais originais, durante o período diurno, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

E para um valor do parâmetro  $r$  fixo. Durante o período diurno [Figura 4.9] comprova-se que as curvas MSE para as diferentes amostras apresentam valores muito diferentes (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ), sem nunca se aproximarem. Para este  $r$  conseguiu-se separar a curva dos indivíduos idosos da dos que apresentam insuficiência cardíaca. Os indivíduos saudáveis com mais de 50 anos apresentam maior complexidade da dinâmica do ritmo cardíaco em relação aos com insuficiência cardíaca, mas sempre menor quando comparada com os saudáveis mais novos (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).



**Figura 4.10** – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais originais, durante o período nocturno, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

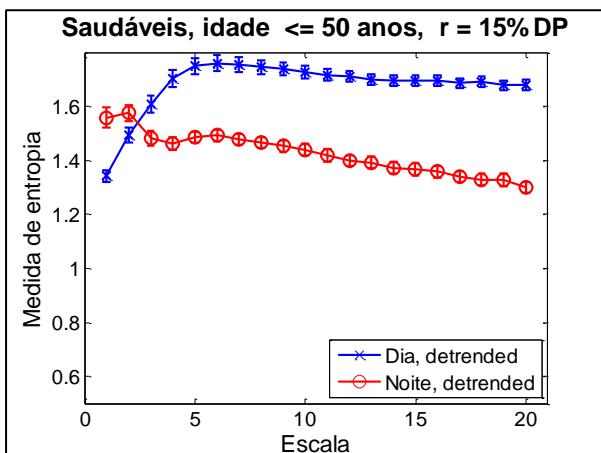
Durante o período nocturno [Figura 4.10] verifica-se novamente uma separação entre as diferentes curvas. As dos indivíduos saudáveis apresentam valores significativamente maiores em comparação com a dos que sofrem da patologia em análise (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Entre os indivíduos saudáveis apenas existem diferenças significativas para as primeiras cinco escalas. Este valor de  $r$  permite separar muito melhor os diversos grupos. Segundo este gráfico os mecanismos de controlo da HRV para os indivíduos com insuficiência cardíaca apresentam menores estruturas temporais, o que resulta da menor frequência e amplitude dos seus estímulos.

## 4.2 Séries detrended

Os resultados após a filtragem (eliminação das frequências inferiores a 0,004 Hz) das séries temporais originais são apresentados nas secções seguintes.

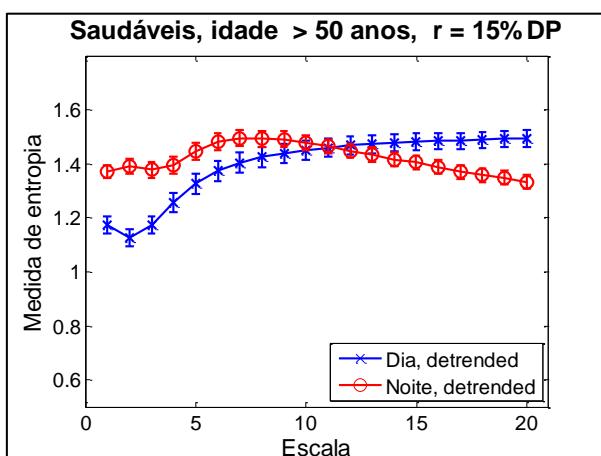
### 4.2.1 Período diurno versus período nocturno

#### Parâmetro $r$ igual a 15 % do desvio padrão da série temporal



**Figura 4.11** – Curvas MSE das séries temporais *detrended*, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

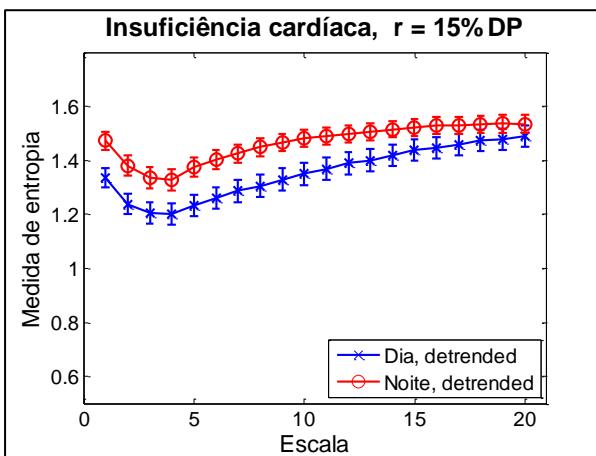
Comparando o período diurno com o nocturno. A curva MSE dos indivíduos saudáveis com menos de 50 anos [Figura 4.11] durante o dia apresenta, com exceção das duas primeiras escalas, valores de entropia significativamente superiores (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Conclui-se que a complexidade durante o período diurno é maior. Esta amostra de indivíduos reforça os resultados das séries temporais originais.



**Figura 4.12** – Curvas MSE das séries temporais *detrended*, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Nos indivíduos saudáveis com mais de 50 anos [Figura 4.12] não pode tirar-se uma conclusão imediata acerca do período que apresenta maior complexidade. Nas primeiras sete escalas a

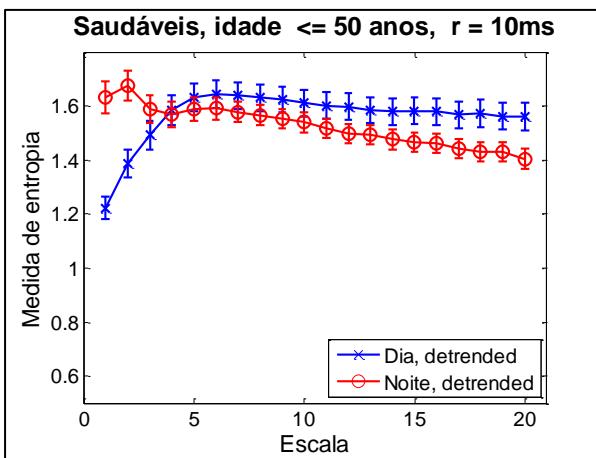
entropia durante o dia é significativamente inferior, a partir da décima sexta ocorre o contrário (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). O que contradiz os resultados para as séries originais, nos quais para este grupo a complexidade durante o período nocturno era superior. Ao eliminar as frequências mais baixas ( $< 0,004$  Hz) a curva do período diurno aparenta ter sido a mais afectada.



**Figura 4.13** – Curvas MSE das séries temporais *detrended*, para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Nos indivíduos com insuficiência cardíaca [Figura 4.13] os valores da curva MSE representativa do período nocturno são significativamente superiores até à décima terceira escala (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). As séries *detrended* fortalecem o que foi referido anteriormente para o grupo com insuficiência cardíaca; no qual a complexidade é mais elevada durante o período nocturno.

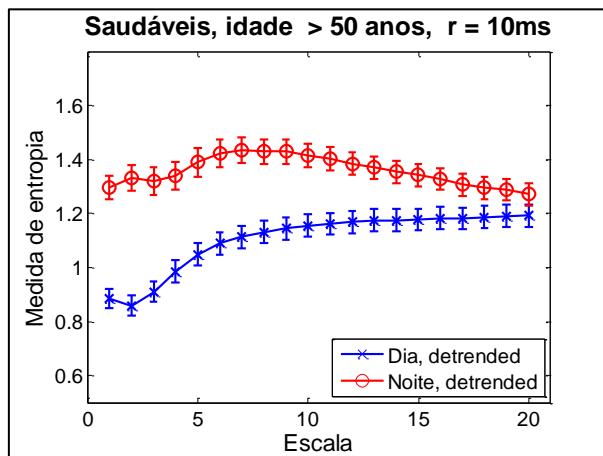
#### Parâmetro $r$ igual a 10 milissegundos



**Figura 4.14** – Curvas MSE das séries temporais *detrended*, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

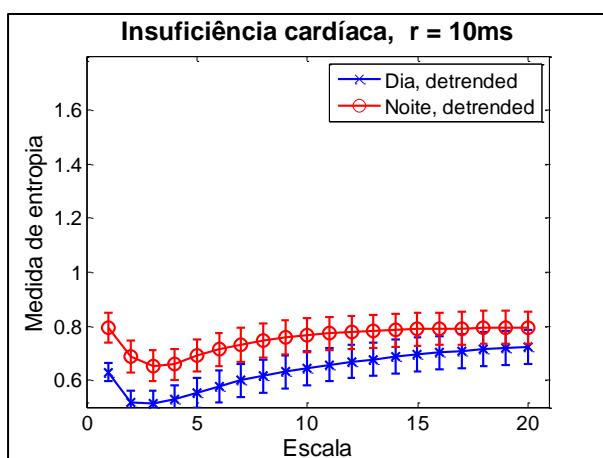
Para um valor do parâmetro  $r$  fixo. Nos indivíduos saudáveis mais jovens [Figura 4.14] volta a evidenciar-se uma maior complexidade durante o período diurno, apesar dos valores inferiores de entropia nas primeiras três escalas. A curva representativa do período nocturno apresenta uma tendência monótona decrescente, o que reforça a ideia de que a complexidade da dinâmica do ritmo cardíaco é superior no período diurno onde a partir da quinta escala a curva

denota uma tendência constante. Contudo estes valores não são significativos (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).



**Figura 4.15** – Curvas MSE das séries temporais *detrended*, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Nos indivíduos saudáveis com mais de 50 anos [Figura 4.15] os valores até à décima sétima escala, inclusive, durante o período diurno são significativamente menores (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). A sua complexidade da dinâmica é, portanto, inferior durante este período. Esta ocorrência está em conformidade com o que tem sido analisado para este grupo de indivíduos.

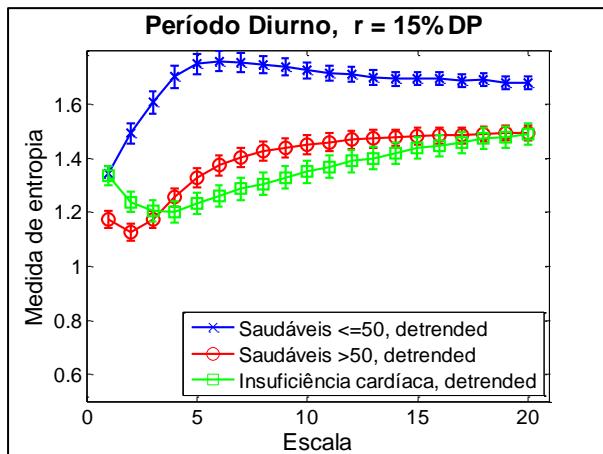


**Figura 4.16** – Curvas MSE das séries temporais *detrended*, para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Nos indivíduos com insuficiência cardíaca [Figura 4.16] a curva representativa do período nocturno demonstra novamente maior complexidade durante este período, no entanto o teste  $t$ -student não permite separar as duas curvas com exceção das primeiras duas escalas. Mais uma vez para este grupo de indivíduos, e mesmo variando os diversos parâmetros, as duas curvas apresentam formas muito semelhantes.

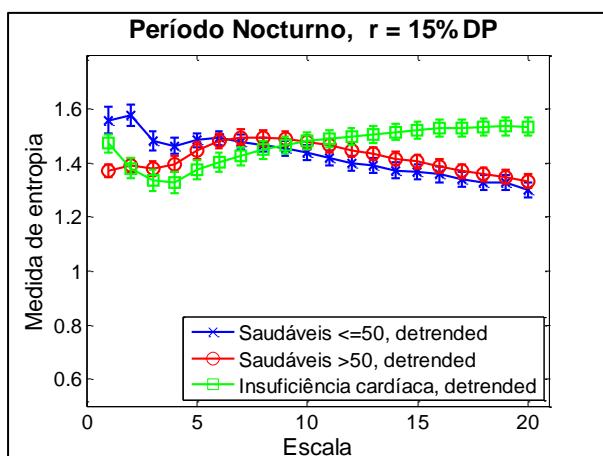
#### 4.2.2 Comportamento das Curvas MSE durante o período diurno e período nocturno, para as diferentes amostras de indivíduos

*Parâmetro r igual a 15 % do desvio padrão da série temporal*



**Figura 4.17** – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais *detrended*, durante o período diurno, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

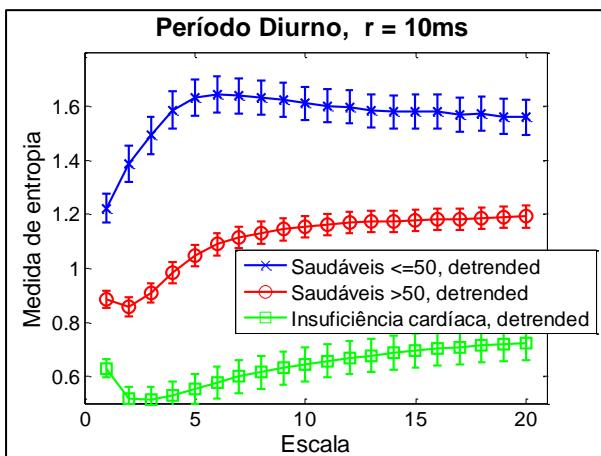
Comparando o comportamento das curvas MSE para as diferentes amostras de indivíduos. No período diurno [Figura 4.17] a curva dos indivíduos saudáveis com menos de 50 anos apresenta valores significativamente maiores para a maior parte das escalas (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ); Nas restantes a diferenciação de valores não é significativa. Apesar de nas primeiras duas escalas os indivíduos com insuficiência cardíaca apresentarem valores de entropia mais elevados, e o contrário ocorrer entre a sexta e nona (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).



**Figura 4.18** – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais *detrended*, durante o período nocturno, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

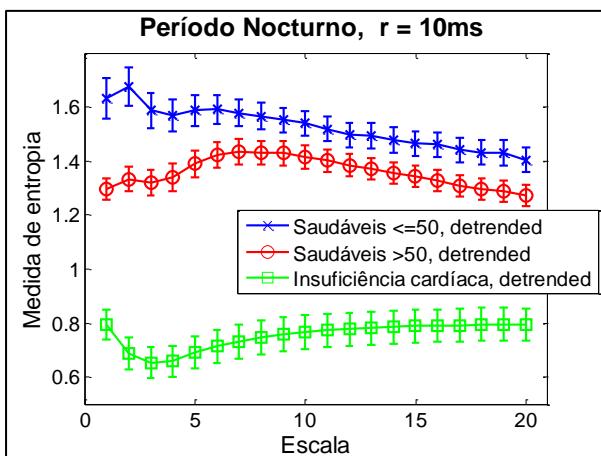
Ao examinar o gráfico do período nocturno [Figura 4.18] Para a segunda e terceira escalas os indivíduos saudáveis mais novos apresentam valores significativamente superiores (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ); a partir da décima quarta escala são os que sofrem de insuficiência cardíaca (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Neste caso em que foram eliminadas as baixas frequências não é possível concluir qual o grupo que apresenta maior complexidade do ritmo cardíaco.

### Parâmetro $r$ igual a 10 milissegundos



**Figura 4.19** – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais *detrended*, durante o período diurno, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Alterando o valor de  $r$ . No período diurno [Figura 4.19], à semelhança do que tem sido comum entre as séries analisadas com um valor  $r$  igual a 10 milissegundos, verifica-se uma separação significativa, para todas as escalas, entre as curvas MSE das diferentes amostras (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). A análise pelo método em estudo permite concluir que os indivíduos saudáveis mais novos apresentam uma maior complexidade, seguindo-se os saudáveis mais velhos e por fim o grupo dos que sofrem de insuficiência cardíaca.



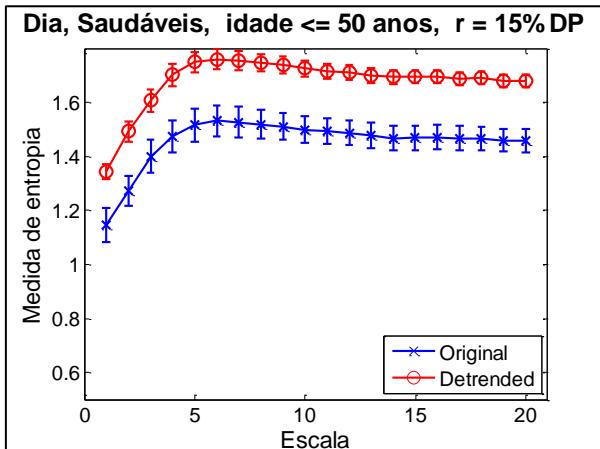
**Figura 4.20** – Comparação das diferentes amostras de indivíduos, através da análise MSE das séries temporais *detrended*, durante o período nocturno, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Para o período nocturno [Figura 4.20] ocorre mais uma vez uma clara diferenciação entre os diversos grupos de indivíduos. O gráfico justifica o que tem sido descrito, isto é, os saudáveis mais novos são os que apresentam maior complexidade, esta diferença é significativa para todas as escalas com exceção do intervalo entre a oitava e a décima quinta (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ), seguidos dos saudáveis mais velhos e por em último a amostra dos com insuficiência cardíaca (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). O comportamento do método MSE para as séries *detrended* não aparenta ter grandes melhorias em relação ao das séries originais; embora os resultados apresentados sugiram uma boa diferenciação entre grupos e a consequente distinção eficaz dos valores de complexidade. Na próxima secção analisa-se este fenómeno.

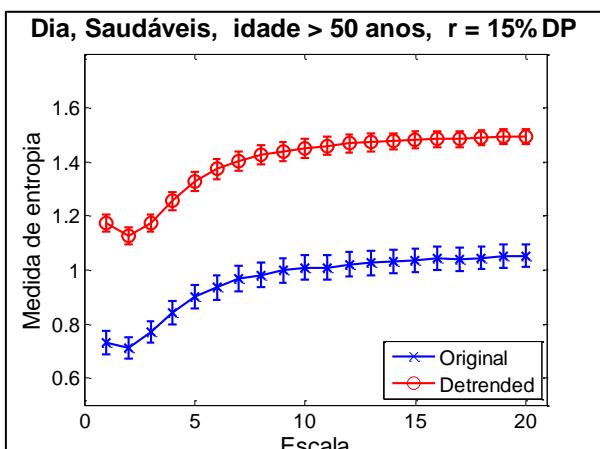
### 4.3 Séries originais versus séries detrended

Ao eliminar os *trend* ( $<0,004\text{Hz}$ ) das séries originais é importante compreender as alterações sofridas pelas curvas. Esta secção compara as curvas MSE das séries originais com as das *detrended* correspondentes. Esta análise foi executada para os dois valores do parâmetro  $r$ .

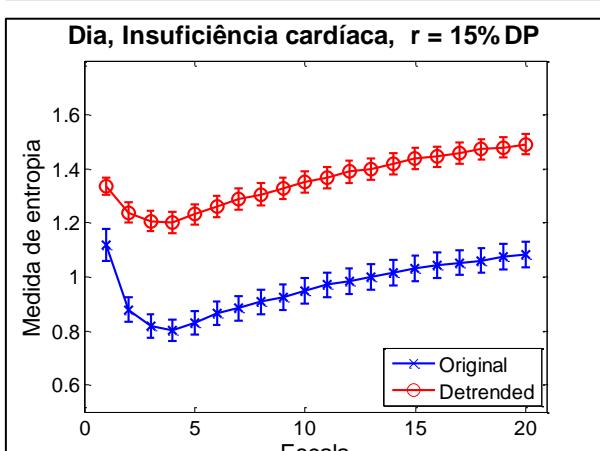
#### Parâmetro $r$ igual a 15 % do desvio padrão da série temporal



**Figura 4.21** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período diurno, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

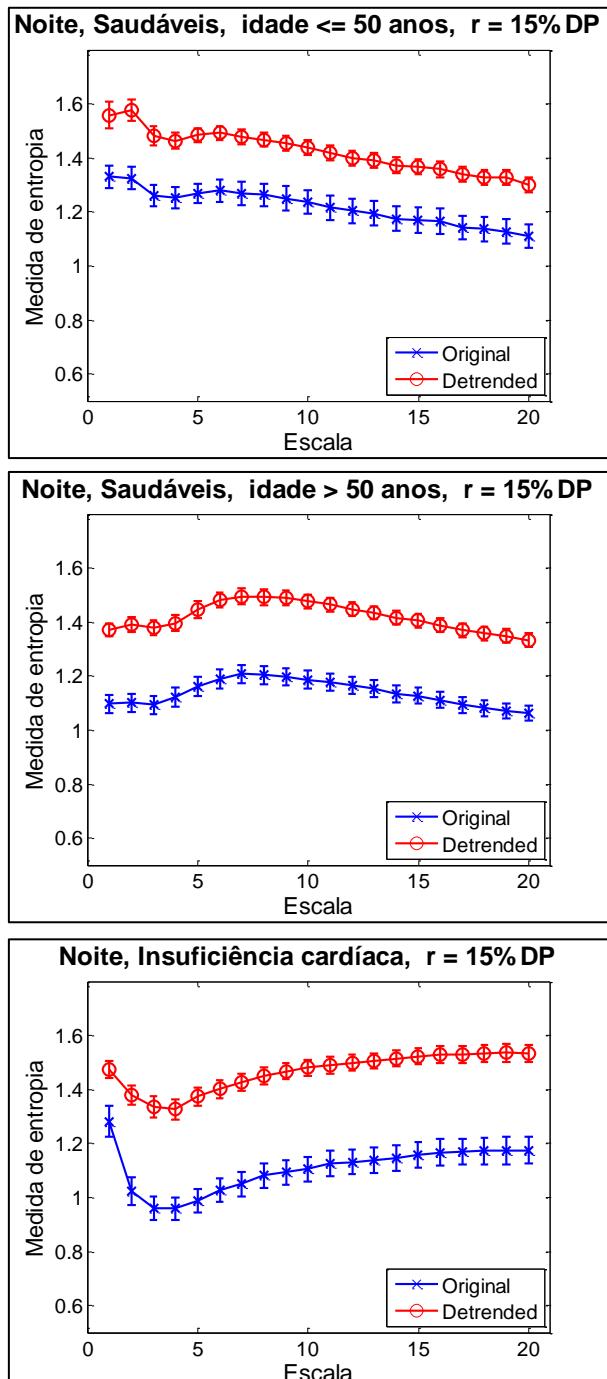


**Figura 4.22** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período diurno, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.



**Figura 4.23** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período diurno para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Para o período diurno [Figura 4.21 – 4.23], as curvas MSE das séries *detrended* apresentam uma forma muito semelhante quando comparada com as originais. Quanto aos valores, estes são superiores nas séries *detrended*, o que permite afirmar que a sua complexidade é também superior, isto é verificado para todas as escalas dos grupos de sujeitos em estudo (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ).



**Figura 4.24** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período nocturno, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

**Figura 4.25** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período nocturno, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

**Figura 4.26** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período diurno para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de  $r$  igual a 15% do desvio padrão. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

Para o período nocturno [Figuras 4.24 - 4.26] nos três grupos em estudo as formas das curvas são mais uma vez semelhantes. Porém as séries *detrended* apresentam maior complexidade em todas as escalas (teste  $t$ ,  $p < 0,05$ ). Ao filtrar-se o *trend* das séries, as frequências mais

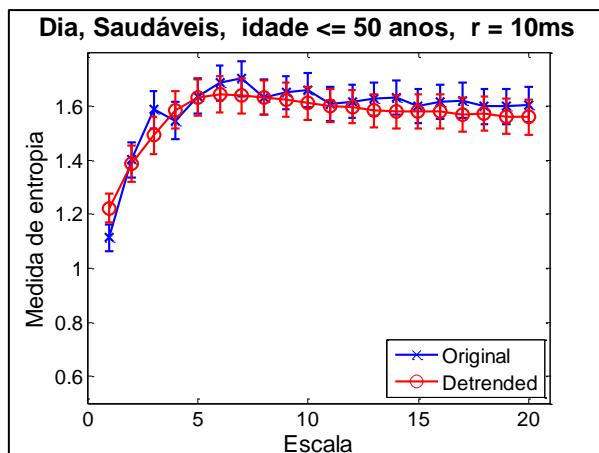
baixas vão ser eliminadas. O corte destas frequências vai contribuir para a diminuição do desvio padrão da série temporal. A Tabela 4.1 demonstra os valores médios dos desvios padrão das séries originais e das séries *detrended*.

**Tabela 4.1** – Diminuição do desvio padrão das séries originais para as séries detrended.

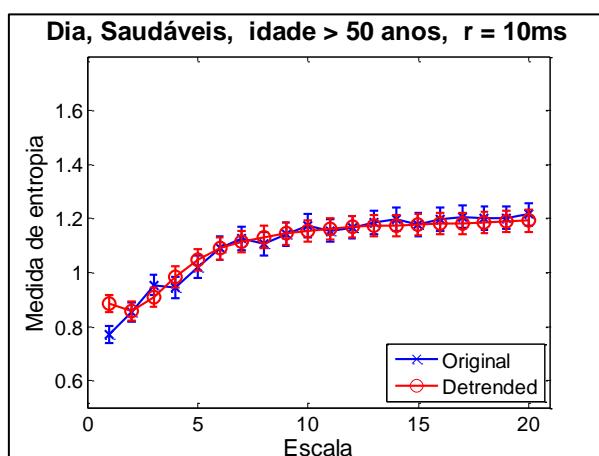
		Originais	Detrended	Diminuição (%)
<b>Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos</b>	Dia	0,0121	0,0072	40,5
	Noite	0,0157	0,0096	38,9
<b>Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos</b>	Dia	0,0131	0,0091	30,5
	Noite	0,0143	0,0112	21,7
<b>Indivíduos com insuficiência cardíaca</b>	Dia	0,0069	0,0041	40,6
	Noite	0,0075	0,0045	40

Se os valores de desvio padrão da série temporal diminuem, a probabilidade de encontrar correlações ao longo dela é maior, porque a probabilidade de existirem vectores que satisfazem as condições do vector *template* aumenta. Isto explica que os valores de entropia aumentem e consequentemente que a complexidade seja superior.

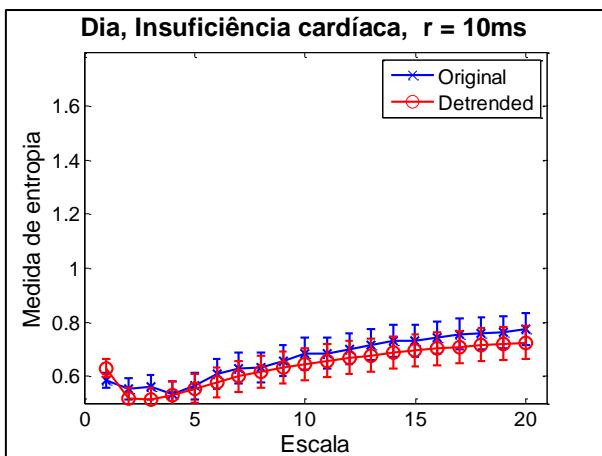
#### Parâmetro $r$ igual a 10 milissegundos



**Figura 4.27** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período diurno, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

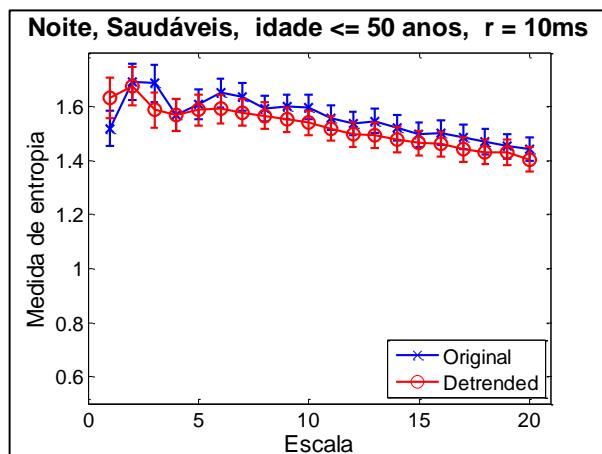


**Figura 4.28** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período diurno, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.

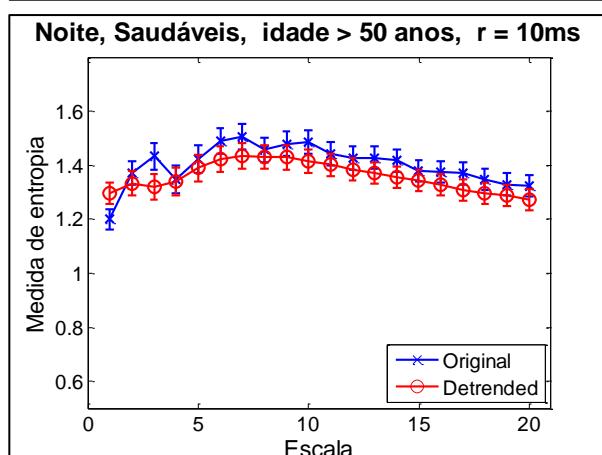


**Figura 4.29** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período diurno, para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão

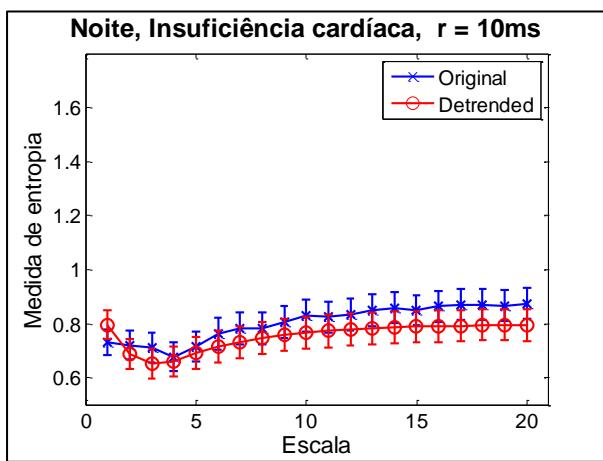
Para o período diurno [Figuras 4.27 - 4.29] não é possível diferenciar significativamente, para qualquer um dos grupos de indivíduos, a complexidade entre as séries originais e as séries que sofreram a eliminação das frequências inferiores a 0,004 Hz.



**Figura 4.30** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período nocturno, para indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.



**Figura 4.31** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período nocturno, para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão.



**Figura 4.32** – Curvas MSE das séries temporais originais e das séries *detrended*, durante o período nocturno, para indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo o valor de  $r$  igual a 10 milissegundos. Os símbolos representam os valores médios de entropia para cada grupo e as barras o erro padrão

Para o período nocturno [Figuras 4.30 - 4.32] também não existe diferenciação significativa de complexidade. Quando o  $r$  se mantém constante e são eliminadas as baixas frequências ocorre um aumento das correspondências em relação ao *template*. Isto sucede tanto para as de 2 componentes como das de 3; embora a proporção entre elas se mantenha constante. O que justifica que os valores de entropia não variem significativamente entre as duas séries.

Da análise da comparação entre as séries originais e as *detrended* conclui-se: que se o valor de  $r$  for variável ocorre uma alteração significativa dos valores de complexidade, embora a forma do gráfico não se altere. Mas se o parâmetro  $r$  tomar um valor fixo as alterações da curva MSE não são significativas.

## 5. Conclusão

No capítulo final deste trabalho são descritas as conclusões que podem ser retiradas do estudo efectuado. Na parte inicial é apresentado um pequeno resumo do trabalho e do seu conteúdo. Seguidamente os objectivos iniciais são analisados a partir dos resultados obtidos, concluindo acerca do seu sucesso ou insucesso. Algumas limitações que podem ter origem nas diversas opções tomadas para a realização do estudo são também explicadas. No final é dada a opinião pessoal do autor sobre a investigação realizada.

## 5.1 Resumo do trabalho

Este trabalho incidiu sobre o estudo da complexidade da dinâmica ritmo cardíaco, tendo como base as variações da frequência cardíaca. Estas devem-se a múltiplos factores, tais como: o controlo do sistema nervoso autónomo, a pressão arterial, as doenças cardíacas, a respiração, a idade, o género, os medicamentos, o tabaco, o álcool, o sono e o cansaço.

Muitos métodos lineares e não lineares podem ser usados para a análise da HRV. Uns apresentam resultados mais válidos em comparação com outros. O desenvolvimento da ciência e o aumento da capacidade de processamento dos computadores permitiu que métodos mais modernos substituíssem os antigos.

Inicialmente, a partir de uma análise linear usando o *HRV Toolkit* são obtidos diversos resultados e medidas nos domínios do tempo e da frequência. Mas o trabalho incidiu sobretudo no estudo da complexidade do ritmo cardíaco utilizando o método da *Multiscale Entropy*. Este baseia-se no cálculo da *Sample Entropy* para diferentes escalas temporais de uma série de dados criada a partir de um sinal biológico, neste caso a frequência cardíaca.

Uma versão para Matlab do algoritmo MSE foi criada. Este *software* permitiu a obtenção de resultados que posteriormente foram analisados.

Na realização da actividade foram usadas séries temporais (originais) e também séries *detrend* criadas a partir da eliminação das baixas frequências ( $< 0,004$  Hz) das primeiras. Os grupos de indivíduos (amostras) em estudo eram: indivíduos saudáveis com menos de 50 anos, indivíduos saudáveis com mais de 50 anos e indivíduos que sofrem de insuficiência cardíaca crónica.

Os resultados permitiram uma comparação entre as diversas curvas MSE obtidas contribuindo assim para as conclusões elaboradas por este relatório.

## 5.2 Objectivos Realizados

O principal objectivo deste trabalho era retirar conclusões acerca da complexidade da dinâmica cardíaca.

Os resultados obtidos pelo HRV *Toolkit* demonstram que no domínio do tempo as diversas estatísticas em estudo (AVNN, SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD, e os pNNx) permitem concluir que a regulação do sistema nervoso autónomo sobre a frequência cardíaca diminui com a idade e que os valores são ainda inferiores para indivíduos com insuficiência cardíaca.

Os mesmos resultados são também verificados no domínio da frequência com o estudo da potência espectral para diversas gamas de frequências (TOTPWR, ULF, VLF, LF, HF e LF/HF). Uma maior contribuição da actividade simpática foi verificada para os indivíduos que sofrem de insuficiência cardíaca em relação aos outros dois grupos. Observou-se que a actividade do sistema autónomo nervoso é muito superior durante o período nocturno, o que foi comprovado pelos vários valores obtidos. Estes resultados já tinham sido anteriormente verificados por inúmeros estudos.

A grande finalidade deste trabalho foi com base no algoritmo MSE estudar a complexidade da dinâmica cardíaca para diversos grupos de sujeitos sobre diferentes condições.

A análise dos resultados permitiu concluir que existe uma perda de complexidade com a idade. Isto foi comprovado para as séries temporais originais. Tanto para um valor do parâmetro  $r$  igual a 15 % do desvio padrão da série temporal como para um valor fixo (10 milissegundos). Nas séries *detrended* estes resultados também mantêm-se, embora para um  $r$  variável (15 % do desvio padrão) os valores obtidos não permitem tirar conclusões exactas.

Os indivíduos com insuficiência cardíaca crónica (CHF) em geral apresentam valores de complexidade muito inferiores aos restantes grupos nomeadamente quando o parâmetro  $r$  adquire um valor fixo. Os resultados obtidos pelas séries *detrended* para este grupo comprovam os das séries originais.

Resultados interessantes foram obtidos na comparação entre a actividade diurna e nocturna. Para os indivíduos saudáveis mais novos a complexidade da dinâmica da frequência cardíaca diurna é superior à nocturna. Já para os indivíduos mais velhos e para os indivíduos com insuficiência cardíaca, a complexidade durante o período nocturno é superior à do diurno. Isto foi comprovado tanto pelas séries originais como pelas *detrended*.

Por fim, comparando as séries originais com as filtradas concluiu-se que os resultados dependem do valor do parâmetro  $r$  seleccionado. Para um valor variável o gráfico apresenta valores significativamente superiores o que implica uma maior complexidade. Enquanto para um valor fixo quase não existem alterações dos valores de complexidade do ritmo cardíaco.

### 5.3 Limitações, trabalho futuro e apreciação final

O trabalho realizado apresenta algumas limitações. Na obtenção das séries temporais encontramos várias. Em primeiro lugar o dispositivo que foi usado para captação do sinal cardíaco é digital (não analógico). Por maior que seja a sua frequência de funcionamento poderá não captar o momento exacto do pico da onda R. Em segundo lugar a actividade própria do indivíduo poderá determinar que nem todos os batimentos sejam registados pelo *Holter*.

No processamento inicial de dados, isto é, na construção das séries de dados dos intervalos RR encontrar-se-á alguns *outliers*, batimentos que não sejam contados ou até ondas T que tenham valores muito elevados e que sejam consideradas como ondas R. Foram usadas apenas séries temporais com um número de *outliers* inferior a 10 %, de modo a que os resultados obtidos apresentem maior validade.

O maior problema é o ruído associado ao processo de obtenção dos dados. Alguns algoritmos não suportam sinais com muito ruído. No caso deste trabalho usou-se um algoritmo (*Multiscale Entropy*) que apresente resultados muito bons para dados com uma menor razão sinal/ruído.

O trabalho futuro pode incidir principalmente sobre a estratificação de risco. Por exemplo, para os indivíduos com insuficiência cardíaca identificar em que classes da NYHA se encontram e verificar as diferenças de complexidade entre as curvas MSE das diferentes classes. O mesmo procedimento pode ser aplicado a outros processos patológicos. Aplicar o algoritmo a outras séries fisiológicas tais como a pressão arterial, a respiração ou o controlo do balanço. E do ponto de vista teórico, testar se para séries temporais mais curtas, por exemplo de 30 minutos, se os resultados são semelhantes.

Numa perspectiva pessoal agradeço a oportunidade que me foi concebida para estudar este tema. O trabalho que realizei no último ano permitiu-me adquirir novas competências académicas e pessoais. Foi-me dada a possibilidade de aprender a importância do estudo do ritmo cardíaco na compreensão dos fenómenos biológicos do coração. Apesar de todas as dificuldades sinto-me bastante satisfeita com o que foi realizado, sendo minha intenção continuar a aprofundar esta temática. Num futuro próximo espero que outras investigações nesta área continuem a ser executadas, contribuindo substancialmente para o avanço da biomedicina.

## Bibliografia

- [1] *Encyclopaedia Britannica 2009 Ultimate Edition*. Focus Multimedia Ltd, 2008.
- [2] "Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use," Available: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/extract/93/5/1043>.
- [3] M. Esler, "The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias," *Clinical Autonomic Research*, vol. 2, n. 2, pp. 133-135, 1992.
- [4] M. N. Levy, *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*, Futura Publishing Company, 1994.
- [5] R. D. Berger, S. Akselrod, D. Gordon, and R. J. Cohen, "An Efficient Algorithm for Spectral Analysis of Heart Rate Variability," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 33, n. 9, pp. 900-904, 1986.
- [6] M. Kobayashi and T. Musha, "1/f fluctuation of heartbeat period," *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, vol. 29, n. 6, pp. 456-457, 1982.
- [7] G. Wu et al., "Chaotic Signatures of Heart Rate Variability and Its Power Spectrum in Health, Aging and Heart Failure," *PLoS ONE*, vol. 4, n. 2, p. e4323, 2009.
- [8] J. H. Tulen, F. Boomsma, and A. J. Man, "Cardiovascular control and plasma catecholamines during rest and mental stress: effects of posture," *Clinical Science (London, England: 1979)*, vol. 96, n. 6, pp. 567-576, 1999.
- [9] V. Avbelj, J. Kalisnik, R. Trobec, and B. Gersak, "Breathing rates and heart rate spectrograms regarding body position in normal subjects," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 33, n. 3, pp. 259-266, 2003.
- [10] M. T. Rosenstein, J. J. Collins, C. J. De Luca, and C. Michael, "A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets," *PHYSICA D*, vol. 65, pp. 117--134, 1993.
- [11] S. M. Pincus, "Approximate entropy as a measure of system complexity..," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 88, n. 6, pp. 2297-2301, 1991.
- [12] J. S. Richman and J. R. Moorman, "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 278, n. 6, pp. H2039-2049, 2000.
- [13] C. K. Peng, S. Havlin, J. M. Hausdorff, J. E. Mietus, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, "Fractal mechanisms and heart rate dynamics. Long-range correlations and their breakdown with disease," *Journal of Electrocardiology*, vol. 28, pp. 59-65, 1995.
- [14] M. Costa, A. L. Goldberger, and C. Peng, "Multiscale entropy analysis of biological signals," *Physical Review. E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, vol. 71, n. 2, p. 021906, 2005.
- [15] M. Costa, A. L. Goldberger, and C. Peng, "Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series," *Physical Review Letters*, vol. 89, n. 6, p. 068102, 2002.
- [16] R. E. Kleiger et al., "Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects," *The American Journal of Cardiology*, vol. 68, n. 6, pp. 626-630, 1991.

- [17] D. E. Lake, J. S. Richman, M. P. Griffin, and J. R. Moorman, "Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability," *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 283, n. 3, pp. R789-797, 2002.
- [18] D. Verlinde, F. Beckers, D. Ramaekers, and A. E. Aubert, "Wavelet decomposition analysis of heart rate variability in aerobic athletes," *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, vol. 90, n. 1, pp. 138-141, 2001.
- [19] "Heart Rate Variability Analysis with the HRV Toolkit. Basic Time and Frequency Domain Measures." Available: <http://www.physionet.org/tutorials/hrv-toolkit/>
- [20] J. Niskanen, "Software for advanced HRV analysis," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 76, n. 1, pp. 73-81, 2004.
- [21] "Breathing-control lowers blood pressure.". Available: <http://www.nature.com/jhh/journal/v15/n4/abs/1001147a.html>.
- [22] M. Rothschild, A. Rothschild, and M. Pfeifer, "Temporary decrease in cardiac parasympathetic tone after acute myocardial infarction," *The American Journal of Cardiology*, vol. 62, n. 9, pp. 637-639, 1988.
- [23] R. M. Carney et al., "Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction," *Circulation*, vol. 104, n. 17, pp. 2024-2028, 2001.
- [24] M. I. Owis, A. H. Abou-Zied, A. M. Youssef, e Y. M. Kadah, "Study of features based on nonlinear dynamical modeling in ECG arrhythmia detection and classification," *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, vol. 49, n. 7, pp. 733-736, 2002.
- [25] D. Chemla et al., "Comparison of fast Fourier transform and autoregressive spectral analysis for the study of heart rate variability in diabetic patients," *International Journal of Cardiology*, vol. 104, n. 3, pp. 307-313, 2005.
- [26] M. A. Pfeifer et al., "Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man," *Diabetes*, vol. 31, n. 4, pp. 339-345, 1982.
- [27] S. Axelrod, M. Lishner, O. Oz, J. Bernheim, and M. Ravid, "Spectral Analysis of Fluctuations in Heart Rate: An Objective Evaluation of Autonomic Nervous Control in Chronic Renal Failure," *Nephron*, vol. 45, n. 3, pp. 202-206, 1987.
- [28] M. Malik and A. J. Camm, "Heart Rate Variability," *Futura Publishing, Armonk, NY*, 1995.
- [29] L. Bernardi, C. Porta, A. Gabutti, L. Spicuzza, and P. Sleight, "Modulatory effects of respiration," *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, vol. 90, n. 1, pp. 47-56, 2001.
- [30] L. I. Mason e R. P. Patterson, "Determining the relationship of heart rate and blood pressure using voluntary cardio-respiratory synchronization (VCRS)," *Physiological Measurement*, vol. 24, n. 4, pp. 847-857, 2003.
- [41] S. M. Ryan, A. L. Goldberger, S. M. Pincus, J. Mietus, and L. A. Lipsitz, "Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men?," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 24, n. 7, pp. 1700-1707, 1994.
- [32] H. Bonnemeier et al., "Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 14, n. 8, pp. 791-799, 2003.
- [33] D. Ramaekers, H. Ector, A. Aubert, A. Rubens, and F. Van de Werf, "Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?," *European Heart Journal*, vol. 19, n. 9, pp. 1334 -1341, 1998.

- [34] S. Bekheit, M. Tangella, A. el-Sakr, Q. Rasheed, W. Craelius, e N. el-Sherif, "Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction," *American Heart Journal*, vol. 119, n. 1, pp. 79-85, 1990.
- [35] S. Guzzetti et al., "Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability," *Journal of Hypertension*, vol. 6, n. 9, pp. 711-717, 1988.
- [36] B. Eryonucu, K. Uzun, N. Güler, and M. Bilge, "Comparison of the acute effects of salbutamol and terbutaline on heart rate variability in adult asthmatic patients," *European Respiratory Journal*, vol. 17, n. 5, pp. 863 -867, 2001.
- [37] D. Lucini, F. Bertocchi, A. Malliani, and M. Pagani, "A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects," *Cardiovascular Research*, vol. 31, n. 4, pp. 633-639, 1996.
- [38] J. M. Ryan and L. G. Howes, "Relations between alcohol consumption, heart rate, and heart rate variability in men," *Heart*, vol. 88, n. 6, pp. 641-642, 2002.
- [39] P. Busek, J. Vanková, J. Opavský, J. Salinger, and S. Nevsímalová, "Spectral analysis of the heart rate variability in sleep," *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, vol. 54, n. 4, pp. 369-376, 2005.
- [40] T. Watanabe et al., "Effects of vital exhaustion on cardiac autonomic nervous functions assessed by heart rate variability at rest in middle-aged male workers," *International Journal of Behavioral Medicine*, vol. 9, n. 1, pp. 68-75, 2002.
- [41] J. E. Mietus, C. Peng, I. Henry, R. L. Goldsmith, e A. L. Goldberger, "The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure," *Heart*, vol. 88, n. 4, pp. 378 -380, 2002.
- [42] M. A. Woo, W. G. Stevenson, D. K. Moser, R. B. Trelease, and R. M. Harper, "Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure," *American Heart Journal*, vol. 123, n. 3, pp. 704-710, 1992.
- [43] P. W. Kamen, H. Krum, and A. M. Tonkin, "Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans," *Clinical Science (London, England: 1979)*, vol. 91, n. 2, pp. 201-208, 1996.
- [44] J. Mietus JE, "Time domains measures: from variance to pNNx," Available: <http://www.physionet.org/events/hrv-2006/mietus-1.pdf>.
- [45] B. Technologies, R. A. U, J. S. Suri, J. A. Spaan, e S. Krishnan, *Advances in Cardiac Signal Processing*, 1.<sup>º</sup> ed. Springer, 2007.
- [46] "Higher Order Spectra Analysis," Available: <http://www.ece.drexel.edu/CSPL/research/hos.html>.
- [47] R. M. Rao and A. S. Bopardikar, *Wavelet Transforms: Introduction to Theory & Applications*, Har/Dsk. Prentice Hall PTR, 1998.
- [48] C. Herley and Vetterli, "Wavelets and filter banks: theory and design," *Signal Processing IEEE Transactions on see also Acoustics Speech and Signal Processing IEEE Transactions on*, vol. 40, n. 9, pp. 2207-2232, 1992.
- [49] M. Akay, *Nonlinear Biomedical Signal Processing, Dynamic Analysis and Modeling (IEEE Press Series on Biomedical Engineering)*. Wiley-IEEE Press, 2000.
- [50] P. Grassberger and I. Procaccia, "Measuring the strangeness of strange attractors," *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 9, n. 1, pp. 189-208, 1983.
- [51] A. Wolf, J. Swift, H. Swinney, and J. Vastano, "Determining Lyapunov exponents from a time series," *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 16, n. 3, pp. 285-317, 1985.

- [52] C. K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series," *Chaos* (Woodbury, N.Y.), vol. 5, n. 1, pp. 82-87, 1995.
- [53] C. E. Shannon and W. Weaver, *The Mathematical Theory of Communication*. University of Illinois Press, 1998.
- [54] J. -. Eckmann and D. Ruelle, "Ergodic theory of chaos and strange attractors," *Reviews of Modern Physics*, vol. 57, n. 3, p. 617, 1985.
- [55] "Information dynamics," *Foundations of Physics Letters*, vol. 2, n. 6, pp. 618-618, 1989.
- [56] E. Ott, "Strange attractors and chaotic motions of dynamical systems," *Reviews of Modern Physics*, vol. 53, n. 4, p. 655, 1981.
- [57] P. Grassberger and I. Procaccia, "Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal," *Physical Review A*, vol. 28, n. 4, pp. 2591-2593, 1983.
- [58] T. M. Cover and J. A. Thomas, *Elements of Information Theory*, 99.<sup>º</sup> ed. Wiley-Interscience, 1991.
- [59] S. M. Pincus, I. M. Gladstone, and R. A. Ehrenkranz, "A regularity statistic for medical data analysis," *Journal of Clinical Monitoring*, vol. 7, n. 4, pp. 335-345, 1991.
- [60] S. M. Pincus and R. R. Viscarello, "Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 79, n. 2, pp. 249-255, 1992.
- [61] S. M. Pincus and A. L. Goldberger, "Physiological time-series analysis: what does regularity quantify?," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 266, n. 4, pp. H1643-1656, 1994.
- [62] S. M. Pincus, "Assessing serial irregularity and its implications for health," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 954, pp. 245-267, 2001.
- [63] D. P. Feldman and J. P. Crutchfield, "Measures of statistical complexity: Why?," *Physics Letters A*, vol. 238, n. 4, pp. 244-252, 1998.
- [64] Y.-C. Zhang "Complexity and 1/f noise. A phase space approach", *J. Phys. I*, vol. 1, p.971 , 1991.
- [65] W. Ganong, *Review of Medical Physiology*, McGraw-Hill Medical, 2005.
- [66] "PhysioNet." Available: <http://www.physionet.org/>.
- [67] "The BIDMC Congestive Heart Failure Database." Available: <http://www.physionet.org/physiobank/database/chfdb/>.
- [68] "Congestive Heart Failure RR Interval Database." Available: <http://www.physionet.org/physiobank/database/chf2db/>.
- [69] "The MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database." Available: <http://www.physionet.org/physiobank/database/nsrdb/>.
- [70] "Normal Sinus Rhythm RR Interval Database." Available: <http://www.physionet.org/physiobank/database/nsr2db/>.
- [71] N. E. Huang et al., "The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 454, n. 1971, pp. 903 -995, 1998.
- [72] P. Flandrin, P. Gonçalvès, and Rilling, "On empirical mode decomposition and its algorithms," *IEEEEURASIP Workshop on Nonlinear Signal and Image Processing NSIP*, vol. 3, pp. 8-11, 2003.

- [73] R. M. D. F. Pinto, "Novas abordagens ao estudo de sinais biomédicos: análise em tempo-frequência e transformada de Hilbert-Huang." Available: <http://repositorio.ul.pt/handle/10451/1827>.
- [74] R. Sinnreich, J. Kark, Y. Friedlander, D. Sapoznikov, and M. Luria, "Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics," *Heart*, vol. 80, n. 2, pp. 156-162, 1998.
- [75] I. M. Voronin and E. V. Biryukova, "Heart rate variability in healthy humans during night sleep," *Human Physiology*, vol. 32, n. 3, pp. 258-263, 2006.
- [76] G. B. Moody, "Spectral Analysis of Heart Rate Without Resampling," *Harvard-M.I.T. Division of Health Sciences and Technology*, 1993.
- [77] P. van de Borne, N. Montano, M. Pagani, R. Oren, and V. K. Somers, "Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure," *Circulation*, vol. 95, n. 6, pp. 1449-1454, 1997.
- [78] Ivanov PCh et al., "Sleep-wake differences in scaling behavior of the human heartbeat: analysis of terrestrial and long-term space flight data," *Europhysics Letters*, vol. 48, n. 5, pp. 594-600, 1999.
- [79] F. Togo and Y. Yamamoto, "Decreased fractal component of human heart rate variability during non-REM sleep," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 280, n. 1, pp. H17-21, 2001.



## Anexo 1 – Perfis dos sujeitos em estudo

Neste anexo, alguns dados sobre os sujeitos, que foram analisados neste trabalho, são apresentados.

Indivíduos saudáveis com idade inferior a 50 anos:

Nome do Ficheiro	Sexo	Idade	Nome do Ficheiro	Sexo	Idade
Filt-time-16265	Masculino	32	Filt-time-19088	Feminino	41
Filt-time-16272	Feminino	20	Filt-time-19090	Masculino	45
Filt-time-16273	Feminino	28	Filt-time-19093	Masculino	34
Filt-time-16420	Feminino	38	Filt-time-19140	Feminino	38
Filt-time-16483	Masculino	42	Filt-time-19830	Feminino	50
Filt-time-16539	Feminino	35	Filt-time-roch04.02	Masculino	28.5
Filt-time-16773	Masculino	26	Filt-time-roch05.02	Masculino	38
Filt-time-16786	Feminino	32	Filt-time-roch11.02	Masculino	39
Filt-time-16795	Feminino	20	Filt-time-roch22.02	Masculino	29
Filt-time-17052	Feminino	45	Filt-time-roch23.02	Masculino	40
Filt-time-17453	Feminino	32	Filt-time-roch25.02	Masculino	39
Filt-time-18177	Feminino	26	Filt-time-roch30.02	Masculino	35
Filt-time-18184	Feminino	34	Filt-time-roch31.02	Masculino	35

Indivíduos saudáveis com idade superior a 50 anos:

Nome do Ficheiro	Sexo	Idade	Nome do Ficheiro	Sexo	Idade
Filt-time-1501.01	Feminino	64	Filt-time-1597.01	Feminino	63
Filt-time-1503.01	Masculino	67	Filt-time-1609.01	Masculino	75
Filt-time-1505.01	Feminino	67	Filt-time-1615.01	Masculino	72
Filt-time-1507.01	Feminino	62	Filt-time-1633.01	Masculino	64
Filt-time-1514.01	Feminino	62	Filt-time-1642.01	Masculino	65
Filt-time-1518.01	Masculino	64	Filt-time-1644.01	Masculino	63
Filt-time-1523.01	Masculino	76	Filt-time-1645.01	Feminino	70
Filt-time-1525.01	Feminino	64	Filt-time-1650.01	Masculino	67
Filt-time-1530.01	Masculino	66	Filt-time-1652.01	Masculino	68
Filt-time-1534.01	Feminino	61	Filt-time-1655.01	Masculino	65
Filt-time-1536.01	Feminino	65	Filt-time-1657.01	Masculino	67
Filt-time-1539.01	Masculino	66	Filt-time-1666.01	Masculino	66
Filt-time-1542.01	Feminino	63	Filt-time-SLX002.01	Feminino	60
Filt-time-1544.01	Feminino	65	Filt-time-SLX006.01	Masculino	63
Filt-time-1550.01	Masculino	74	Filt-time-SLX007.01	Masculino	62
Filt-time-1557.01	Feminino	73	Filt-time-SLX008.01	Feminino	70
Filt-time-1563.01	Feminino	71	Filt-time-SLX009.01	Feminino	63
Filt-time-1564.01	Masculino	68	Filt-time-SLX011.01	Feminino	64
Filt-time-1570.01	Feminino	65	Filt-time-SLX012.01	Feminino	68
Filt-time-1583.01	Feminino	58	Filt-time-SLX014.01	Masculino	66
Filt-time-1590.01	Masculino	59	Filt-time-SLX016.01	Feminino	65
Filt-time-1591.01	Masculino	68	Filt-time-SLX017.01	Feminino	67
Filt-time-1595.01	Feminino	66	Filt-time-SLX020.01	Feminino	63

Indivíduos com insuficiência cardíaca crónica:

Nome do Ficheiro	Sexo	Idade	Classe (NYHA)
Filt-time-6796	Masculino	71	III-IV
Filt-time-7257a	Feminino	61	III-IV
Filt-time-8519	Masculino	63	III-IV
Filt-time-8552	Masculino	54	III-IV
Filt-time-8679	Feminino	59	III-IV
Filt-time-9049	Masculino	48	III-IV

<b>Filt-time-9377</b>	Masculino	51	III-IV
<b>Filt-time-9435</b>	Feminino	63	III-IV
<b>Filt-time-9643</b>	Masculino	22	III-IV
<b>Filt-time-9674</b>	Feminino	54	III-IV
<b>Filt-time-9706</b>	Masculino	61	III-IV
<b>Filt-time-9723</b>	Masculino	63	III-IV
<b>Filt-time-9778</b>	Masculino	61	III-IV
<b>Filt-time-9837</b>	Masculino	53	III-IV
<b>Filt-time-CARV22.01</b>	Masculino	55	III
<b>Filt-time-CARV24.01</b>	Feminino	59	III
<b>Filt-time-CARV25.01</b>	Masculino	68	III
<b>Filt-time-CARV27.01</b>	Masculino	62	III
<b>Filt-time-CARV34.01</b>	Masculino	39	III
<b>Filt-time-CARV35.01</b>	Feminino	38	III
<b>Filt-time-CARV40.01</b>	Masculino	62	III
<b>Filt-time-CARV42.01</b>	Masculino	62	III
<b>Filt-time-CARV44.01</b>	Masculino	65	III
<b>Filt-time-CARV45.01</b>	Masculino	43	III
<b>Filt-time-HFDG02.01</b>	?	34	II
<b>Filt-time-HFDG03.01</b>	?	54	II
<b>Filt-time-HFDG04.01</b>	?	53	I
<b>Filt-time-HFDG05.01</b>	?	79	II
<b>Filt-time-HFDG06.01</b>	?	43	II
<b>Filt-time-HFDG07.01</b>	?	58	II
<b>Filt-time-HFDG08.01</b>	?	50	I
<b>Filt-time-HFDG09.01</b>	?	72	I
<b>Filt-time-HFDG10.01</b>	?	62	III
<b>Filt-time-HFDG12.01</b>	?	64	II
<b>Filt-time-HFDG13.01</b>	?	37	I
<b>Filt-time-HFDG14.01</b>	?	63	III
<b>Filt-time-HFDG15.01</b>	?	56	III
<b>Filt-time-HFDG17.01</b>	?	35	II
<b>Filt-time-HFDG19.01</b>	?	66	III
<b>Filt-time-HFDG22.01</b>	?	51	II
<b>Filt-time-HFDG23.01</b>	?	64	III
<b>Filt-time-HFDG24.01</b>	?	51	III
<b>Filt-time-HFDG25.01</b>	?	58	III



## Anexo 2 – Software MSE, versão simplificada

Neste anexo é exibida uma versão muito simples do *software* utilizado na realização deste trabalho, anteriormente comentado na secção 2.3.

```
function MSE()
global Data
global m
global scale_max
global sz
global r
global SE
SE=0;
scale_max=20;
m=2;
[Name,Path] = uigetfile({'*.*'},'Open *.rr File');
if Name==0
else
Data=load (strcat(Path,Name));
sz=size(Data);
r=0.01;
%r=0.15*std(Data);
for scale=1:scale_max
    CoarseGraining(scale);
    SampleEntropy(scale)
end
PrintResults()
end
end

function CoarseGraining(scale)
global y
global Data
global sz
y=zeros(floor(sz(1)/scale),1);
for i=0:sz(1)/scale-1
    for k=1:scale
        y(i+1,1)=y(i+1,1)+Data(i*scale+k,1);
    end
    y(i+1,1)=y(i+1,1)/scale;
end
end

function SampleEntropy(scale)
global SE
global m
global y
global sz
global r
nlin=sz(1)/scale-m;
for i=2:3
    cont(i,1)=0;
end

for i=1:nlin
    for l=i+1:nlin
        k=0;
        while (k<m) && (abs(y(i+k,1)-y(l+k,1)) <= r)
            k=k+1;
            cont(k,1)=cont(k,1)+1;
        end
        if (k==m) && (abs(y(i+m,1)-y(l+m)) <= r)
            cont(m+1,1)=cont(m+1,1)+1;
        end
    end
end

for i=1:m
    if (cont(i+1,1)==0 || cont(i)==0)
```

```
        SE(i,scale)=-log(1/(nlin*nlin-1));
    else
        SE(i,scale)=-log(cont(i+1)/cont(i,1));
    end
end
end

function PrintResults()
global SE
global m
global r
global scale_max
global ftxt
[Nametxt,Pathtxt] = uiputfile({'*.txt'},'Save .txt File');
ftxt = fopen(strcat(Pathtxt,Nametxt), 'wt');
fprintf(ftxt, '\n');
fprintf(ftxt, '\nm = %d, r=%.3f\n\n',m,r);
for scale=1:scale_max
    fprintf(ftxt, '%d\t',scale);
    fprintf(ftxt, '%.3f\t',SE(m,scale));
    fprintf(ftxt, '\n');
end
fclose(ftxt);
end
```

Neste exemplo é considerado o valor fixo do parâmetro  $r$  igual a 10 milissegundos. Para alterar este parâmetro para 15 % do desvio padrão bastava eliminar a linha na qual está escrito  $r = 0.01$ , e substitui-la pela linha comentada em baixo.



## Anexo 3 – Software MSE

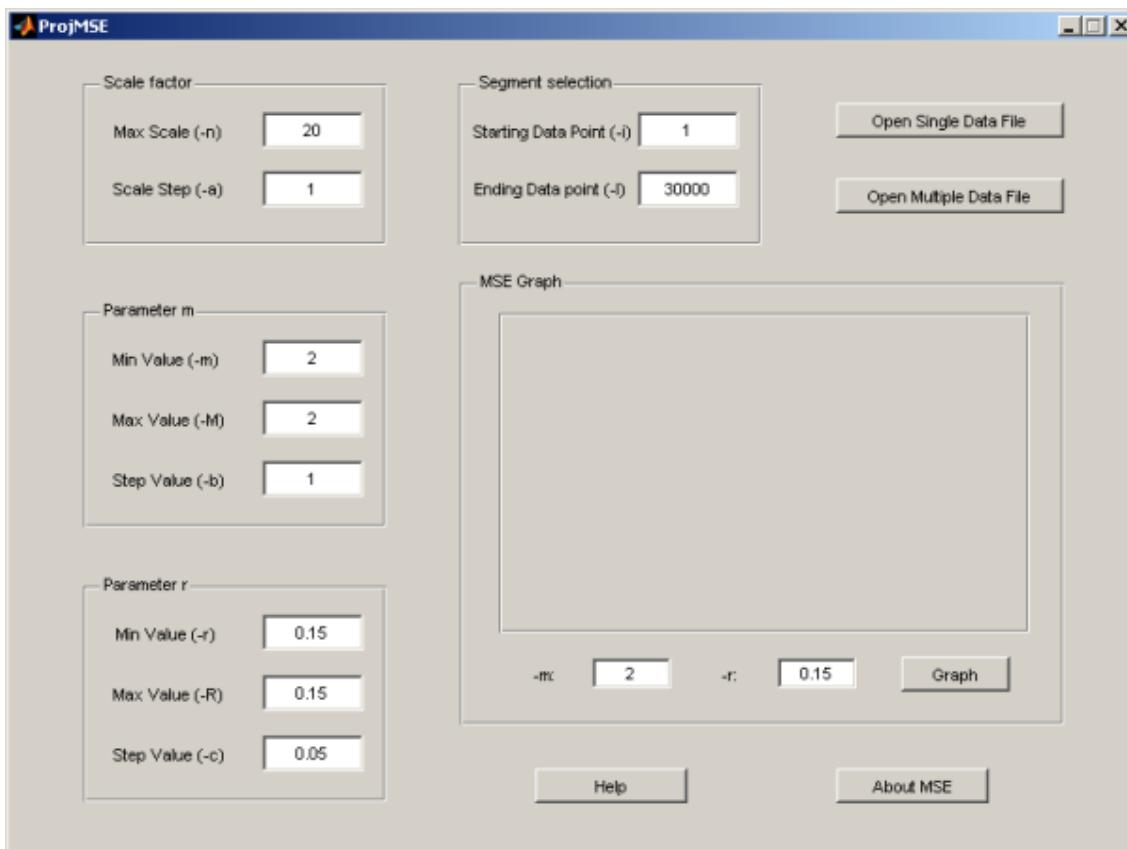
Neste anexo é apresentada uma versão completa do software MSE utilizado na realização deste trabalho. Com o auxílio da aplicação GUIDE, do Matlab, foi criado um interface e um código num ficheiro do tipo \*.m. Estes permitem a selecção de 3 opções:

1. Open Single Data File – Um ficheiro do tipo \*.rr pode ser seleccionado e para este são calculados os valores de MSE consoante os parâmetros escolhidos.
2. Open Multiple Data File – Um ficheiro do tipo \*.txt contendo uma listagem de ficheiros, do tipo \*.rr, pode ser seleccionado e para estes são calculados os valores de MSE consoante os parâmetros escolhidos.
3. Graph – Um ficheiro do tipo \*.rr pode ser seleccionado e para este é calculada a curva MSE consoante os parâmetros escolhidos.

Os parâmetros  $m$  e  $r$  podem ser alterados para o cálculo da *Sample Entropy*. Também as escalas e o segmento de dados no qual se pretende trabalhar podem ser modificados. Os ficheiros criados podem ser compilados num executável através do comando:

```
mcc -m ProjMSE
```

O interface criado num ficheiro do tipo \*.fig é apresentado na seguinte imagem.



O código deste software é o seguinte:

```
function varargout = ProjMSE(varargin)
```

```

gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',          mfilename, ...
                   'gui_Singleton',    gui_Singleton, ...
                   'gui_OpeningFcn',   @ProjMSE_OpeningFcn, ...
                   'gui_OutputFcn',    @ProjMSE_OutputFcn, ...
                   'gui_LayoutFcn',    [] , ...
                   'gui_Callback',     []);
if nargin && ischar(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargout
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end

function ProjMSE_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles, varargin)
handles.output = hObject;
guidata(hObject, handles);

function varargout = ProjMSE_OutputFcn(hObject, eventdata, handles)

varargout{1} = handles.output;
global scale_max
global scale_step
global m_min
global m_max
global m_step
global r_min
global r_max
global r_step
global i_min
global i_max
global r_graph
global m_graph
scale_max=20;
set(handles.MaxScale,'String',20);
scale_step=1;
set(handles.ScaleStep,'String',1);
m_min=2;
set(handles.MinM,'String',2);
m_max=2;
set(handles.MaxM,'String',2);
m_step=1;
set(handles.StepM,'String',1);
r_min=0.15;
set(handles.MinR,'String',0.15);
r_max=0.15;
set(handles.MaxR,'String',0.15);
r_step=0.05;
set(handles.StepR,'String',0.05);
i_min=1;
set(handles.StartDataPoint,'String',1);
i_max=30000;
set(handles.EndDataPoint,'String',30000);
m_graph=2;
set(handles.MGraph,'String',2);
r_graph=0.15;
set(handles.RGraph,'String',0.15);
uiwait(helpdlg('Welcome to the MSE software, which allows the calculation of
the Multiscale Entropy for time series','MSE software.'));

function OpenSingle_Callback(hObject, eventdata, handles)
global data
global SE
global scale_max

```

```

global scale_step
global r_min
global r_max
global r_step
global c
global i_min
global i_max
global nfile
global sd
global ftxt
global Nametxt
[Name,Path] = uigetfile({'*.rr'}, 'Open File');
if Name==0
else
u=load(strcat(Path,Name));
if i_max <= size(u,1)
data=u(i_min:i_max,1);
SE=0;
nfile=1;
count=1;
namefiles=0;
sd=std(data);
for scale=1:scale_step:scale_max
CoarseGraining(scale,nfile);
c=1;
for r=r_min:r_step:r_max
SampleEntropy(r,scale,nfile)
c=c+1;
end
end
PrintResults(count,namefiles);
if Nametxt==0
else
fclose(ftxt);
end
[Nameb,Pathb] = uiputfile({'*.mat'}, 'Save File');
if Nameb==0
else
save(strcat(Pathb,Nameb), 'SE');
end
else
uiwait(errordlg('Segment selection size bigger than data files','Error'));
end
end

function OpenMultiple_Callback(hObject, eventdata, handles)
global scale_step;
global scale_max
global nfile
global data
global count
global SE
global r_min
global r_step
global r_max
global c
global i_min
global i_max
global ftxt
global sd
global Nametxt
[Name,Path] = uigetfile({'*.txt'}, 'Open Multiple File');
if Name==0
else
fid = fopen(strcat(Path,Name));
SE=0;
A=0;
[~,count]=fscanf(fid,'%s');

```

```

nlin=i_max-i_min+1;
data=zeros(nlin,count);
fseek(fid,0,'bof');
for i=1:count
    A=fgets(fid);
    namefiles(i,1)=cellstr(A);
    if fopen(char(namefiles(i,1)), 'r') == -1
        uiwait(errordlg('Cannot open file','Error'));
        return
    end
    u=load(strcat(Path,char(namefiles(i,1)))); 
    data(1:nlin,i)=u(i_min:i_max,1);
end
fclose(fid);
for nfile=1:count
    sd=std(data(1:nlin,nfile));
    for scale=1:scale_step:scale_max
        CoarseGraining(scale,nfile);
        c=1;
        for r=r_min:r_step:r_max
            SampleEntropy(r,scale,nfile)
            c=c+1;
        end
    end
end
PrintResults(count,namefiles);
if Nametxt==0
else
    PrintAvarageResults(count);
    fclose(ftxt);
end
[Nameb,Pathb] = uiputfile({'*.mat'},'Save File');
if Nameb==0
else
    save(strcat(Pathb,Nameb), 'SE');
end
end

function MGraph_Callback(hObject, eventdata, handles)

global m_graph
var_mgr=str2double(get(hObject,'String'));
if var_mgr<=0 || var_mgr>10
    uiwait(errordlg('[-m]: m value must be between than 1 and
10(default:2)', 'Error'));
else
    m_graph=var_mgr;
end

function MGraph_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function RGraph_Callback(hObject, eventdata, handles)

global r_graph
var_rgr=str2double(get(hObject,'String'));
if var_rgr<=0
    uiwait(errordlg('[-r]: r value must be greater than
0(default:0.15)', 'Error'));
else
    r_graph=var_rgr;
end

function RGraph_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

```

```

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function CalculateGraph_Callback(hObject, eventdata, handles)
global scale_max
global scale_step
global r_graph
global m_graph
global i_min
global i_max
[Name,Path] = uigetfile({'*.rr'},'Open Single Data File');
if Name==0
else
u=load(strcat(Path,Name));
if i_max <= size(u,1)
x=u(i_min:i_max,1);
sd=std(x);
SE_graph=0;
for j=1:scale_step:scale_max
    nlin_graph=i_max-i_min+1;
    y=zeros(floor(nlin_graph/j),1);
    for i=0:nlin_graph/j-1
        for k=1:j
            y(i+1,1)=y(i+1,1)+x(i*j+k,1);
        end
        y(i+1,1)=y(i+1,1)/j;
    end
    nlin_scale=nlin_graph/j-m_graph;
    r_new=r_graph*sd;
    for i=1:11
        cont(i,1)=0;
    end
    for i=1:nlin_scale
        for l=i+1:nlin_scale
            k=0;
            while (k<m_graph) && (abs(y(i+k,1)-y(l+k,1)) <= r_new)
                k=k+1;
                cont(k,1)=cont(k,1)+1;
            end
            if (k==m_graph) && (abs(y(i+m_graph,1)-y(l+m_graph)) <= r_new)
                cont(m_graph+1,1)=cont(m_graph+1,1)+1;
            end
        end
    end
    for i=1:m_graph
        if (cont(i+1,1)==0 || cont(i)==0)
            SE_graph(i,j)=-log(1/(nlin_scale*nlin_scale-1));
        else
            SE_graph(i,j)=-log(cont(i+1)/cont(i,1));
        end
    end
    Final(j,2)=SE_graph(m_graph,j);
end
xmin=0;
xmax=max(j);
ymin=0;
ymax=max(Final(1:j,2))+0.1*max(Final(1:j,2));

subplot(1,1,1,'Parent',handles.Graph),plot(1:scale_step:scale_max,Final(1:sca
le_step:scale_max,2),'Marker','*'),axis ([xmin xmax ymin ymax])
else
uiwait(errordlg('Segment selection size bigger than data files','Error'));
end
end

```

```
function StartDataPoint_Callback(hObject, eventdata, handles)

global i_min
global i_max
var_i=str2double(get(hObject,'String'));
if var_i<1 || var_i >= i_max
    uiwait(errordlg('[-i]: minimum i must not be less than 1 and can not be
greater than maximum i (default:1)', 'Error'));
else
    i_min=var_i;
end

function StartDataPoint_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function EndDataPoint_Callback(hObject, eventdata, handles)

global i_max
global i_min
var_I=str2double(get(hObject,'String'));
if var_I<i_min
    uiwait(errordlg('[-I]: maximum i must be greater than i minimum
(default:number of data points)', 'Error'));
else
    i_max=var_I;
end

function EndDataPoint_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function MinR_Callback(hObject, eventdata, handles)

global r_max
global r_min
var_r=str2double(get(hObject,'String'));
if var_r<=0 || var_r > r_max
    uiwait(errordlg('[-r]: minimum r must be greater than 0 and smaller than
maximum r (default:0.15)', 'Error'));
else
    r_min=var_r;
end

function MinR_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function MaxR_Callback(hObject, eventdata, handles)

global r_max
global r_min
var_R=str2double(get(hObject,'String'));
if (var_R<=r_min || var_R<=0 )
    uiwait(errordlg('[-R]: maximum r must be greater than 0 and >= [-r]
(default:0.15)', 'Error'));
else
    r_max=var_R;
end
```

```

function MaxR_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function StepR_Callback(hObject, eventdata, handles)

global r_max
global r_min
global r_step
var_c=str2double(get(hObject,'String'));
if (var_c<=0 || var_c<(r_max-r_min)/10)
    uiwait(errordlg('[ -c]: r increment must be greater than ((maximum r -
minimum r)/10) (default:0.05)', 'Error'));
else
    r_step=var_c;
end

function StepR_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function MinM_Callback(hObject, eventdata, handles)

global m_min
global m_max
var_m=str2double(get(hObject,'String'));
if var_m<=0 || var_m>=10 || var_m>m_max
    uiwait(errordlg('[ -m]: minimum m value must be between 1 and maximum m
(default:2)', 'Error'));
else
    m_min=var_m;
end

function MinM_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function MaxM_Callback(hObject, eventdata, handles)

global m_max
global m_min
var_M=str2double(get(hObject,'String'));
if var_M>=10 || var_M<m_min
    uiwait(errordlg('[ -M]: maximum m value must be between minimum m and 10
(default:2)', 'Error'));
else
    m_max=var_M;
end

function MaxM_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function StepM_Callback(hObject, eventdata, handles)

```

```

global m_step
var_b=str2double(get(hObject,'String'));
if (var_b<=0 || var_b>10)
    uiwait(errordlg('[-b]: m increment must be between 1 and 10
(default:1)');
else
    m_step=var_b;
end

function StepM_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function MaxScale_Callback(hObject, eventdata, handles)

global scale_max
var_n=str2double(get(hObject,'String'));
if var_n>40 || var_n<=0
    uiwait(errordlg('[-n]: maximum scale must be between 1 and 40
(default:20)', 'Error'));
else
    scale_max=var_n;
end

function MaxScale_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function ScaleStep_Callback(hObject, eventdata, handles)

global scale_step
var_a=str2double(get(hObject,'String'));
if var_a>10 || var_a<=0
    uiwait(errordlg('[-a]: scale increment must be between 1 and 10
(default:1)', 'Error'));
else
    scale_step=var_a;
end

function ScaleStep_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function CoarseGraining(scale,nfile)
global y
global data
global i_min
global i_max
global nlin
nlin=i_max-i_min+1;
y=zeros(floor(nlin/scale),1);
for i=0:nlin/scale-1
    for k=1:scale
        y(i+1,1)=y(i+1,1)+data(i*scale+k,nfile);
    end
    y(i+1,1)=y(i+1,1)/scale;
end

function SampleEntropy(r,scale,nfile)

```

```

global SE
global m_max
global y
global c
global sd
global nlin
nlin_scale=nlin/scale-m_max;
r_new=r*sd;
for i=1:11
    cont(i,1)=0;
end

for i=1:nlin_scale
    for l=i+1:nlin_scale
        k=0;
        while (k < m_max && abs(y(i+k,1)-y(l+k,1)) <= r_new)
            k=k+1;
            cont(k,1)=cont(k,1)+1;
        end
        if (k==m_max) && (abs(y(i+m_max,1)-y(l+m_max,1)) <= r_new)
            cont(m_max+1,1)=cont(m_max+1,1)+1;
        end
    end
end

for i=1:m_max
    if (cont(i+1,1)==0 || cont(i,1)==0)
        SE(i,scale,c,nfile)=-log(1/(nlin_scale*nlin_scale-1));
    else
        SE(i,scale,c,nfile)=-log(cont(i+1,1)/cont(i,1));
    end
end

function PrintResults (count,namefiles)
global SE
global m_min
global m_max
global m_step
global r_min
global r_step
global scale_max
global scale_step
global c
global ftxt
global Nametxt
[Nametxt,Pathtxt] = uiputfile({'*.txt'},'Save .txt File');
if Nametxt==0
else
ftxt = fopen(strcat(Pathtxt,Nametxt), 'wt');
fprintf(ftxt,'\n');
for m=m_min:m_step:m_max
    for k=1:c-1
        fprintf(ftxt,'nm = %d, r=%.3f\n\n', m, r_min+(k-1)*r_step);
        if count>1
            for nfile=1:count
                fprintf(ftxt,'t%.6s',char(namefiles(nfile,1)));
            end
            fprintf(ftxt,'\n');
        end
        for scale=1:scale_step:scale_max
            fprintf(ftxt,'%d\t',scale);
            for l=1:count
                fprintf(ftxt,'%.3f\t',SE(m,scale,k,l));
            end
            fprintf(ftxt,'\n');
        end
    end
end

```

```

end
end

function PrintAvarageResults(count)
global c
global m_min
global m_max
global m_step
global r_min
global r_step
global scale_step
global scale_max
global ftxt
global SE
fprintf(ftxt, '\n*****\n');
fprintf(ftxt, 'Mean and SD over all files\n');
fprintf(ftxt, '*****\n');
for k=1:c-1
    fprintf(ftxt, '\n');
    for m=m_min:m_step:m_max
        fprintf(ftxt, '\tm = %d, r=%.3f', m, r_min+(k-1)*r_step);
    end
    fprintf(ftxt, '\n');
    for m=m_min:m_step:m_max
        fprintf(ftxt, '\tmean\tsd');
    end
    fprintf(ftxt, '\n');
    for scale=1:scale_step:scale_max
        fprintf(ftxt, '%d\t', scale);
        for i=m_min:m_step:m_max
            av=0.0;
            for l=1:count
                av=av+SE(i,scale,k,l);
            end
            sd1=std(SE(i,scale,k,1:count));
            av=av/count;
            fprintf(ftxt, '%.3f\t%.3f\t', av,sd1);
        end
        fprintf(ftxt, '\n');
    end
end
end

function Help_Callback(hObject, eventdata, handles)
uiwait(helpdlg(strvcat('Setting parameters for mse (to calculate
entropy):','Parameter m - pattern length','Parameter r - similarity
criterion.',', ','Open Single Data File:','Allows to calculate the entropy of a
single file (*.rr) for the selected scales.',', ','Open Multiple Data
File','Allows the selection of a *.txt file containing a list of several rr
files for which the entropy is calculated.',', ','Graph:','A MSE curve is
obtained by selecting a rr file for the selected values of m and r.',', ',', ','
'),'Help'));

function About_Callback(hObject, eventdata, handles)
uiwait(helpdlg(strvcat('MSE Software developed using Matlab GUIDE
application.','Based on Multiscale Entropy Analysis
(http://www.physionet.org/physiotools/mse/'),'By Tiago Marques Pires'), 'About
MSE'));

```



